

[SS-007]

Kalıtsal FXI Eksikliği olan Hastalarımız ve Fenotip-Genotip İlişkisi

Canan Albayrak¹, Davut Albayrak², Hakan Gürkan³, Selma Demir³

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümü, Samsun

²Samsun Medicalpark Hastanesi, Samsun

³Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Edirne

Kalıtsal faktörü XI (FXI) eksikliği, hemofili C olarak da adlandırılan F11 genindeki mutasyonların neden olduğu nadir bir kanama bozukluğu olup otozomal resesif geçişlidir. F11 geni, 4'üncü kromozomun (4q35) uzun kolunda bulunur ve 15 ekzondan oluşur. Bugüne kadar, FXI eksikliği olan hastalarda F11 geninde 220'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Genel olarak Askenazi Yahudileri dışında sıklığı milyonda bir olarak tanımlanmıştır. Türkiye'de az sayıda hastada kalıtsal faktör XI eksikliği gösterilmiş ve mutasyonları çalışılmıştır. Karadeniz bölgesinde hastalığı yüksek oranda görmekteyiz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde kalıtsal Faktör XI eksikliği tanısı alan hastalarımızın fenotip-genotip ilişkisini belirlemektir.

Yöntemler: Kliniğimize kanama bulguları ile gelen hastalarda, öykü ve fizik muayene sonrasında PT testi normal, APTT testi normalden uzun bulunduğu sırasında sırasıyla faktör VIII, VWF, IX, XI ve XII aktivitesi çalışıldı. Faktör XI aktivitesi %20'nin altında olanlar ağır faktör XI eksikliği olarak değerlendirildi. Faktör XI aktivitesi %20-70 olanlar ise hafif faktör XI eksikliği olarak değerlendirildi. Ailelere genetik geçiş hakkında bilgi verildi ve aile içinde tarama yapıldı. Bu çalışma için hastanemizin etik kurulundan onay alındı. Onüç aileye faktör F11 gen mutasyonu çalışıldı. Genomik DNA, periferik kan lenfositlerinden izole edildi. Hedeflenen gen bölgesi PCR ile büyütüldü. Mutasyon analizi yapıldı.

Bulgular: Kliniğimizde 2005-2018 yılları arasında 255 hastada kalıtsal faktör XI eksikliği tespit edildi. Hastalarımızın 85'inde faktör XI düzeyi %20'nin altında idi, ağır faktör XI eksikliği olarak yorumlandı. İlimiz ve çevre illerden hastaların refere edildiği hastanemiz yaklaşık beş milyonluk nüfusa hizmet vermektedir. Bulunan hasta sayısı nüfusa oranlanırsa kalıtsal faktör XI eksikliği sıklığı bölgemizde çok yüksektir. Heterozigot sıklık en az 30 binde bir, homozigot sıklık ise en az 60 binde bir olarak hesaplanabilir. Onüç ağır faktör XI eksikliği olan hastamız ve aile bireylerinden faktör XI düzeyi ve mutasyon analizi çalışıldı. Tüm hastalarda ve ailelerinde mutasyon tespit edildi. Dokuz hasta homozigot, dört hasta ise bileşik heterozigot olarak değerlendirildi. Aile bireylerinden 27'si ise heterozigot idi. Toplam 40 hastada 53 mutant allel tespit edildi. Hastaların 22'si erkek, 18'i kadındı. En sık bulunan mutasyon p.Ala109Thr olup, mutasyona uğramış allellerin % 77'sinde (41/53) bulundu. İkinci sıklıkta bulunan mutasyon p.Ala43Thr, mutasyona uğramış allellerin % 11'inde (6/53) bulundu. Üçüncü sıklıkta bulunan mutasyonlar ise p.Glu135Ter, c.325 + 1G>A ve p.Thr150Met olup herbiri mutasyona uğramış allellerin % 4'ünde (2/53) bulundu. Bir hastamızda yarık damak yarık dudak, bir hastamızda ise vezikoüretal reflü tespit edildi.

