

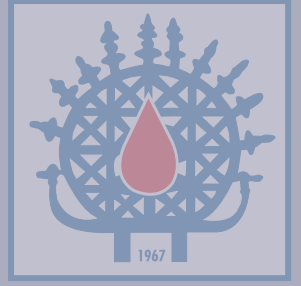
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2013

NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ

TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

Sürüm 1 - Ekim 2013

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Kılavuzu hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dâhil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirdiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kılavuzun amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türk Hematoloji Derneği, Dergi Sahibi, Sorumlu Yazı İşleri Müdürü, Yönetim Kurulu ve Yayımcı dergideki hata ve yanlışlıklardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Hematoloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

Kapak ve Sayfa Tasarım : İskender İyis



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

Dernek Adresi: Türk Ocağı Cad . No:17/6 Çağaloğlu-Eminönü-İSTANBUL

Her Türü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Adres: Turan Güneş Bulv. Ilkbahar Mah. 613. Sok. No: 8 Çankaya-ANKARA

Tel : +90 312 490 98 97 (pbx)

Faks : +90 312 490 98 68

E-posta : thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr





ÖNSÖZ

Türk Hematoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Türk Hematoloji Derneği olarak başlattığımız tanı ve tedavi kılavuzları ilk sürümleri üyelerimizin değerli çalışmaları ile 21-23 Mayıs 2010 tarihlerinde düzenlenen "Lösemi, Lenfoma ve Miyeloma'da Tanı ve Tedavi Ölçütlerinde Uzlaşma Çalışması" ile hazırlanmıştır.

Toplumda sık görülen ve uygulamalarda sorunlar olan diğer bazı hastalıklar ile ilişkili henüz hazırlanmamış olan tanı ve tedavi kılavuzlarının hazırlama çalışmaları da BAK'lerimiz önderliğinde devam etmektedir.

Bu yeni kılavuzun hazırlanmasında yoğun emekleri olan değerli bilimsel alt komite başkanı ve sekreterlerine, ve katılımları olan tüm meslektaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yoğun emek ve zaman gerektiren bu kılavuzun da ülkemizdeki kanbilim hizmetinin günlük uygulamalarına ve genç meslektaşlarımızın eğitimine yararlı olması hepimizin ortak dileğidir.

Saygılarımla

Prof. Dr. Teoman Soysal

THD Yönetim Kurulu Başkanı



TEDAVİ KILAVUZU 2013

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ



THD ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU ÇALIŞMA GRUPLARI

THD Yönetim Kurulu

Başkan	: Teoman Soysal
İkinci Başkan	: Hale Ören
Genel Sekreter	: Muzaffer Demir
Araştırma Sekreteri	: İbrahim Haznedaroğlu
Sayman	: Fahir Özkalemkaş
Üyeler	: Zahit Bolaman Mehmet Sönmez

Hemofili Bilimsel Alt Komitesi (2010-2014)

Başkan	: Muzaffer Demir
Sekreterler	: Kaan Kavaklı Bülent Zülfikar

Hemofili Çalışma Grubu

Muzaffer Demir	Nil Güler
Kaan Kavaklı	Onur Kırkırlar
Bülent Zülfikar	Reyhan Küçükkaya
Ayşegül Ünüvar	Rıdvan Ali
Bülent Antmen	Salih Aksu
Cafer Adıgüzel	Teoman Soysal
Can Balkan	Tiraje Celkan
Düzgün Özatlı	Tunç Fışgın
Fahri Şahin	Türkiz Gürsel
Hale Ören	Vahap Okan
M. Cem Ar	Zafer Başlar
Mahmut Töbü	

* İsimler alfabetik sırayla dizilmiştir.



KISALTMALAR:

aa	: Amino asit
aPC	: Aktive protein C
aPTZ	: Aktive parsiyeltromboplastin zamanı
AT	: Antitrombin
DDAVP	: Desmopressin
FII	: Faktör II
FV	: Faktör V
FVII	: Faktör VII
FIX	: Faktör IX
FX	: Faktör X
FX	: C, faktör X pıhtılaşma aktivitesi
FX	: Ag, plazma faktör X antijeni
FXII	: Faktör XII
γ -GK	: Gamma glutamilkarboksilaz
GİS	: Gastrontestinal sistem
GÜS	: Genitoüriner sistem
Gla	: γ -karboksilglutamat
Glu	: Glutamik asit
GP	: Glikoprotein
HMWK	: Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen
İV	: İntravenöz
İViG	: İntravenözimmunglobulin
kDa	: Kilo Dalton
KP	: Kriyopresipitat
PCC	: Protrombinkompleks konsantresi
PK	: Prekalleikein
PZ	: Protrombin zamanı
RBDD	: Rareblooddisordersdatabase
RVT	: Russelvipervenom zamanı
SLE	: Sistemik lupuseritematozus
TAFI	: Trombinle aktive olan fibrinoliz inhibitörü
TDP	: Taze dondurulmuş plazma
TZ	: Trombin zamanı
TAFİ	: Trombinle aktive olan fibrinolizin inhibitörü
vWF	: von Willebrand faktör



İÇİNDEKİLER

Önsöz	iii
Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu Çalışma Grupları	v
Kısaltmalar	vi
Tablolar Listesi	x
Şekiller Listesi	x

BÖLÜM I

FİBRİNOJEN (FAKTÖR I) EKSİKLİĞİ	1
Tanım	3
Sıklık	3
Genetik/Biyoloji	3
Klinik	5
Laboratuvar Tanı	6
Tedavi	7
Yararlanılan Kaynaklar	12

BÖLÜM II

PROTROMBİN (FAKTÖR II) EKSİKLİĞİ	13
Tanım	15
Genetik/Biyoloji	15
Sıklık	16
Klinik	16
Laboratuvar Tanı	17
Tedavi	18
Yararlanılan Kaynaklar	19

BÖLÜM III

FAKTÖR V EKSİKLİĞİ= PARAHEMOFİLİ	21
Tanım	23
Sıklık	23
Genetik/Biyoloji	23
Klinik	24
Laboratuvar Tanı	25
Tedavi	26
Yararlanılan Kaynaklar	28



BÖLÜM IV

FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ	29
Tanım	31
Sıklık	31
Genetik	31
Klinik Tanı	31
Laboratuvar Tanısı	32
Tedavi	32
Yararlanılan Kaynaklar	34

BÖLÜM V

FAKTÖR V ve VIII'İN BİRLİKTE EKSİKLİĞİ	35
Tanım	37
Sıklık	37
Genetik	37
Klinik	38
Laboratuvar Tanı	38
Laboratuvar Tanısında Karşılaşılan Güçlükler	39
Prenatal Tanı	39
Tedavi	39
Özel Durumlar	40
Yararlanılan Kaynaklar	42

BÖLÜM VI

FAKTÖR X EKSİKLİĞİ	43
Tanım	45
Sıklık	45
Genetik	45
Klinik	46
Laboratuvar Tanı	46
Prenatal Tanı	47
Tedavi	47
Koruyucu Tedavi	49
Yararlanılan Kaynaklar	50

BÖLÜM VII

FAKTÖR XI EKSİKLİĞİ	51
Tanım	53
Sıklığı	53



Genetik/Biyoloji	53
Laboratuvar Tanı	56
Tedavi	56
Faktör XI eksikliğinin tedavisinde rFVIIa kullanımı	58
Yararlanılan Kaynaklar	59

BÖLÜM VIII

FAKTÖR XII EKSİKLİĞİ	61
Tanım	63
Sıklık	63
Genetik/Biyoloji	63
Klinik	64
Laboratuvar Tanı	64
Tedavi	65
Yararlanılan Kaynaklar	66

BÖLÜM IX

FAKTÖR XIII EKSİKLİĞİ	67
Tanım	69
Sıklık	69
Genetik/Biyoloji	69
Klinik	70
Laboratuvar Tanısı	71
Tedavi	75
Gebelik	76
Yeni Doğan	77
Cerrahi	77
FXIII İnhibitörlü Hastanın Tedavisi	77
Yararlanılan Kaynaklar	78

