

SITUATA AKTUALE E PACIENTËVE ME HEMOFILI A DHE B NË KOSOVË

*Bukurije ZHUBI, ^aYmer MEKAJ, ^bMazllum BELEGU, ^cZana GAFURRI

^{ab}Qendra kombëtare e Kosovës për transfuzionin e gjakut, Prishtinë

^cInstituti i Biokimisë në Fakultetin e Mjekësisë, Universiteti i Prishtinës

KOSOVË

Emaili: *bzhubi@yahoo.com*

Përmbledhje

Hemofilia është një ndër sëmundjet më të shpeshta trashëguese të koagulimit të gjakut. Qëllimi i këtij punimi është analizimi i të gjithë të sëmurëve me hemofili A dhe B në Kosovë. Në këtë studim janë përfshirë 75 hemofilikë. Ata janë ekzaminuar me anën e: testeve themelore e specifike të hemostazës, dhe testeve të përcaktimit të inhibitorëve të koagulimit. Numri i pacientëve me hemofili A është 48(63.5%) kurse me hemofili B është 27(36.5%). Moshë mesatare e të gjithë hemofilikëve është 23.5 vjeç. Nga (75) hemofilikë kemi gjetur se 30(40%) prej tyre janë me moshë deri 18 vjet. Prej tyre 70% janë djem me hemofili A dhe 30% janë djem me hemofili B. Te pacientët me hemofili A inhibitorët janë shfaqur në 13 pacientë (27.1%). Për shkak të mjekimit transfuziv kryesisht me plazmë të freskët të ngrirë (PFN) dhe krioprecipitat, kurse rrallëherë me Faktorë të Koncentruar VIII dhe IX të koagulimit, trajtimi i hemofilikëve në Kosovë nuk realizohet në mënyrë të kënaqshme prandaj ata vazhdojnë të jetojnë të shoqëruar me pasojat e gjakderdhjes.

Fjalët çelës: hemofilia A, hemofilia B, inhibitorët, mjekimi transfuziv.

ABSTRACT.

Hemophilia is one of the most frequent inherited coagulopathy. The aim of the study was to analyze all our patients with hemophilia A and B in Kosovo. We analyzed 75 hemophiliacs in this study. The investigations were carried out using screening tests for coagulation disorder, specific coagulation tests, and tests for inhibitors. Forty three patients or 63.5% had hemophilia A while 27 or 36.5% of the total subjects had hemophilia B. Average of both groups was 23.5 years. The largest numbers of cases with hemophilia, 40% of total cases, were young boys up to 18 years old. From this age group 70% were with hemophilia A and 30% with hemophilia B. Inhibitors against FVIII of coagulation in hemophiliacs A were present in 13 cases (27.1%). Patients with hemophilia were treated mostly with Fresh Frozen Plasma and Cryoprecipitate, and rare with concentrated FVIII and FIX. Hemophiliacs in Kosovo were able to continue their life due to this treatment. However, there is still a risk from bleeding and its consequences, because of the lack of the possibility of adequate modern treatment.

Key Word: Hemophilia A, Hemophilia B, inhibitors, transfusion treatment.

HYRJE

Hemofilia bën pjesë në sindromat hemorragjike të trashëguara më të shpeshta dhe ndahet në dy lloje, hemofilinë A dhe B varësisht nga mangësia funksionale apo sasiore e faktorëve VIII dhe IX të koagulimit (1).

Manifestimet e hemofilisë A dhe B në pikëpamje klinike janë të ngjashme, dhe sipas shkallës së intensitetit të sëmundjes, mund të paraqiten si forma të lehta kur aktiviteti biologjik i FVIII ose FIX është mbi 5%, forma të mesme (1-5%) dhe forma të rënda kur aktiviteti biologjik i FVIII ose IX është nën <1%. (2).

Trajtimi i hemofilikëve është mjaft i vështirë për shkak të natyrës së sëmundjes, por me prodhimin e koncentreve të faktorëve VIII dhe IX të koagulimit, mjekimi i hemofilikëve u bë më efikas. Një ndër komplikimet më të rënda gjatë mjekimit të hemofilisë është shfaqja e inhibitorëve të fituar të faktorëve VIII dhe IX të koagulimit (2).