Sonuçlar: Ağır kalıtsal FXI eksikliği olan 13 ailede beş farklı mutasyon tespit edildi. Bu çalışma Türkiye'den bildirilen en geniş kalıtsal faktör XI eksikliği mutasyon çalışmasıdır. Halen mutasyonu çalışılan hastalarımız vardır. Türkiye'den daha önce bildirilen birkaç makalede, Türk toplumunda FXI eksikliğinin genetik heterojenliğine dikkat çekilmiştir. Ancak bu çalışmada, %77 sıklıkta bulunan p.Ala109Thr mutasyonu, Türkiye'nin kuzey bölgesinde yüksek sıklıkta bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: HEMOFİLİ C, FAKTÖR XI EKSİKLİĞİ, GENOTİP, FENOTİP

[SS-008]

Hemofilide Yeni Tedavi Seçeneklerinde Hasta ve Hasta Yakını Perspektifi

Mehmet Can Uğur¹, Kaan Kavaklı²

¹İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş-Amaç:

Günümüzde hemofili hastalığının tedavisinde haftada 2 veya 3 defa intravenöz infüzyonla yapılan profilaktik faktör replasmanı uygulanmaktadır. Son yıllarda dünyada kullanıma giren, ülkemizde de rutin uygulamaya girmesi beklenen farklı tedavi seçenekleri gündemdedir. Bu tedaviler albumin, immunglobulin G-Fc fragmanı ve polietilen glikol (PEG) ile yarı ömrü uzatılmış Faktör VIII ve Faktör IX preperatları (EHL); Concizumab, Emicizumab ve Fitusiran gibi subkutan uygulanan tedaviler ve adenovirüsün vektör olarak kullanıldığı gen tedavisidir.

Bu çalışmada hemofilikler ve ailelerinin yeni tedavi seçeneklerine bakış açısı, onlardan beklentileri ve çekincelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem:

Hasta ve ebeveynlerine yüzyüze görüşme yöntemiyle tarafımızca geliştirilen "Hemofilide Yeni Tedaviler Anketi" uygulandı. Elde edilen veriler hasta ve ebeveynler alt gruplarında kesitsel olarak değerlendirildi.

İstatistik:

SPSS 21.0 programı kullanılarak Chi-Square testi ile değerlendirildi. p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

32 hasta ve 29 ebeveyn olmak üzere toplam 61 kişiye anket uygulandı.

Hemofilikler ve ebeveynlere EHL faktörler hakkındaki tercihleri sorulduğunda, hemofiliklerin 31'i evet (%50,8), 1'i hayır (%1,6); ebeveynlerin 27'si evet (%44,6), 2'si hayır (%3,2) yanıtını vermiştir (p=0.496). Subkutan moleküller hakkındaki tercihleri sorulduğunda, hemofiliklerin 27'si evet (%44,2), 5'i hayır (%8,1); ebeveynlerin tamamı evet yanıtını vermiştir ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.026). Katılımcıların gen tedavisi hakkındaki tercihleri sorulduğunda, hemofiliklerin 27'si evet (%44,2), 5'i hayır (%8,1); ebeveynlerin 26'sı evet, 3'ü hayır yanıtını vermiştir (p=0.542).

Katılımcılardan yeni tedavi seçeneklerinden birini tercih etmeleri istendiğinde, verilen yanıtlar Grafik-1'de gösterilmiştir.

Her iki katılımcı grubunda EHL, subkutan ilaçlar veya gen tedavisi tercihlerinin hemofili tipi, inhibitör öyküsü, aldığı tedavi, kullandığı faktör ürünü, haftalık enjeksiyon sayısı, yeni tedaviler hakkındaki farkındalık ve bilgi alma kaynakları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