BÖLÜM X

K VİTAMİNİNE BAĞLI FAKTÖRLERİN BİRLİKTE EKSİKLİĞİ	81
Tanım	83
Sıklık	83
Genetik/Biyoloji	83
Klinik	84
Laboratuvar Tanısı	87
Yararlanılan Kaynaklar	91



TABLolar LİSTESİ

1. FXI eksikliğinin tipleri ve mutasyonları	54
2. FXI eksikliğinde rFVIIa kullanımı	58
3. Edinsel FXII eksikliğine yol açan durumlar	64
4. Edinsel FXIII eksikliğine yol açan klinik tablolar.....	71
5. Kalıtsal ve edinsel FXIII eksikliklerinde beklenen FXIII aktivite ve antijen düzeyleri.....	73
6. K vitaminine bağlı koagülasyon faktörleri.....	84
7. K vitaminine bağlı kalıtsal kombine faktör eksikliğinde görülen belirti ve bulgular	85
8. K vitaminine bağlı kalıtsal kombine faktör eksikliğinde ayırıcı tanı.....	86
9. Bebeklerde K vitamini eksikliğine bağlı geç kanama nedenleri.....	87

ŞEKİLLER LİSTESİ

1. FXIII eksikliğinde basamaklı tanı yöntemi	74
2. K vitaminine bağlı kombine faktör eksikliğine tanısal yaklaşım.....	88



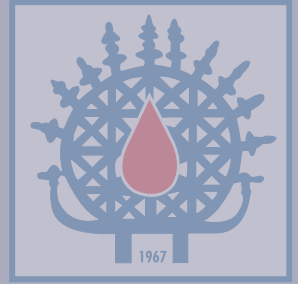
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2013

FİBRİNOJEN (FAKTÖR I) EKSİKLİĞİ

TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

I. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





FİBRİNOJEN (FAKTÖR I) EKSİKLİĞİ

Dr. Ayşegül Ünüvar ve THD Hemofili Bilimsel Alt Komitesi
Çalışma Grubu

Tanım

Kalıtsal fibrinojen hastalıkları nadirdir, başlıca tip I ve tip II olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Tip I'de dolaşımdaki fibrinojenin kantitatif özelliği etkilenir. Bu grupta **hipofibrinojenemi** (fibrinojen düzeyi <1.5 g/L) ve fibrinojenin tam eksikliği ile karakterize **afibrinojenemi** vardır. Tip II'de dolaşımdaki fibrinojenin kalitatif özelliği etkilenir, bu gruptaki **disfibrinojenemide** fibrinojen antijen düzeyi normalken, **hipodisfibrinojenemide** antijen düzeyi de azalmıştır. Kalıtsal fibrinojen hastalıkları dışında, edinsel nedenlerin de disfibrinojenemi ve hipofibrinojenemiye neden olabileceği unutulmamalıdır.

Sıklık

Afibrinojeneminin tahmini prevalansı 1:1.000.000'dur, ilk kez 1920 yılında tanımlanmıştır. Dünya Hemofili Federasyonu 2010 Yılı Global Sürveyans Raporu'na göre (106 ülkede yapılan) nadir kanama bozukluklarının %7'sini fibrinojen eksiklikleri oluşturur, kadınlarda erkeklere göre daha sıktır. Otozomal çekinik geçişli olduğundan, prevalanstaki coğrafi farklılıklar akraba evliliklerine bağlıdır.

Genetik/Biyoloji

Fibrinin solübl prekürsörü olan fibrinojen, karaciğerde sentezlenen, 340 kDa ağırlığında bir proteindir. Fibrinojen, fibrin pıhtısı oluşumunda primer substrattır. Fibrinojenin trombin tarafından proteolitik olarak parçalanması sonrası fibrinopeptid A ve B'nin salınması ve polimerizasyonunu takiben, solübl olmayan fibrin monomerleri oluşur. Fibrinojen trombosit membranında bulunan $\alpha IIb\beta 3$ integrin (glikoprotein IIb/IIIa) ile etkileşime girer, bu durum trombosit agregasyonu için gereklidir. Fibrinojen ayrıca faktör XIII



ve plazmin için de bir substrattır. Diğer yandan, fibrinojen düzeyi trombin üretiminden fazla olduğunda antitrombin ve antikoagülan fonksiyona sahiptir. Oluşan fibrin pıhtısının yüksek oranda trombin bağlama potansiyeli vardır, trombin için fibrinin bu non-substrat bağlanma potansiyeli "antitrombin I" olarak tanımlanır. Antitrombin I (fibrin) trombin üretiminde önemli bir inhibitördür. Vasküler tromboz; antitrombin I'in (afibrinojenemide olduğu gibi) yokluğu, plazma γ zincir içeriği ya da bazı disfibrinojenemilerde olduğu gibi fibrinin defektif trombin bağlaması nedeniyle olabilir.

Fibrinojenin plazma konsantrasyonu yaklaşık 1.5–3.5 g/L, yarıömrü de yaklaşık 3-5 gündür. Fibrinojen molekülü bir homodimerdir, her bir yarısı üç adet identik olmayan polipeptid zincirinden ($A\alpha$ -, $B\beta$ - ve γ -zincirleri) oluşmaktadır. Fibrinojen molekülündeki bu üç zinciri, üç gen (FGA, FGB ve FGG) kodlar ve tümü 4.kromozomun uzun kolundadır. Gen mutasyonunun homozigot ya da birleşik (compound) heterozigot kalıtımı fibrinojen düzeyinin 0.1 g/L'nin altında olmasıyla sonuçlanır.

Hipofibrinojenemili ilk olgu 1935'de bildirilmiştir. Disfibrinojenemi otozomal dominant kalıtılmaktadır, ilk olgu 1958'de tanımlanmıştır. Bugüne kadar 500'den fazla disfibrinojenemili olgu bildirilmekle birlikte, kesin insidansı bilinmemektedir, çoğu vakanın tanı alamadığı düşünülmektedir. Disfibrinojenemide tanıda altın standard moleküler defektin saptanmasıdır. FGA R35'teki "missense" mutasyonu en sık saptanan defekt olup, olguların %40'ında mevcuttur. Ayrıca, bazı mutasyonlar klinik fenotip için de prediktiftir. Örneğin, Aa zincirindeki R573C substitüsyonu tromboza eğilim yaratırken, Aa zincirinin amino terminal bölgesindeki mutasyon kanama ile birliktedir. Yine, fibrinojenin Aa zincirindeki bazı mutasyonlar herediter amiloidozun özel bir formu ile birliktelik gösterir.

Afibrinojenemi veya hipofibrinojenemide 80'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır (özellikle FGA geninde). Kalıtsal fibrinojen hastalıkları gen çalışmaları için <http://www.geht.org/databaseang/fibrinogen/> adresinden yararlanılabilir.



Klinik

A. Afibrinojenemi/hipofibrinojenemi

Kanama/Tromboz: Afibrinojenemi değişen ağırlık derecesine göre kanama eğilimi gösterir. Klinik fenotip ile genotip her zaman paralellik göstermez, aynı genotipe sahip iki farklı hastanın kanama paterni farklılık gösterebilir. Uzun süre bir problem olmayabileceği gibi, spontan, yaşamı tehdit eden kanamalar olabilir. Olguların %85'i yenidoğan döneminde göbek kanaması ile kendini gösterir. Mukoza kanaması, hematomlar en sık rastlanan diğer kanama bulgularıdır. Kas-iskelet sistemi kanamaları hemofiliden daha az olmakla birlikte relatif olarak sıktır, ancak genellikle ağır artropati gelişimine neden olmaz. Merkezi sinir sistemi kanaması ise en ciddi kanama yerlerindendir. Ayrıca, menometrorajiye de neden olabilir.

Bu vakalarda, paradoksal olarak hem arter, hem ven trombozu gelişebilir. İran kökenli bir çalışmada 55 afibrinojenemili hastada kanama ve/veya trombotik bulgular bildirilmiştir.