Në periudhën e pasluftës një numër i konsiderueshëm i hemofilikëve nga Kosova nuk u kthyen në vendin e tyre, por vazhduan të jetojnë jashtë vendit për shkak të kushteve të vështira të mjekimit në Kosovë. Prandaj qëllimi i këtij punimi është analizimi i të gjithë të sëmurëve me hemofili A dhe B në Kosovë duke filluar nga dignostifikimi, mundësitë e mjekimit transfuziv dhe komplikimet të cilat mund të paraqiten gjatë trajtimit.

MATERIALI DHE METODA

Në këtë studim u përfshinë gjithsej 75 hemofilikë (prej të cilëve 48 me hemofili A dhe 27 me hemofili B), të cilët janë trajtuar kohë pas kohe gjatë epizodave të gjakderdhjes ose për qëllime preventive me rastin e nxjerrjes së dhëmbit ose ndërhyrjeve të ndryshme kirurgjikale. Trajtimi më i shpeshtë i tyre është bërë me PFN dhe krioprecipitat, kurse më rrallë me preparate të koncentruar të FVIII dhe FIX të koagulimit. Pacientët janë ekzaminuar me anën e: testeve themelore të hemostazës (PT, PTT, TT), testeve specifike të hemostazës (përcaktimi i aktivitetit biologjik të faktorit VIII dhe IX të koagulimit), përcaktimit të pranisë së inhibitorëve të koagulimit. Të gjitha

këto teste janë punuar në koagulometrin automatik COAG-A-MATE MTX II (Organon Tehnika).

Përcaktimi i inhibitorëve kundër FVIII dhe FIX të koagulimit është realizuar me metodën Bethesda. Principi i punës bazohet në testin e PTT dhe konsiston në zgjatjen e vlerës së këtij testi pas përzierjes së plazmës normale me plazmën e pacientit me hemofili i cili ka inhibitorë. Prandaj, për këtë test janë të nevojshëm plazma normale ose kontroll, plazma e pacientit, plazma deficite në FVIII, reagensi i PTT dhe CaCl_2 .

Rezultatet e punimit janë përpunuar me program special statistikor Instat 2 ku është llogaritur mesatarja aritmetikore, mediana, devijimi standard, vlerat minimale dhe maksimale si dhe vlera p (me t-test) e moshës të dy grupeve të hemofilisë A dhe B. Të gjitha këto të dhëna janë paraqitur në mënyrë tabelare.

REZULTATET

Rezultatet e punimit ilustronjë të dhënat e përgjithshme për të sëmurët me hemofili A dhe B, frekuencën e inhibitorëve kundër FVIII dhe FIX të koagulimit e analizuar sipas llojit të hemofilisë, dhe sipas moshës së pacientëve.

Nga Tabela 1 vërehet se sipas llojit të hemofilisë, 48 (63.5%) i takojnë hemofilisë A, kurse 27

Lloji i hemofilisë	Nr	%	Parametrat statistikorë të moshës	
Hemofilia A	48	63.5	Mesatarja	23.5
			Devijimi standart	15.2
			Mediana	20
			Min	3
			Max	57
Hemofilia B	27	36.5	Mesatarja	27.7
			Devijimi standart	15.5
			Mediana	25.5
			Min	3
			Max	61
Gjithsej	75	100	Mesatarja	24.7
			Devijimi standart	15.3
			Mediana	22
			Min	3
			Max	61
p = 0.4141				

Tabela 1. Pacientët me hemofili të klasifikuar sipas llojit të hemofilisë, numrit dhe moshës.

(36.5%) hemofilisë B. Moshja mesatare e të gjithë hemofilikëve është 24.7 vjeç dhe nuk ekziston ndryshim domethënës midis moshës mesatare të meshkujve me hemofili A dhe hemofili B ($p = 0.4141$). Forma e rëndë e hemofilisë A paraqitet në 31.3% të rasteve, kurse forma e mesme dhe e lehtë shfaqen në 25%, respektivisht 43.7% të rasteve. Prevalenca më e madhe e pacientëve i takon formës së mesme të hemofilisë B (40.7% e rasteve) (Tabela 2).