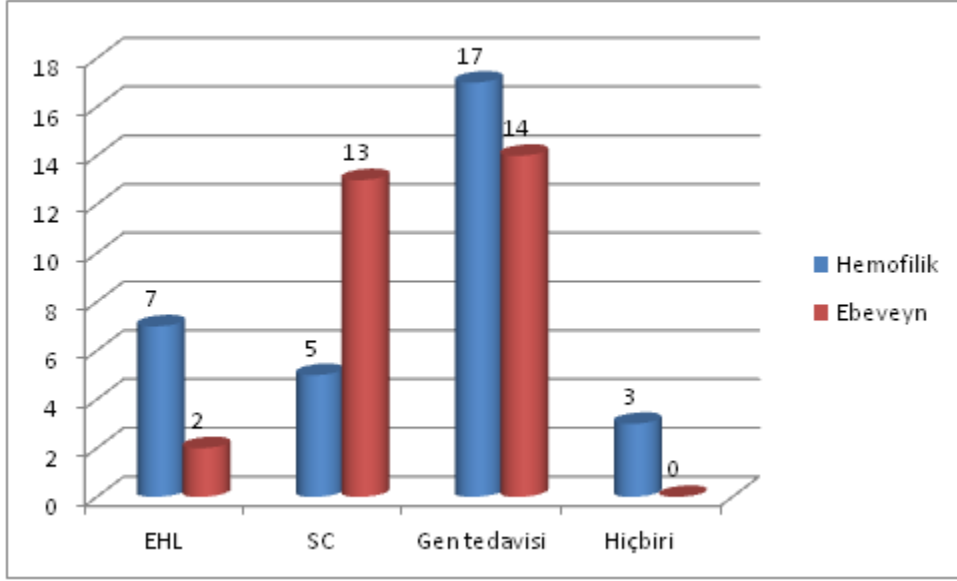
Tartışma ve Sonuç:

Hemofili tipi, inhibitör öyküsü, aldığı tedavi, kullandığı faktör ürünü, haftalık enjeksiyon sayısı, yeni tedaviler hakkındaki farkındalık ve bilgi alma kaynaklarının hemofilikler ve yakınlarının tedavi seçeneklerine yaklaşımlarında etkili olmadığı saptandı. Hem hemofilikler, hem de yakınları tarafından en çok tercih edilen tedavi gen tedavisiydi. Subkutan tedaviler ebeveynler, EHL faktörler ise hemofilikler tarafından ikinci sırada tercih edilmekteydi. Tedavi seçeneklerinin tercih edilme nedenleri değerlendirildiğinde, daha az sayıda enjeksiyon olanağı sağlamaları her üç tedavi için de en çok saptanan tercih nedeniydi. Hayır yanıtı en az EHL faktörlerde görülmekteyken, ilaç yan etki endişesi her üç tedavi seçeneğinde de en fazla saptanan tercih etmeme nedeniydi.

Hasta ve yakınlarının hemofilideki yeni tedavi seçeneklerine olan yaklaşımları hakkında elde edilen verilerin daha büyük çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Hemofili, emicizumab, gen tedavisi, EHL

Grafik-1



Hemofilikler ve ebeveynlerinin yeni tedavi seçenekleri hakkındaki tercihleri

[SS-009][Kabul:Sözlü]