Hipofibrinojenemili olgular ise genellikle asemptomatiktir. Kanama, genellikle invazif girişimi takiben veya eşlik eden farklı bir kanama bozukluğu varsa gelişebilir. Semptomatik olgularda kanama paterni afibrinojenemiye benzer, ancak daha hafiftir. Bazı hipofibrinojenemili olgularda kronik karaciğer hastalığı gelişimi saptanmaktadır. Bunun nedeni, anormal fibrinojenin bozulmuş salınımı sırasında, agregatların hepatositlerdeki endoplazmik retikulumda birikmesidir.

Gebelik ilişkili komplikasyonlar: Afibrinojenemi ve hipofibrinojenemide tekrarlayan düşüklükler, ante- ve post-partum kanamalar olabilir.

Diğer: Afibrinojenemili olgularda cerrahiye takiben yara iyileşmesinde bozulma da bildirilmiştir. Ayrıca, bazı vakalarda spontan dalak rüptürü gelişimi saptanmıştır. Afibrinojenemik hastaların eritrosit sedimentasyon hızı tipik olarak çok düşüktür.



Gecikmiş aşırı duyarlılık deri testi yapıldığında, fibrin depolanması olmayacağı için endüasyon yanıtı da alınmaz.

B. Disfibrinojenemi

Klinik fenotipi tahmin edilememektedir, 250'den fazla olgunun olduğu bir derlemede hastaların %53'ü asemptomatik kalmış, %26'sında kanama, %21'inde tromboz, saptanmıştır. Bu olgularda trombotik risk, edinsel risk faktörleri ve diğer trombofili nedenlerinin varlığında artar. Hem arter, hem venöz tromboz gelişebilir, arteriyel tromboz sıklığı venöz trombozdan daha azdır. Bazı disfibrinojenemili olgularda cilt nekrozu tanımlanmıştır.

Bu olgulardaki tromboz riski iki mekanizma ile açıklanabilir: (i) anormal fibrinojenin trombini bağlama bozukluğu nedeniyle trombin düzeylerinde artışa neden olması (ii) anormal fibrinojenin oluşturduğu fibrin pıhtısının plazmin degradasyonuna dirençli olması.

Son zamanlarda, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu olan olgularda yüksek disfibrinojenemi sıklığı dikkati çekmiştir.

Laboratuvar Tanı

Afibrinojenemi: PZ, aPTZ ve TZ belirgin uzamıştır. Kanama zamanı da genellikle uzundur. Fibrinojen gerek fonksiyonel, gerek antijenik ölçümle saptanamaz.

Hipofibrinojenemi: Pıhtılaşma testleri fibrinojen eksikliği ile orantılı olarak uzamıştır, TZ en hassas testtir. Edinsel nedenler dışlanmalıdır, bu durumda aile çalışmaları da yardımcı olabilir.

Disfibrinojenemi: TZ, disfibrinojenemi için genellikle en hassas testtir. TZ genellikle uzundur, ancak nadiren normal (Oslo I gibi) ya da kısalmış da olabilir. Heparin etkisi dışlanmalıdır, reptilaz zamanı da genellikle uzamıştır, ancak kısalmış, bazen de normal olabilir. Bazı olgularda reptilaz zamanı TZ'den daha hassastır.



Özellikle disfibrinojenemili olgular başta olmak üzere tüm tipler için kesin tanı moleküler defektin saptanmasıyla (özelleşmiş az sayıda laboratuvarda yapılmakla birlikte) konur. Mutasyonun saptanması klinik fenotip hakkında bilgi vermektedir. Örneğin; FI Bremen [Aa Gly17 → Val]'de kanama sorunu ve yara iyileşmesinde gecikme vardır. Bazı disfibrinojenemili olguları [Aa Arg16→His (Bern IV ve Milano XI)] asemptomatiktir ya da hafif bir kanama eğilimi vardır. FGG mutasyonu olanlar genellikle asemptomatiktir, ancak %5'inde kanama, %30'da tromboz vardır. Arg554→Cys (Chapel Hill III, Paris V ve Dusart) gibi bazı mutasyonlar tromboz ile birliktedir, kanama görülmez. Ayrıca, disfibrinojen Barcelona III, Haifa I veya Bergamo II, p.Arg301His (Arg275His)'deki gamma zincirindeki mutasyona bağlı olup trombozla birliktedir. Diğer yandan, birçok disfibrinojenemili, özellikle Aa zincirinin amino-terminal bölgesindeki mutasyonlar [Detroit; p.Arg38Ser (Arg19Ser) veya Mannheim I; p.Arg38Gly (Arg19Gly)] kanama ile birliktelik gösterirken, Aa-zincirindeki bazı mutasyonlar ise herediter amiloidozun özel bir formu ile karakterizedir. E545V (E526V) amino asid substitüsyonu, amiloidoz ile ilişkili mutasyonların en sık saptananıdır.

Buna karşılık afibrinojenemide genotip-fenotip korelasyonu her zaman saptanamamaktadır. Modifiye eden genler/alleliler bu farklılığa neden olabilir.

Afibrinojenemili bir olguya genetik çalışma yapıldığında, Avrupa kökenli kişilere ilk önce FGA IVS 4+1 mutasyonunun araştırılması önerilmektedir, FGA 11-kb delesyonu da ikinci sırada bakılması gereken mutasyon olarak verilmektedir. FGA ekson 2 ve FGG ekson 8 ise disfibrinojenemili olgularda ilk taranması gereken bölgelerdir (disfibrinojenemili mutasyonlarının %45'i bu gruptadır).

Tedavi

Fibrinojen eksikliklerinin konvansiyonel tedavisi **epizodik tedavi (kanadıkça tedavi)**dir, kanama sırasında en kısa zamanda fibrinojen verilmelidir. Bu amaçla TDP veya KP tedavi seçenekleri arasında olsa da, viral inaktivasyon uygulanmış **fibrinojen konsantresi**



tercih edilmelidir. Dünyada kullanılan ve değişik viral inaktivasyon yöntemleri uygulanan dört adet fibrinojen konsantresi vardır. Bunlar: Clottagen (LFB, les Ullis, Fransa), Fibrinogen HT (Benesis, Osaka, Japonya), FibroRAAS (Shanghai RAAS, Shanghai, Çin) ve Haemocomplettan P (CSL Behring, Marburg, Almanya)'dır. Sonuncu preparat, 1 gramlık flakonlar şeklinde ülkemizde mevcuttur.

Diğer bir yaklaşım kanamayı önlemek için erken yaşlarda ya da gebelikte düşüğü önlemek için yapılan **primer profilaksi** (birincil koruma tedavisi) veya kanaması olanlarda tekrarlayan kanamaları önlemek için uygulanan **sekonder profilaksi** (ikincil koruma tedavisi) yaklaşımıdır.

Fibrinojen replasmanında başlıca üç sorun vardır:

1. Tedavi kişiselleştirilmelidir, çünkü her hastada tedaviye yanıt ve farmakokinetik farklıdır.
2. Ciddi trombotik komplikasyon riski
3. Priyonların ve diğer patojenlerin bulaşma riski

Hasta ve ailesinde kanama ve/veya tromboz öyküsü tedavi yaklaşımında önemli bir rehber olabilir. Genellikle, fibrinojen düzeyi <0.5 g/L olan olgularda mikrovasküler kanama riski artmıştır.

Verilecek fibrinojen miktarı: Genellikle 50 mg/kg verildiğinde [İngiliz Rehberi'nde 30 mg/kg] fibrinojen konsantrasyonu 1 g/L artar. İnfüze edilen fibrinojenin yarıömrü tüketim olmadıkça 3-5 gündür. Ancak, yine hatırlatmak gerekirse, fibrinojenin farmakokinetiği bireysel değişkenlik gösterdiğinden, tedavi kişiselleştirilmeli, fibrinojen düzey takibine göre doz ve tedavi sıklığına karar verilmelidir.

Faktör yerine koyma tedavisinden sonra sadece 2 olguda inhibitör gelişimi saptanmıştır.