Format e hemofilisë	Hemofilia A		Parametrat statistikore të moshës		Hemofilia B		Parametrat statistikore të moshës	
	Nr	%		%	Nr	%		%
Hemofilia e rëndë <1%	15	31.3	Mesatarja	20.8	10	37	Mesatarja	26.6
			Devijimi standart	13.9			Devijimi standart	15.6
			Mediana	20			Mediana	27
			Min	3			Min	3
			Max	51			Max	58
Hemofilia e mesme 1-5%	12	25	Mesatarja	26.8	11	40.7	Mesatarja	26.6
			Devijimi standart	16.8			Devijimi standart	17.2
			Mediana	28			Mediana	22
			Min	3			Min	6
			Max	54			Max	61
Hemofilia e lehtë >5%	21	43.7	Mesatarja	23.6	6	22.3	Mesatarja	28.2
			Devijimi standart	15.4			Devijimi standart	15.6
			Mediana	20			Mediana	23.5
			Min	4			Min	14
			Max	57			Max	54
Gjithsej								

Tabela 2. Prevalenca e paraqitjes të hemofilive sipas llojit dhe formave të akorduara me moshën mesatare

Me analizën e moshës në numrin e përgjithshëm të pacientëve me hemofili (75) kemi gjetur se 30 (40%) prej tyre janë me moshë deri në 18 vjeç. Mirëpo, te djemtë deri në moshën 18 vjeçare prevalenca e hemofilisë A (70%) është dukshëm më e madhe se prevalenca e hemofilisë B (30%) te pacientët me moshë të njëjtë (Tabela 3). Me përpunimin statistikor të moshës mesatare të djemve me hemofili A (9.7 vjeç) dhe moshës mesatare të djemve me hemofili B (11.3 vjeç) nuk ekziston ndryshim i rëndësishëm statistikor ($p = 0.4425$).

Te djemtë me hemofili A të tri format e hemofilisë, paraqiten me përqindje të ngjashme sikurse te pacientët tjerë të rritur. Përqindja më e madhe e rasteve (44.4%) i takon formës së mesme të hemofilisë B, kurse përqindja e formës së rëndë dhe të lehtë është 33.3%, respektivisht 22.2% (Tabela 4). Në tabelën 5 janë paraqitur të dhënat për frekuencën e inhibitorëve kundër FVIII të cilët janë shfaqur në 13 pacientë (27.1%), kurse te pacientët me hemofili B frekuenca e paraqitjes së inhibitorëve ka qenë zero.

Lloji i hemofilisë	Nr	%	Parametrat statistikore të moshës	
Hemofilia A	21	70	Mesatarja	9.7
			Devijimi standart	4.9
			Mediana	11
			Min	3
			Max	18
Hemofilia B	9	30	Mesatarja	11.3
			Devijimi standart	4.7
			Mediana	12.5
			Min	3
			Max	17
Gjithsej	30	100	Mesatarja	10.9
			Devijimi standart	4.5
			Mediana	12
			Min	3
			Max	18

$p = 0.4425$

Tabela 3. Numri dhe përqindja e djemve deri 18 vjeç me hemofili A dhe B në Kosovë

Format e hemofilisë	Hemofilia A		Parametrat statistikore të moshës		Hemofilia B		Parametrat statistikore të moshës	
	Nr	%			Nr	%		
Hemofilia e rëndë <1%	7	33.3	Mesatarja	9.6	3	33.3	Mesatarja	10
			Devijimi standart	6.1			Devijimi standart	7
			Mediana	11			Mediana	10
			Min	3			Min	3
			Max	17			Max	17
Hemofilia e mesme 1-5%	5	23.8	Mesatarja	10.2	4	44.4	Mesatarja	9.75
			Devijimi standart	5.2			Devijimi standart	3.3
			Mediana	11			Mediana	10
			Min	3			Min	6
			Max	15			Max	13
Hemofilia e lehtë >5%	9	42.9	Mesatarja	9.55	2	22.2	Mesatarja	14.5
			Devijimi standart	4.2			Devijimi standart	0.7
			Mediana	10			Mediana	14.5
			Min	4			Min	14
			Max	18			Max	15
Te gjithë pacientët hemofilikë	21	100	Mesatarja	9.7	9	100	Mesatarja	11.3
			Devijimi standart	4.9			Devijimi standart	4.7
			Mediana	11			Mediana	12.5
			Min	3			Min	3
			Max	18			Max	17