Faktör VII Eksikliği Tanısıyla İzlenen Hastalar: Tek Merkez Deneyimi

Esra Pekpak, Sinan Akbayram

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Gaziantep

Amaç: Faktör VII (FVII) eksikliği, otozomal resesif kalıtılan, sıklığı 1/500.000 olan ve nadir kanama bozuklukları içerisinde en sık görülen formudur. Faktör düzeyi ile kanamaların ağırlığı arasında birebir ilişki yoktur. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği Bilimsel Standardizasyon Kurulu (ISTH-SCC) kanama bozuklukları için yeni bir sınıflandırma yapmıştır. Bu sınıflamaya göre; F VII düzeyi < % 10 ise ağır (spontan major kanamalar için en yüksek riskli grup), % 10-20 ise orta (spontan ya da tetiklenmiş hafif kanama riski olan grup), %20-50 ise (asemptomatik grup) hafif düzeyde eksiklik olarak kabul edilmektedir. Faktör VII eksikliği olan hastaların çoğunda burun kanaması semptomu görülmektedir. Hastaların % 30-40'ı ise asemptomatiktir. Hayati kanamalar (intrakranial kanama, gastrointestinal kanama) daha nadirdir ve genellikle 6 ay-5 yaş arasında görülür. Merkezimizde FVII eksikliği tanısı ile takip ettiğimiz hastaların tanı ve izlemedeki kanama profilini değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç-Yöntem:** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü'müzde FVII eksikliği tanısı ile izlenen hastalar çalışmaya alındı. Dosyaları taranarak retrospektif olarak veriler toplandı. Hastaların tanı anındaki yakınmaları, laboratuvar bulguları, profilaksi kullanım durumu ve kanama öyküleri değerlendirildi. **Bulgular:** Faktör VII eksikliği tanısı ile izlenen 22 hasta değerlendirildi. Ortanca yaşları 112 ay (37-205 ay) idi. Cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde E/K:2.1 olduğu görüldü. Tanı anında ortanca yaşları 84 ay (0-192 ay) idi. Tanıda hastaların birinde intrakraniyal kanama, 10'unda burun kanaması, birinde göbek kanaması, birinde diş eti kanaması, ve iki hastada yumuşak doku kanaması vardı, yedi hastada ise kanama bulgusu yoktu. Tanıda en sık başvuru nedeninin burun kanaması (%45.4) olduğu ve hastaların % 31.8'inin ise asemptomatik olduğu görüldü. Laboratuvar incelemeleri değerlendirildiğinde; tüm hastalarda PT ve INR değerleri uzundu. Faktör VII düzeyi 5 (% 22.7) hastada < % 10, 5 (% 22.7) hastada %10-20, 12 (.5 54.6) hastada ise >= % 20 saptandı. İntrakraniyal kanaması olan hastanın FVII düzeyi % 2 olup postnatal 7. günde kanama nedeniyle operasyon ve şant gereksinimi öyküsü vardı, hasta izlemede profilaksiye alınmıştı. Profilaksiye alınan diğer hasta ise FVII düzeyi % 2 olan ve tekrarlayan eklem kanamaları olan bir hastaydı. On dört hastada ise izlemede kanama bulgusu yoktu. Diğer 6 hastada ise burun kanaması gibi mukozal kanamalar olduğu dönemde traneksamik asit kullanımı öyküsü vardı. **Sonuç:** Faktör FVII eksikliği tanısı ile izlenen hastalarda sıklıkla mukozal kanamalar görülmesine rağmen intrakraniyal kanama ve eklem kanamaları görülebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: FVII eksikliği, çocuk, kanama

[SS-010]

Hemofili Hastalarının Yüzleştiği Önemli Gerçeklerden Biri; Kanser

Fatma Keklik Karadağ, Ayşenur Arslan, Nur Soyer, Güray Saydam, Fahri Şahin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi, İzmir, Türkiye

Giriş: Günümüzde tedavi ve bakım hizmetlerindeki gelişmelerle birlikte hemofili A ve B hastaları da hemofili olmayan toplum bireyleri ile benzer şekilde yaşlanmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte hemofili hastaları kalıtsal kanama bozukluğuna bağlı görülen artropati, hepatit gibi morbiditelerin dışında yaş ile doğrudan ilişkili olan kardiyovasküler hastalıklar, kanser gibi çeşitli kronik hastalıklarla da karşı karşıya kalmaktadırlar. Bu çalışmada kliniğimizde takipli olan kanserli hemofili olguları sunulmuştur.

Metod: Ege erişkin hemofili ve tromboz merkezinde takip edilmekte olan hemofili a ve b hastaları değerlendirilmiş olup kanser tanısı olan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Kanser tanısı olan 7 hastanın geriye dönük olarak dosyaları incelenerek sosyodemografik durumları, hemofili tipi, faktör düzeyleri, faktör replasman durumları, komorbiditeleri, aldıkları kanser tanı ve tipi, verilen tedaviler ve son kontrol tarihleri kaydedilmiştir.