Viral inaktif edilmiş fibrinojen konsantresine ulaşamayan acil durumlarda TDP veya kriopresipitat da kullanılabilir, ancak bu



ürünlerin viral inaktivasyonu olmadığından acil durumlar dışında kullanılmamalıdır.

Traneksamik asit mukozal kanama ya da diş çekimi gibi girişimlerden sonra kanamayı önlemek için kullanılabilir, ancak tromboz riskini arttırabileceğinden, özellikle bireysel ya da ailevi tromboz riski yüksek olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Hematüride, gebelik, cerrahi ya da immobilizasyon gibi durumlarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Fibrin yapıştırıcılar yüzeysel yaralarda ya da cerrahi girişimlerde kullanılabilir.

Menometroraji durumunda Kadın Doğum ve Hastalıkları uzmanı ile ortak bir takip ve tedavi planı oluşturulmalıdır.

A. Spontan kanamaların tedavisi

Afibrinojenemi: Fibrinojen konsantrisi tercih edilmelidir, amaç fibrinojen düzeyini >1 g/L'ye çıkarmak ve klinik cevabı takip etmektir. Klinik cevap ve laboratuvar monitorizasyonuna göre tedavi düzenlenmelidir, tekrarlayan dozlar gerekebilir. Genellikle önerilen yaklaşım; fibrinojen düzeyinin hemostaz sağlanana kadar >1 g/L, yara iyileşmesi tamamlanana kadar da > 0.5 g/L'de tutulmasıdır. Bu vakalarda tedavi düzenlenirken artmış tromboz riski her zaman dikkate alınmalıdır. Bazı olgularda topikal fibrin yapıştırıcı ya da traneksamik asid, yüzeysel ya da mukoza kanamalarında tek başına yeterli olabilir.

B. Profilaksi endikasyonları

Kısıtlı sayıdaki veriler nedeniyle, günümüzde primer profilaksiyi şimdilik önermek mümkün değildir, ancak vakaya ve aile öyküsüne göre karar verilebilir. Sekonder profilaksi yaşamı tehdit eden ya da merkezi sinir sistemi kanaması gibi tekrarlama riski olabilecek kanamalarda düşünülmelidir. Tedavi dozu ve sıklığı fibrinojen düzeyi >0.5 g/L olacak şekilde belirlenmelidir.



C. Cerrahi girişimlerde tedavi

Afibrinojenemi: İran'da yapılan bir çalışmada tedavi verilmeyen 55 olgunun 23'ünde (%40) postoperatif kanama bildirilmiştir. Bu nedenle, hemostaz sağlanana kadar fibrinojen düzeyi >1 g/L, yara iyileşmesi tamamlanana kadar da >0.5 g/L'de tutulmalıdır.

Disfibrinojenemi: Kanama fenotipi bilinen olgularda pre-operatif dönemde fibrinojen düzeyi >1 g/L'ye yükseltilmeli, hemostaz sağlanana kadar bu değer sürdürülmeli, yara iyileşmesi tamamlanana kadar da >0.5 g/L'de tutulmalıdır. Fibrinojen konsantrisi nedeniyle venöz tromboz riski de artabilir, bu nedenle kompresyon çorapları (compression stockings) ve profilaktik heparin kullanımı düşünülebilir. Trombotik fenotipi olanlar, özgeçmiş ve soygeçmiş özelliğine göre, daha önce yayınlanmış trombofili rehberlerine göre, kompresyon çorapları ve düşük molekül ağırlıklı heparinle tedavi edilmelidir. Hem kanama, hem trombotik fenotipi olanlar en komplike gruptur ve fibrinojen düzeyi >1 g/L olarak sürdürülecek şekilde ve DMAH ile tedavi edilmelidir.

Aseptomatik ya da ilk kez cerrahi girişim uygulanacak vakalara karar verilirken fonksiyonel fibrinojen düzeyi (düzeyi <0.5 g/L olanlar kanamaya daha çok eğilimlidir), hastanın önceki kliniği, ailede kanama ya da tromboz öyküsü dikkate alınmalıdır. Örneğin diş çekimi için traneksamik asid kullanımı kan ürünü kullanımından uzaklaştırırken, cerrahi sırasında kullanımı venöz tromboz riskini arttırabilir, bu nedenle ailede ya da hastada venöz tromboz öyküsü varsa kullanılmamalıdır.

Özel durumlar: fibrinojen eksikliği, gebelik, doğum ve menoraji

Konjenital afibrinojenemili gebe kadınlarda embriyonik implantasyon normaldir, ancak fibrinojen replasmanı yapılmadıkça gebelik genellikle gestasyonun 5-8. haftaları arasında spontan abortusla sonuçlanır. Fibrinojen düzeyini >0.6 g/L'de sürdürmek, mümkünse >1.0 g/L'de tutmak önerilir. Daha düşük (<0.4 g/L) fibrinojen düzeylerinin gebeliği sürdürmede yeterli olduğu



kanıtlanmışsa da, bu düzey hemorajik komplikasyonları önleyememektedir. Doğum sırasında fibrinojen düzeylerinin >1.5 g/L (ideal olarak >2.0 g/L)'de sürdürülmesi önerilse de, yüksek düzeyde yapılan replasmanın tromboembolik olaylara neden olabileceği de unutulmamalıdır. Özellikle kriyopresitat kullanılıyorsa, içeriğinde fibrinojene ilave olarak yüksek miktarda bulunan faktör VIII ve von Willebrand faktör bu riski daha da arttırabilecektir. Replasmanın hangi doz ve sürede yapılacağıının laboratuvar testlerine göre belirlenmesi takip ve tedavide daha yardımcı olacaktır.

Hipofibrinojenemili kadınların da gebelikte sorunları olabilir. Düşük fibrinojen düzeyi olanların düşük yapma riski de daha yüksektir. Diğer yandan, disfibrinojenemili hastalarda da disfibrinojenemi tipine bağlı olarak gebelikte problemler gelişir.

Menoraji fibrinojen hastalığı olan kadınlarda, özellikle afibrinojenemide önemli bir sorundur. Tedavide östrojen-progestoron preparatları yararlı olabilir. Gereğinde oral demir preparatları da tedaviye eklenmelidir.



Yararlanılan Kaynaklar

1. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, et al. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10(5): 593-628.
2. De Moerloose P, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(4): 356-66.
3. Bornikova L, Peyvandi F, Allen G, Bernstein J, Manco-Johnson MJ. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. *J Thromb Haemost* 2011; 9(9): 1687-704.
4. Girolami A, Vettore S, Ruzzon E, Marinis GB, Fabris F. Rare and unusual bleeding manifestations in congenital bleeding disorders: an annotated review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18(2):121-7.
5. Peyvandi F, Bolton-Maggs PH, Batorova A, De Moerloose P. Rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2012; 18 [Suppl 4]: 148-53.
6. Aubrey-Bassler FK, Sowers N. 613 cases of splenic rupture without risk factors or previously diagnosed disease: a systematic review. *BMC Emerg Med* 2012; 12: 11.
7. Yang L, Stanworth S, Baglin T. Cryoprecipitate: an outmoded treatment? *Transfus Med* 2012; 22(5): 315-20.
8. Sørensen B, Larsen OH, Rea CJ, Tang M, Foley JH, Fenger-Eriksen C. Fibrinogen as a hemostatic agent. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38(3): 268-73.
9. Escobar MA. Advances in the treatment of inherited coagulation disorders. *Haemophilia* 2013 Apr 22. doi: 10.1111/hae.12137. [Epub ahead of print]
10. De Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: An update. *Semin Thromb Hemost* 2013 Jul 12 [Epub ahead of print].

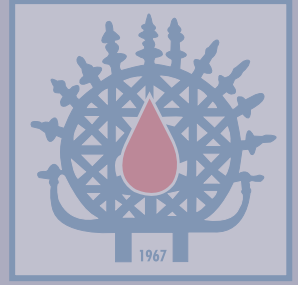
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2013

PROTROMBİN (FAKTÖR II) EKSİKLİĞİ

TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

II. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ







PROTROMBİN (FAKTÖR II) EKSİKLİĞİ

**Dr. Ayşegül Ünüvar ve THD Hemofili Bilimsel Alt Komitesi
Çalışma Grubu**

Tanım

Kanama kliniği mutasyonlara göre değişkenlik gösteren protrombin eksikliği son derece nadir bir kanama bozukluğudur. Tam eksikliği yaşamla bağdaşmadığı için tanımlanmamıştır.