Tabela 4. Prevalenca e paraqitjes të hemofilive sipas llojit dhe formave të fëmijët deri në 18 vjeç

Prania e inhibitorëve	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Nr.	%	Nr.	%
Me inhibitorë	13	27.1	0	0
Pa inhibitorë	35	72.9	27	100
Gjithsej	48	100	27	100

Tabela 5. Frekuenca e paraqitjes së inhibitorëve te të sëmurët me hemofili A dhe B

Diskutimi

Hemofilia bën pjesë në sindromat hemorragjike më të shpeshta të trashëguara, e cila

ka qenë e njohur që nga shekulli dytë (1). Kjo sëmundje është e pranishme edhe në Kosovë. Shumica e hemofilikëve kosovar kanë hemar-troza si pasojë e trajtimit joadekuat me sasi të pamjaftueshme të FVIII dhe FIX të koncentruar. Gjendja sociale e tyre është e rëndë, sepse ata janë të detyruar të sigurojnë vetë faktorët e koncentruar VIII dhe IX që në shumicën e rasteve është e perealizueshme. Të gjithë pacientët me hemofili A dhe B janë diagnostifikuar në laboratorin e hemostazës në Qendrën Kombëtare të Kosovës për Transfuzionin e Gjakut në Prishtinë (QKKTGJ). Trajtimi i hemofilikëve me krioprecipitat ose PFN si dhe më rrallë me koncentrate të FVIII dhe FIX mund të komplikohet me shfaqjen e inhibitorëve kundër këtyre faktorëve të koagulimit.

Nga numri i përgjithshëm i pacientëve me hemofili, 63.5% e tyre i takojnë hemofilisë A, kurse 36.5% hemofilisë B. Përqindja e hemofilisë A në Kosovë krahasuar me vendet tjera (e cila sillet prej 74.2%-92% të rasteve)(3), është më e vogël. Në të kundërtën përqindja e hemofilisë B te ne është më e madhe sesa në disa vende të tjera(8%-25.7%)(4-7, 9). Shkaku i ndryshimit të raportit në mes të frekuencës së hemofilisë A dhe të hemofilisë B tek pacientët kosovarë me hemofili nuk është plotësisht e qartë. Megjithatë ne mendojmë se në këtë kanë ndikuar emigrimi më i madh i pacientëve me hemofili A në vendet perëndimore të cilat ofrojnë mundësi shumë më të madhe për trajtimin e tyre.

Sipas nivelit të FVIII të koagulimit të sëmurët me hemofili A i kemi klasifikuar në tri grupe: hemofilikët me formë të rëndë, të mesme dhe të lehtë të sëmundjes. Hemofilia A e rëndë është e pranishme në 31.3% të rasteve, ndërsa forma e mesme dhe e lehtë në 25% dhe 43.7%. Rezultate të ngjashme kanë publikuar edhe autorë tjetër (1), të cilët kanë gjetur 31.7% të hemofilikëve me formë të rëndë të hemofilisë A, 24.3% me formë të mesme dhe 25% me formë të lehtë (4, 5). Megjithatë, disa autorë të tjerë paraqesin përqindje më të madhe të rasteve me formë të rëndë të hemofilisë e cila shkon nga 52-83% (9, 12, 10, 2).

Te hemofilia B forma e mesme është gjetur në

(40.7% të rasteve), ndërsa forma e rëndë dhe e lehtë e hemofilisë B janë konstatuar në 37%, respektivisht 22.3% të rasteve. Disa autorë kanë përshkruar përqindje shumë më të larta (64%) të pacientëve me formë të rëndë të hemofilisë B (9).

Frekuenca e hemofilisë A te djemtë deri në moshën 18 vjeçare është 70%, kurse te djemtë me hemofili B është (30%). Përqindje të ngjashme (76%) për hemofilinë A kanë konstatuar edhe autorët të tjerë (2). Në një studim të 6 vendeve evropiane është konstatuar pjesëmarrje e lartë e djemve me hemofili A (85.5%)(8).

Inhibitorët kundër FVIII janë gjetur në 27.1% të rasteve me hemofili A, kurse te pacientët me hemofili B nuk është zbuluar asnjë rast me inhibitorë kundër FIX. Sipas disa autorëve(9) frekuenca e inhibitorëve kundër FVIII sillet prej 3.6-52%, dhe është më e madhe në krahasim me praninë e inhibitorëve te hemofilia B(1-3%)(10).