Bulgular: Yaş aralığı 46-64 yıl olan kanser tanılı 2 hemofili B ve 5 hemofili A hastasının verileri (**tablo-1**) değerlendirilmiştir. Hastalardan 2 tanesi kolon kanseri tanısı almıştır (olgu-1 ve 5). Her iki hasta da başarılı cerrahi sonrası kemoterapi almış olup halen izlenmektedir. Hematolojik kanseri olan 1 hasta bulunmaktaydı. Bu hasta (olgu-3) 18 yaşında iken akut myeloid lösemi tanısı almış olup 7+3 kemoterapisi ardından yüksek doz Ara-c tedavisi verilerek remisyona girmiştir ve 2008 yılından beri remisyonda izlenmektedir. Nazofarinks karsinomu tanısı almış olan 1 hasta, hafif hemofili b nedeni ile izlemimizde olup 2011 yılında faktör replasmanı sonrası opere edilmiş ardından kemoterapi almıştır. Akciğer kanseri tanısı olan 1 hasta bulunmaktaydı (olgu-7) ve bu hasta metastatik beyin tümörünün rezeksiyonu ile tanı almıştır. Hepatosellüler karsinomu olan 1 hasta hepatit c ye bağlı karaciğer sirozu ile takipte olup ağır hemofili a tanılıydı (olgu-4). Child-C karaciğer sirozu olan bu olgu hepatic yetmezlik ve sepsis nedeni ile kaybedilmiştir. Hiçbir hastada inhibitör izlenmemiştir.

Tartışma ve Sonuç: Çağımızda giderek artan sıklıkta görülen kanser yaşlanan hemofili hastalarında da daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanı için gerekli olan tetkikler esnasında, cerrahi sürecinde veya tedavi için gerekli olan kemoradyoterapi sürecinde bu hastalarda kanama sıklığı artmaktadır. Hemofili tanılı kanser hastalarının yönetimi mutlaka multidisipliner olarak deneyimli merkezlerde titizlikle yürütülmelidir.

Anahtar Kelimeler: hemofili, kanser, hemofili ve yaşlanmak

Tablo-1. Hastaların sosyodemografik verileri ve özellikleri

Olgu	Yaş (yıl)	Hemofili tip	Hemofili	Faktör replasmanı	Ek hastalık	Kansertürü	Tedavi	Durum
1	59	B	hafif	kanadıkça	Diyabet	Kolon-adenokarsinom	Cerrahi kemoradyoterapi	Hayatta
2	46	B	hafif	kanadıkça	-	Nazofarinks-nonkeratinize karsinom	Cerrahi kemoterapi	Hayatta
3	48	A	ağır	kanadıkça	-	Akut myeloid lösemi	kemoterapi	Hayatta
4	60	A	ağır	profilaksi	Karaciğer sirozu, HCV	Hepatosellüler karsinom	-	Kaybedildi
5	48	A	hafif	kanadıkça	-	Kolon	Cerrahi kemoterapi	Hayatta
6	64	A	ağır	profilaksi	Diyabet hipertansiyon	Mide karsinom	Cerrahi	Hayatta
7	63	A	hafif	kanadıkça	-	Küçük hücreli akciğer karsinomu	Kranial metastazektomi	Hayatta

[SS-011]

Harmony in Marriage And Sexual Life in Women in Families with Hemophilia and Women in Families Without Hemophilia

Irmak Gumustas¹, Basak Koc², Bulent Zulfikar²

¹The Hemophilia Society of Turkey

²Istanbul University, Oncology Institute, Department of Pediatric Hematology and Oncology

Introduction: Haemophilia A and B are a life-long X-linked coagulation disorders caused by the deficiency of factors VIII (FVIII) and IX (FIX), respectively. As in all chronic diseases, the social and psychological life of the patients is affected. The aim of this study is to compare the harmony in marriage and sexual life between women in families with haemophilia and women in families without haemophilia.

Methods: It has been tried to define vital events and psychological problems affecting marriage and sexual adjustment. Survey model has been used in the research and harmony scores of the people in their marriage and sexual lives have been checked. Target population of the study consists of the married women who have haemophiliac relatives or who do not have any haemophiliac relative. Sample group of the research consists of 100 people in total and 50 for each group. Marriage Harmony Scale and Sexual Harmony Scale were used in face to face interviews. SPSS 24.0 has been used for statistical analysis.

Results: The scale scores of the women who have haemophiliac relatives have been determined to be lower than the scale scores of the women in the families who do not have haemophilia history. The total score of sexual adjustment was $97,700 \pm 23,395$ in the control group and $77,660 \pm 29,460$ in the patient group ($p=0,000$). In the marital adjustment scale, the total score was $41,920 \pm 13,433$ in the control group and $34,820 \pm 14,499$ in the patient group, ($p=0,013$). According to Pearson correlation analysis of the relationship between sexual and marital adjustment, there was a positive correlation between the total scores in two groups. It was 70.3% ($p = 0.000$) in control group and 89.8% ($p=0,000$) in patient group.