Genetik/Biyoloji

Protrombin (FII) 72 kDa ağırlığında, hepatositlerde sentezlenen, tek zincirli bir glikoproteindir. Plazma konsantrasyonu 100 µg/ml'dir, biyolojik yarıömrü yaklaşık 70 saattir. K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinden biridir ve aktif hale gelmek için post-translasyonel karboksilasyona ihtiyaç duyar. Protrombin, serin proteaz α -trombinin zimojenidir. Prothrombin aktif α -trombini oluşturmak için fosfolipidler, kalsiyum ve faktör Va varlığında faktör Xa tarafından aktive edilir. Trombin fibrinojeni fibrine çevirerek kan pıhtısı oluşumunu başlatırken, diğer yandan trombomodulin/protein C yolunu aktive ederek antikoagülan etki de gösterir. Trombin, ayrıca PAR (protease activated receptor) hidrolizi ve glikoprotein b'yi bağlayarak trombosit agregasyonunu stimüle ederek ve faktör V, VIII ve XIII'ü aktive ederek hemostaza da destek olur. Trombinin ayrıca hücre proliferasyonu, kemotaksi, doku onarımı ve anjiyogenezisde birçok ilave biyolojik özellikleri de vardır. Protrombin molekülü propeptid, Gla, kringle 1, kringle 2 ve serin proteaz domain'lerinden oluşur ve protrombin geni 11. kromozomdadır.

Dört tipte sınıflandırılabilir:

1. Gerçek eksiklik veya hipoprotrombinemi (tip I eksiklik):
Protrombin antijen ve aktivitesi birlikte azalmıştır (homozigot ve çift ya da birleşik heterozigot)



2. Disfonksiyonel tip veya disprotrombinemi (tip II eksiklik): Protrombin aktivitesi azalmış, antijen düzeyleri normaldir. (homozigot ve heterozigot)
3. Hipo-dis veya dis-dis tipleri (birleşik heterozigot)
4. Kombine bozukluk (Protrombin ve Faktör VII gibi diğer γ -karboksile koagülasyon faktörleri ile birlikte olan eksiklik).

Çoğu yanlış anlamlı-missense mutasyondur (%80), diğerlerini insersiyon/delesyon (%10), anlamsız-nonsense (%6) ve ek-splice bölge (%4) mutasyonları oluşturur. Protrombin eksikliği beyaz ırkta, Orta Doğu'da, Doğu'da tanımlanmıştır. Akraba evlilikleri sıklığını artırır.

Sıklık

Protrombin eksikliği belki de en nadir kanama bozukluklarından birisidir, genel popülasyonda tahmin edilen prevalansı 1:2.000.000'dir. Kalıtım otozomal çekiniktir.

Klinik

FII eksikliğinde kanamalar çeşitli ve genellikle ciddidir (serebral, gastrointestinal kanama, hematom, ekimoz, epistaksis, menoraji ve hemartroz).

FII eksikliği ağır (<%5), orta (%5-10) ve hafif (>%10) tip olmak üzere sınıflandırılabilir. Ağır tipte ciddi kanama bulguları (uzamış travma sonrası kanama, mukoza kanaması, cilt altı ve kas içi hematomlar) gözlenirken, gastrointestinal kanama çok az olguda bildirilmiştir.

Bu hastalıkla ilgili veriler oldukça az sayıdadır, İran'dan 14 hastanın bildirildiği bir çalışmada, ağır protrombin eksikliği olan 11 hastada faktör düzeyleri %4-10 arasındadır, üç olguda da disprotrombinemi vardır. Hemartroz ve hematomlar bu hastalarda en sık rastlanan kanama bulgularıdır. Bir olguda intrakranial kanama, iki yenidoğanda hayatı tehdit eden umbilikal kanama bildirilmiştir. Postoperatif kanama replasman tedavisi yapılmadığında bildirilirken,



postpartum kanaması olan olgu yoktur. Mukozal kanama da sıklıkla bildirilmiştir, ancak ciddi değildir.

Literatürde 39 hastadan oluşan bir başka seride, olguların %12'sinde yaşamı tehdit eden intraserebral kanama, %60'ında spontan morarma ve hematoma gelişimi saptanmıştır. Ayrıca, %42'sinde hemartroz, %12'sinde gastrointestinal kanama, %36'sında diş çekimi sonrası kanama, homozigot kadın hastaların %20'sinde menoraji bildirilmiştir.

Heterozigot vakalarda plazma FII düzeyi %30-60 arasındadır ve genellikle asemptomatiktirler. Ancak, nadiren orta yoğunlukta travma, diş çekimi veya cerrahi girişimlerden sonra artmış kanama olabilir.

Disprotrombinemisi olan olgularda kanama bulguları çok değişkendir, çoğu olgu asemptomatiktir ya da sadece hafif kanama problemi vardır. Örneğin; Arg382(67)→His homozigot taşıyıcılarında FII düzeyi düşük (<%20) olmasına rağmen, kanama sorunu minimaldir. Benzer şekilde, diğer FII mutantlarında (FII Salakta ve Himi) kanama gözlenmez.

Buna karşılık FII Yukuhashi'de (Arg221A→Leu mutasyonu) trombin ve antitrombin arasındaki etkileşim bozulduğundan, paradoksal olarak trombotikfenotip mevcuttur.

Laboratuvar Tanı

Genellikle PZ ve aPTZ uzamıştır, ancak eksiklik derecesine göre normal de saptanabilir. Bu nedenle klinik şüphe olan ya da aile öyküsü olanlarda, tarama testleri normal olsa bile faktör düzey ölçümü yapılmalıdır. Nadiren, antikor varlığına ve lupus antikoagülanı etkisine bağlı olarak edinsel protrombin eksikliği gelişebilir. Bu hastalarda kanama da olabilir. Prematürelerde ve yenidoğanlarda hafif protrombin eksikliği tanısı koymak, K vitaminine bağımlılığı nedeniyle çok zordur.

Mutasyon çalışmaları tanıda yararlı olacaktır.



Tedavi

Spesifik protrombin konsantresi yoktur, TDP (10-15 ml/kg) ya da PCC (20-50 Ü/kg) tedavi seçeneklerini oluşturur. Bir ünite protrombinin plazma protrombin düzeyini 1 İÜ/dl yükselttiği tahmin edilmektedir. Protrombinin düşük düzeylerinin (20-30 İÜ/dl) normal hemostaz için yeterli olduğu düşünülmektedir, %10-15'lik bir düzeyin minör kanamalardan, %20-40'lık bir düzeyin majör kanama ve cerrahi kanamalardan koruyucu olduğu düşünülmektedir, özellikle bu gibi durumlarda protrombin düzeyleri de ölçülmelidir. Protrombinin yarıömrü yaklaşık 70 saattir, ancak PCC'lerin terminal yarıömrü 45-60 saat arası değişebilmektedir. Bu nedenle verilen PCC'nin farmakokinetiği ve hastanın FII düzey ölçümü de tedavi sırasında dikkate alınmalıdır.

Çocuklarda, özellikle yenidoğan döneminde umbilikal kanama bildirilmekle birlikte, yenidoğan döneminde ciddi kanama insidansı yüksek değildir. O nedenle bu grup hastaya profilaktikreplasman tedavisi rutin önerilmez. Büyük çocuklarda ise profilaksiye kanama sıklığına ve tipine göre karar verilmelidir. Örneğin, tekrarlayan eklem kanamaları varsa kronik artropatiyi önlemek için profilaksi düşünülebilir.

Tedavide gereğinde antifibrinolitik tedavi ve oral kontraseptiflerden de yararlanılabilir.