Të dhënat tona janë të përafërta me të dhënat e autorëve tjerë të cilët kanë gjetur frekuencë të ngjashme të inhibitorëve kundër FVIII (20%-26%) (3, 11, 10). Por ekzistojnë edhe të dhëna për frekuencë më të ulët të inhibitorëve kundër FVIII të cilat lëkunden prej 6%-18,5%(1, 12). Në lidhje me mos paraqitjen e inhibitorëve kundër FIX të koagulimit nuk kemi shpjegim të saktë, por supozojmë se në këtë ka ndikuar mënyra e trajtimit të pacientëve me hemofili B e cila në mungesë të faktorit IX të koncentruar është bërë me PFN. Supozimi i ynë bazohet në punimin e Kavakli me bp. i cili thekson se PFN ka potencial më të vogël se preparatet e purifikuara në nxitjen e formimit të inhibitorëve(13).

PËRFUNDIMI

Trajtimi i pacientëve me hemofili A dhe B është bërë kryesisht me PFN dhe krioprecipitat të prodhuar në QKKTGJ në Prishtinë, rrallëherë me koncentrate të FVIII dhe FIX. Duke u mbështetur në të dhënat e sipër përmendura dhe pas konsultimit të literaturës, kemi nxjerrë përfundimin se trajtimi i pacientëve me hemofili në Kosovë nuk realizohet në mënyrë të kënaqshme prandaj hemofilikët vazhdojnë të jetojnë të shoqëruar me pasojat e gjakderdhjes.

BIBLIOGRAFIA

- Bauder F., Degioanni A., Ducout L., Scribans C. and Dutour O. 2002. *Distribution of haemophilia in the French basque Country*. *Haemophilia*, 8, 735-739.
- Rosendaal F.R., Nieuwenhuis H.K., van den Berg H.M., and the Dutch Hemophilia study group 1993. *A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multitransfused hemophilia A patients in The Netherlands*. *Blood*, 81, 8, 2180-2186.
- Bray G.L., Gomperts E.D., Courter S., et al. 1994. *A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A*. *Blood*, 83, 2428-2435.
- Hedner U., Ginsburg D., Lusher J.M., and High K.A. 2000. *Congenital Hemorrhagic Disorders : New Insights into the Pathophysiology and Treatment of Hemophilia*. *Hematology*, 1, :241- 265.
- Soucie J.M., Evatt B., Jackson D. *Occurrence of hemophilia in the US*. 1998. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Am J Hematol.*, 59, 4, 288-294.
- Blanchette V.S., Vorstman E., Shore A., et al. 1991. *Hepatitis C infection in children with Hemophilia A and B*. *Blood*, 78, 2, 285-289.
- Chuansumrit A., Krassaesub S., Angchaisuksiri P., et al. 2004. *Survival analysis of patients with haemophilia at the International Haemophilia Training Centre, Bangkok, Thailand*. *Haemophilia*, 10, 542-549.
- Gringeri A., Von Mackensen S., Auerswald G., et al. 2004. *Health status and health-related quality of life of children with haemophilia from six west European countries*. *Haemophilia*, 10, 1, 26-33.
- Ghosh K., Shetty S., Kulkarni B., et al. 2001. *Development of inhibitors in patients with haemophilia from India*. *Haemophilia*, 7, 273-278.
- Peerlinck K., Rosendaal F.R., and Vermynen J. 1993. *Incidence of inhibitor development in a Group of Young hemophilia A patients treated exclusively with Lyophilized cryoprecipitate*. *Blood*, 81, 12, 3332-3335.
- Lusher J.M., Arkin S., Abildgaard C.F., Schwartz R.S. 1993. *Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors*. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. *N Engl J Med*, 328, 7, 453-459.
- Globe D.R., Curtis R.G. and Koerper M.A. 2004. *Utilization of care in haemophilia: a resource-based method for cost analysis from the Haemophilia Utilization Group Study (HUGS)*. *Haemophilia* 10, (1), 63-70.
- Kavakli K., Gringeri A., Bader R., Nisli G., Polat A., and Aydinok Y. 1998. *Inhibitor development and substitution therapy in a developing country: Turkey*. *Haemophilia*, 4, 106-108.