Conclusion: Good haemophilia care is very important for haemophiliacs. However, their social life should be a part of the treatment. The findings of this study addresses the problems of the women who have haemophiliacs in their family. Clinicians ignore women who live with haemophiliacs and focus solely on the treatment of haemophilia. However, the women who live with haemophiliacs should be under consideration for healthy social life and good haemophilia care.

Keywords: hemophilia, marriage, sexual life

[SS-012]

Hemofili Hastaları İle Sağlıklı Bireylerin Psikolojik Dayanıklılık, Psikiyatrik Belirti Ve Cinsel Doyumlarının Karşılaştırılması

Obengül Ejder

Dr.Obengül EJDER Özel Aile Danışma Merkezi

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kronik hastalıklara bağlı ölümler bütün ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Yapılan çalışmalar kronik hastalıkların belirtileri ve komplikasyonlarının bireyin işlevselliğinin azalmasına, çalışma performansının düşmesine, sosyal izolasyonuna neden olarak aile içi ilişkilerin olumsuz etkilenmesine ve yaşamını zorlaştıracak bir takım psikolojik problemlere yol açtığını göstermektedir. Yaşadıkları psikolojik problemler arasında en sık görülenleri, anksiyete bozukluğu, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk ve yeme bozukluklarıdır. Hemofili hastalığı da koagülopati adı verilen pıhtılaşma sistemi bozukluğu ile karakterize ve spontan kanamalara sebep olan hem doğumla başlayan konjenital, hem de ömür boyu devam eden ve erkeklerde görülen kronik bir hastalık olması açısından diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi pek çok psikolojik soruna sebep olmaktadır.

Hemofili hastalarında psikiyatrik belirti, psikolojik doyum ve cinsel işlev bozuklukları üzerine yapılan literatür araştırması sonucunda bu alanda dünya genelinde bir çok çalışmanın yapılmış olmasına rağmen, ülkemizde yapılan çalışmaların yetersiz düzeyde olduğu görülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada; hemofili hastalarındaki psikolojik dayanıklılık, psikiyatrik belirti ve cinsel doyum düzeylerinin belirlenmesi ve sağlıklı bireyler ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya yaşları 18-45 arasında değişen 80 sağlıklı birey ile 80 hemofili hasta dahil edilmiştir. Çalışmada veri toplama araçları olarak SCL-90 Ruhsal Belirtiler Tarama Listesi, Yetişkinler İçin Psikolojik Dayanıklılık Ölçeği ve Golombok Rust Cinsel Doyum Ölçeği kullanılmıştır. Yapılan çalışmadan elde edilen veriler SPSS 21.0 Paket Programı ile analiz edilmiştir.

Yapılan SCL- 90 Ruhsal Belirtiler Tarama testi sonucunda hemofili hastalarının somatizasyon, obsesif kompulsif belirtiler, kişiler arası duyarlılık, depresyon, anksiyete, öfke/düşmanlık, fobik anksiyete, paranoid düşünceler, psikotizm ve genel psikiyatrik belirtiler düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Psikolojik Dayanıklılık testinde hemofili hastalarının genel psikolojik dayanıklılık düzeylerinin yanısıra kendilik algısı, gelecek algısı, sosyal yeterlilik ve sosyal kaynaklara ilişkin psikolojik dayanıklılık düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. Golombok Rust Cinsel Doyum Ölçeği ile yapılan testte ise kontrol grubunda yer alanların cinsel doyum, dokunma ve erken boşalma altboyutlarında sorun yaşadıkları, hemofili hastalarının ise dokunma ve erken boşalma altboyutlarında sorun yaşadıkları görülmüştür. İstatistiksel analiz sonucunda beklenenin tersine sağlıklı bireylerin iletişim ve dokunma altboyutlarında hemofili hastalarına göre anlamlı şekilde daha fazla problem yaşadıkları görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: , Hemofili, Psikopatoloji, Psikolojik Dayanıklılık, Cinsel Doyum