Tüm bu önerilere rağmen, bu hastaların optimal tedavisi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



Yararlanılan Kaynaklar

1. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, et al. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10(5): 593-628.
2. Girolami A, Vettore S, Ruzzon E, Marinis GB, Fabris F. Rare and unusual bleeding manifestations in congenital bleeding disorders: an annotated review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18(2):121-7.
3. Peyvandi F, Bolton-Maggs PH, Batorova A, De Moerloose P. Rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2012; 18 (Suppl 4): 148-53.
4. Escobar MA. Advances in the treatment of inherited coagulation disorders. *Haemophilia* 2013 Apr 22. doi: 10.1111/hae.12137. [Epub ahead of print]
5. Lancellotti S, De Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(4): 367-81.
6. Lancellotti S, Basso M, De Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency: An update. *Semin Thromb Hemost* 2013 Jul 12 [Epub ahead of print].

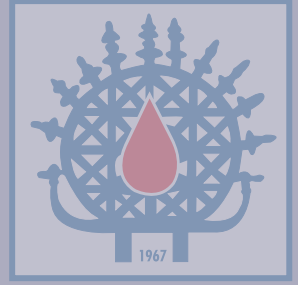
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2013

FAKTÖR V EKSİKLİĞİ= PARAHEMOFİLİ

TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

III. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





FAKTÖR V EKSİKLİĞİ= PARAHEMOFİLİ

**Dr. Tiraje Celkanve THD Hemofili Bilimsel Alt Komitesi
Çalışma Grubu**

Tanım

Kalıtıl Faktör V eksikliği ilk olarak Norveç'te 1940'da Owren tarafından tanımlanmıştır. Daha çok deri ve mukoza kanamaları ile seyreden bir nadir faktör eksikliğidir.

Sıklık

Genel olarak FV eksikliği prevalansiyadainsidansı konusunda yeterli veri olmasa da prevalansının milyonda bir olduğu düşünülmektedir. Nadir faktör eksikliklerinin toplandığı çalışmalarda FV eksikliğinin sıklığı %11 olarak verilmektedir.

Genetik/Biyoloji

Pıhtılaşma ağacındaki FV, protrombinaz kompleksine sensiyel bir ko-faktördür. Bu enzim kompleksi aktive FV, kalsiyum, fosfolipid ve aktive FX'dan oluşur.

Kingsleyilk olarak Güney Afrikada yaşayan ancak kuzey Avrupa kökenli 2 ailede otozomal resesif geçişli FV eksikliğinden söz etmiştir. 1992 yılında FV'ingenomik yapısı net olarak ortaya konulmuştur. FV hepatositlerde ve megakaryositlerde üretilmektedir. FV'in yaklaşık %75'i dolaşıma prekürsör molekül olarak verilir, geri kalan %25'i ise trombosit alfa granüllerinde depolanır. FV, yapısal olarak FVIII ile benzerlik göstermektedir.

Dolaşımda bulunan FV 330 kDa ağırlıkta olup, 3 arginin residüsünden kopararak B domainini salar ve dimerik yapıda ve 105 kDa ağırlığında A1 ve A2 ağır ve 71 ve 74 kDa ağırlığında hafif (A3 ve C1ve C2 içerir) zincir içeren aktif şekline dönüşür. Bu 2 farklı zincir kalsiyum ve hidrofobik etkileşim yardımıyla arada durur. Ağır zincir kısmı FX ve protrombinle, 2 C domain içeren hafif bölüm



ise, fosfolipid yüzeyle ilişkilidir. Hafif zincirde ki A3 domaini ise, hem fosfolipid hem de FX'la reaksiyona girer. İki FV zinciri FXa ve hasarlanan endotel bölgesinde trombositlerce oluşturulan pıhtının fosfolipidine bağlanarak protrombinaz kompleksini oluşturur; bu kompleks içindeki Fxa protrombinden trombin oluşmasını sağlar.

FV, ağır zincirinde bulunan 3 arginin residüsüne bağlanan aPC tarafından etkisiz hale getirilir.

FV yaşam için gereklidir. Fare deneylerinde, FV'den yoksun farelerin in utero 9-10. günde kaybedildiği yada hemen doğumdan sonra kanamadan öldüğü görülmüştür. Yaşam için yeterli olabilen FV düzeyi %0.1 oranındadır.

FV geni 80kB olup, 1q23 genin uzun kolunda bulunur. Yetmişiki-2820 baz içeren 25 eksondan ve 24 introndan oluşur. Yediyüz dokuz aminoasit ağır zincir, 836 amino asit bağlantı bölgesini ve 651 amino asit ise, hafif zinciri oluşturur.

FV eksikliği bulunan olguların %75'inde faktör seviyesi düşüktür. buna bağlı olarak bu hastalarda fonksiyon azalmıştır (**Tip I**). Yüzde 25 olgu da ise, kan Faktör V düzeyi normal olmasına rağmen, fonksiyon bozuktur (**Tip II**). Bu güne kadar 56 mutasyon bildirilmiştir. Bunların 2/3'ü null mutasyonlardır (küçük delesyon, frame -shift, nonsens, splice bölge mutasyonları) ve FV ekspresyonunu azaltırlar. Geri kalan missens mutasyonlar ise, FV'in salınmasını bozar yada metabolize olmasını hızlandırır.

Tanımlanan mutasyonlardan sadece biri Tip II FV eksikliğine neden olur. Ayrıca polimorfizmlerinde faktör düzeyinde etkili olduğu gösterilmiştir [Met 2120 Thr]. FV mutasyonlarında büyük delesyon, promotor veya düzenleyici bölge mutasyonlarına pek rastlanmaz. Çoğu mutasyon ekson 8-25'de bulunur.

Klinik

Kanamalar genelde deri ve mukoza kanamaları şeklindedir ve doğumu takip eden ilk yıllar içinde görülür. Ancak daha genç yaşlarda



tanı alan hastalar da mevcuttur. Nadiren doğum sonrasında göbek kanaması bildirilmiştir. Burun kanaması ve menoraji %50 olguda saptanır. Bunun yanında ameliyat sonrası ve ağız içi kanamalarda da sıktır. Hematom ve hemartroz daha nadir olup, kafa içi ve gastrointestinal kanamalara pek sık rastlanılmaz. Kuzey Amerika kayıt siteminde kanamaların, %44'ü deri ve mukozadan, %23'ü eklem ve kas içi, %19 GÜS, %6 GIS ve %8 kafa içi kanama olarak sıralanmıştır. Orta dereceli eksiklikteki kanamaların %62'si deri ve mukozadan, %19 kas eklem ve genitoüriner olarak saptanmıştır. İran kayıtlarında ise, %57 hastada burun kanaması ve menoraji saptanmıştır. Faktör V düzeyi ile kanama ağırlığı arasında sınırlı bir ilişki vardır. Genelde faktör seviyesi daha düşük olanlar faktör seviyesi yüksek olanlara göre daha fazla kanar. Kanamalar genellikle homozigot ya da birleşik heterozigot olan ve faktör düzeyi %5'in altında saptanan olgularda ortaya çıkmaktadır. Birleşik heterozigot olan ancak faktör düzeyi %24-68 olan olgularda ise, klinik bulgu saptanmamaktadır. Aynı mutasyona ya da faktör düzeyine sahip farklı hastalarda klinik gidiş çok farklı olabilmektedir. Bu nedenle FV eksikliğinde sadece faktör seviyesine göre kanama ağırlığını belirlemek çok uygun değildir.

Laboratuvar tanısı

FV eksikliği, edinsel yada kalıtsal olarak karşımıza çıkar. LMAN1 ya da MCFD2 tip mutasyonlarında FV ve FVIII eksikliğine birlikte rastlanabilir. FV Quebec'te ise, trombosit alfa granüllerinde bozukluk vardır. FV eksikliği kantitatif (Tip I) veya kalitatif (Tip II) olabilir. Kalitatif eksiklik FV New Brunswick olarak bilinmektedir.

FV eksikliği, klinikte PZ ve aPTZ değerlerinde uzama ile gider. FV düzeyi düşük saptandığında ise, önce YDP, karaciğer hastalığı, FV ve FVIII birlikte eksikliği ve FV inhibitörü düşünülmelidir. Bu nedenle D-dimer, trombosit sayısı, karaciğer fonksiyon testleri ve FVIII düzeyi istenmelidir. Faktör V labil bir faktör olduğu için saklanması ve işlem sırasındaki hatalardan etkilenerek yanlış olarak FV eksikliği tanısı konulabilir. Bunun yanında edinsel FV inhibitörlerinin varlığı da kliniğe faktör V eksikliği olarak yansiyabilir. Edinsel inhibitör gelişimi



genellikle cerrahi işlem sırasında topikal sıkıştırıcı trombin kullanımı sonrasında gelişir. FV inhibitör şüphesi varlığında 1/1 karışım testi istenmelidir.

Moleküler tanı gen büyük olduğu için zordur.

Prenatal tanı dikkatli değerlendirilmelidir. Zira 19-32 haftalarda FV düzeyi %32.1, 30-38 haftada %48.9 ve doğumda %89.9 olarak bulunur. Ancak hem baba hemde annede mutasyon tanımlanmışsa, prenatal moleküler tanı konulabilir.

Tedavi

Doz ve tedavi şekli hastanın kanama bölgesi, faktör düzeyi ve FV plazma yarılanma süresi (36 saat) ile ilişkilidir.

Faktör V konsantreleri henüz piyasada bulunmamaktadır. KP ve PCC de FV içermediği için tek tedavi yaklaşımı taze dondurulmuş plazmadır. Virüs etkisizleştirilmiş plazma tercih edilmelidir. 15-20ml/kg TDP verilerek FV düzeyinin en az %20-25 olması istenilir. Başlangıçta 15-20 ml/kg daha sonra her 12 saatte bir 5ml/kg TDP uygulanmalı ve PZ/aPTZ ile kontrol edilerek gerekli doz ayarı yapılmalıdır. Bilindiği gibi FV yarılanma süresi 12-36 saattir. Etkin hemostaz için, FV düzeyinin %20-25 olması gerektiği gösterilmiştir. Cerrahi girişimlerde yara yeri iyileşene dek günde 1 kez TDP tedavisine devam edilmesi önerilmektedir.

TDP ile kontrol altına alınamayan durumlarda veya inhibitör varlığında kanama kontrolü için trombosit transfüzyonu yapılabilir. Daha önce söz edildiği gibi FV düzeyinin %25'i trombosit içindeki granüllerde depolanır ve gerektiğinde salınır.

Faktör V eksikliğinde verilen TDP'deki FV'e karşı gelişen inhibitör sorun yaratabilir. Özellikle TDP verilmesinden sonra düşük seviyeli geçici inhibitör gelişmesi sıktır. Bu tip inhibitör geliştiğinde yüksek miktarda TDP verilmesi ile sorun çözülebilir. Ancak bu tedavide ensik rastlanılan problem hacim yüklenmesidir, bu nedenle



hasta kardiyak açıdan sıkı izlenmelidir. IVIG inhibitör eradikasyon tedavisinde kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Hem edinsel hemde kalıtsal FV eksikliğinde inhibitör gelişmiş hastaların kanama tedavisinde trombosit süspansiyonu başarılı olarak kullanılabilir. Bu hastalarda ayrıca, rFVIIa 80-100 µg/kg dozunda kullanılabilir. Yanıtı çok değişken olabilmektedir.

FV eksikliği olan kadınlarda menoraji çok sık saptanır. Bu hastalar antifibrinolitik ajanlar, (DDAVP), oral kontraseptif ve levonorgestrel içeren rahim içi araçlardan ve yerine koyma tedavisinden fayda görebilir. Bu tedavi yöntemleri yetersiz kaldığında endometrialablasyon yada histerektomi denenebilir ancak bu olgularda cerrahinin de risk olabileceği unutulmamalıdır.

Genelde FV eksikliği selim gidişli olduğu için profilaksi <%1 düzeyinde bile çok yapılmamaktadır En ağır olgular prenatal kafa içi kanayan olgulardır.



Yararlanılan Kaynaklar

1. Peyvandi F, DiMichele D, Bolton-Maggs PH, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A; Classification of rarebleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulantfactoractivityand-clinicalbleedingseverity. J Thromb Haemost.2012 ;10:1938-43
2. Peyvandi F, Bolton-Maggs PH, Batorova A, De Moerloose P. Rare bleeding disorders. Haemophilia. 2012;18 Suppl 4:148-53
3. Camire RM. A newlook at bloodcoagulationfactor V. Curr Opin Hematol 2011; 18: 338-42
4. Franchini M, Lippi G. Acquiredfator V inhibitors: a systemicro-view. J Thromb Thrombolysis 2011; 31: 449-57
5. Asselta R, Tenchini ML, Duga S. Inheriteddefects of coagulation factor V: the hemorrhagicside . J thromb Haemost 2006; 4: 26-34
6. Ducker C, Simioni P, RosingJ , Castoldi E. Advances in under standingthrbleedingdiathesis in factor V deficiency. BJH 2009; 146: 17-26
7. Lippi G, Favalora EJ, Montagnana M, et al. Inheritedandacquired factor V deficiency . Blood Coagulfibrinolysis 2011; 22: 160-6

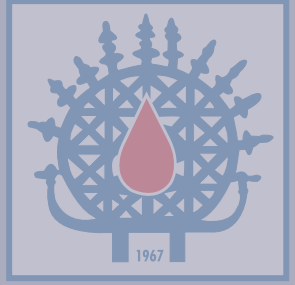
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2013

FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ

TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

IV. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ

Dr. Tunç FIŞGIN ve THD Hemofili Bilimsel Alt komitesi Çalışma Grubu

Tanım

FVII eksikliği asemptomatikten öldürücü kanamalara kadar varan değişik klinik tablolarla ortaya çıkabilen bir kanama bozukluğudur.

Sıklık

Faktör VII eksikliği nadir faktör eksiklikleri grubu içinde en sık görülendir. Hastalığın toplumdaki sıklığı 1/ 300.000 –500.000 olarak bildirilmiştir.

Genetik

Faktör VII (prokonvertin), vitamin K'ya bağımlı yaklaşık 50 kDa'luk, 406 aa içeren bir glikoproteindir. 13. kromozomun uzun kolunda (13q34) yer alan FVII geni, 9 ekzon içerir. Otozomal ressesif geçiş gösteren bu hastalıkta heterozigot veya homozigot formlar gözlenebilir. Olgu serilerinde 130'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır. En sık görülenler missense, klinik bulguları belirgin olanlar ise, nokta mutasyonlar olarak bildirilmiştir.

Klinik Tanı

Faktör VII eksikliğinin klinik bulguları homozigot ve birleşik heterozigot olgularda değişkenlik gösterir. Burun ve diş eti kanamaları gibi mukozal kanamalar, vücutta kolay morarmalar, eklem içi kanamalar sık gözlenen kanama bulgularıdır. Bazı olgular herhangi bir belirti olmaksızın yaşamlarına devam ederken, nadiren yenidoğan döneminde kafa içi kanamalarla tanı alan olgular da mevcuttur. Kadınlarda menoraji sık saptanan bulgulardandır. Olguların bir kısmında tanı diş çekimi yada minör cerrahi girişimler



sonrası uzamış kanamalarla konur. Ağır olgularda kanama atakları yaşamın ilk 6 ayı içinde ortaya çıkar. Kafa içi kanama ve ölüm oranları sırasıyla %13 ve %3,8 olarak bildirilmiştir. En sık ölüm nedeni kafa içi kanamadır. İlginç olarak olguların %3-4'ünde derin ven trombozu görülebilir.

Laboratuvar Tanısı

Olguların yarıya yakınında ailede benzer kanama bulgusu olan birey öyküsü mevcuttur. Vücutta çoğunlukla kendiliğinden gelişen morluklar, mukozal kanamalar tanıyı düşündürmelidir. Uzamış protrombin zamanı ve FVII düzeyinin düşüklüğü tanı için önemli laboratuvar bulgularıdır. APTZ değerinin normal bulunması beklenir. Yüz otuzdan fazla tanımlanmış mutasyondan birinin hastada gösterilmesi tanıyı kesinleştirir. Homozigot, birleşik heterozigot olgular ile faktör düzeyleri ile klinik bulgular arasında doğrusal bir ilişki yoktur. Bunun nedeni halen araştırılmaktadır. K vitamini eksikliği dışında da FVII eksikliğine başka faktör eksikliklerinin eşlik edebileceği bildirilmiştir. Örneğin 13. kromozomda meydana gelen geniş delesyonların FVII – FX birlikte eksikliğine yol açtığı gösterilmiştir.

Tedavi

Hafif ve orta şiddetteki kanamalarda oral ve parenteral traneksamik asitin tek başına kullanımı yeterli olabilmektedir. Daha şiddetli kanamalarda TDP, PCC, plazma kaynaklı FVII (PROVERTIN UM TIM3 600 IU, Baxter, Deerfield, IL, USA, bu ürün ülkemizde bulunmamaktadır) ve rekombinant FVIIa preparatları kullanılmaktadır. Özellikle eski yıllarda sadece FVII içeren ürünlerin piyasada bulunmaması nedeni ile TDP ve PCC yoğun olarak kullanılmaktaydı. Ancak söz konusu tedavilerin sonuçları hacim yüklenmesi ve/veya FVII dışındaki diğer faktörlerin de hastaya verilmesine bağlı olarak artan tromboz riski nedeniyle tatmin edici değildi. Günümüzde tek başına FVII içeren preparatların kullanımı girmesiyle hastaların tedavisi büyük ölçüde kolaylaşmıştır. Özellikle rekombinant teknoloji ile üretilen ürünün (rFVIIa, Novo Seven)



kullanıma girmesi viral bulaş riskini azaltmıştır. Oda sıcaklığında saklanabilen, güvenli ve etkili olan bu ürünün kullanımında düşük de olsa trombotik olay ve inhibitör gelişim riskinin dikkatle takip edilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Trombotik komplikasyon tedavi alan hastaların yaklaşık %1'in de gözlenmiştir.

Yarılanma ömrü 4-5 saat gibi kısa olan FVII'nin kanamalardaki kullanımı 15-30 µgr/kg/doz'dur. Birkaç saat ara ile uygulanması gerekir. Yarılanma ömrünün kısa olması nedeni ile koruma tedavisinde (profilaksi) tercih edilememektedir. Adet kanamaları şiddetli olan FVII eksikliği olan kadınlarda oral gebelik önleyici ilaçların kullanımı ve demir desteği akılda tutulmalıdır.



Yararlanılan Kaynaklar

1. Şalcıoğlu Z, Sayılan şen H, Aydoğan g, Akıcı F, Akçay A, Tuğcu D, Başlar Z: Rare Factor Deficiencies; Experience of 18 Years. J Turk Ped Hematol 2008; 2: 33-38.
2. Herrmann FH, Wulff K, Auerswald g, Schulman S, Astermark J, Batorova A, Kreuz W, Pollmann H, Ruiz-Saez A, De Bosch N, Salazar-Sanchez I. Factor FVII Deficiency Study Group: Factor VII Deficiency: Clinical Manifestation of 717 Subjects from Europe and Latin America with Mutations in the Factor 7 Gene. Haemophilia 2009; 15: 267-280.
3. Lapcorella M and Mariani G for the International Registry on Congenital Factor VII Deficiency. Factor VII deficiency: the clinical picture and optimizing therapeutic options. Haemophilia (2008), 14, 1170-1175.
4. Mariani G, Bernardi F. Factor VII Deficiency. Semin Thromb Haemost 2009; 35(4): 400 – 406.
5. Fışgın T, Balkan C, Celkan T et al. Rare Coagulation Disorders: A Retrospective Analysis of 156 Patients in Turkey. Turk J Hematol 2012; 29: 48-54.

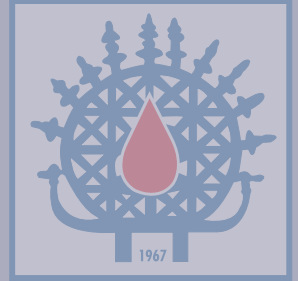
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2013

FAKTÖR V ve VIII'İN BİRLİKTE EKSİKLİĞİ

TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

V. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





FAKTÖR V ve VIII'İN BİRLİKTE EKSİKLİĞİ

**Dr. Tuğba Belgemen ve THD Hemofili Bilimsel Alt Komitesi
Çalışma Grubu**

Tanım

Doğumsal FV ve FVIII'in birlikte eksikliği ilk kez 1954 yılında Oeri tarafından tanımlanmış kanamayla seyreden bir nadir faktör eksikliğidir.

Sıklık

Genel toplumda oldukça nadir (1:1.000.000) olup, erkek ve kadınlarda eşit oranda görülür. Akraba evliliklerinin sık olduğu Orta Doğu Yahudileri ve Yahudi olmayan İran'lılarda daha sık (yaklaşık 1:100.000) görülür. Nadir kanama bozukluklarının yaklaşık %3'ünü FV ve FVIII'in birlikte eksikliği oluşturur.

Genetik

FV ve FVIII'in birlikte eksikliği otozomal çekinik geçişli bir kanama bozukluğudur. Faktör V ve VIII'in ayrı ayrı eksikliklerinden tamamen farklı bir durumdur. Tek başına FV eksikliği otozomal çekinik, tek başına FVIII eksikliği ise X'e bağlı olarak kalıtılır ve iki farklı gen tarafından kodlanan proteinlerdir.

FV ve FVIII'in birlikte eksikliğinin, FV ve FVIII genlerini tutan iki ayrı bozukluğun beraberliği sonucunda değil, tek bir gendeki bozukluk nedeni ile oluştuğu gösterilmiştir. 18. kromozomun uzun kolunda yerleşmiş olan bu gen ERGIC-53 isimli, endoplazmik retikulum ve golgi ara kompartmanında bulunan bir proteini kodlamaktadır. Bu protein, aralarında FV ve FVIII'in bulunduğu bazı proteinlerin hücre içine giriş çıkışını kontrol etmektedir. Her ne kadar hepatositlerde normal miktarda FV ve FVIII sentezlense de, ERGIC-53 fonksiyon bozukluğu sonucunda bu faktörlerin hücre içinden geçişi ve dolaşıma verilmesi bozulmaktadır. Bu geni tutan çok sayıda mutasyon bildirilmiştir.



Klinik

Bu kanama bozukluğunda her iki faktör eksikliğinin ayrı ayrı eksikliklerinde olduğundan daha fazla bir klinik kanama eğilimi görülmez. Genellikle hafif-orta derecede bir kanama yatkınlığı vardır; ancak cerrahi ve travma sonrası ağır kanamalar görülebilir. Kolay berelenme, burun kanaması ve diş eti kanaması seyrek değildir. Cerrahi, diş çekimi ve travma sonrası kanamalar ve kadınlarda menoraji ve doğum sonrası kanamalar sıkça rastlanılan diğer kanama bulgularıdır. Kandaki rezidüel FV ve FVIII düzeyleri hastayı ağır, spontan kanama ataklarından korumaya genellikle yeterlidir. Bununla birlikte, hastaların 1/4'ünde eklem içi kanama görülebilir ve umbral kanama öyküsü bulunabilir. Yumuşak doku hematomları pek görülmez. Sindirim ya da santral sinir sistemi kanamaları gibi ağır durumlar az sayıda olguda bildirilmiştir. Farklı çalışmalarda sünnet sonrası kanama hastaların yaklaşık 2/3-1/2'sinde tanımlanmıştır.

Laboratuvar tanısı

A. Fenotip analizi

Tarama testlerinde PZ ve aPTZ uzamış bulunur. Ancak aPTZ uzunluğu PZ uzunluğu ile orantısızdır. Her iki test de hasta plazması normal plazma ile karıştırılınca normale döner. Tanı FV ve FVIII'in özgül pıhtılaşma aktivitesinin ölçülmesiyle konulur. Eş zamanlı olarak FV ve FVIII'in hem antijen düzeyi hem de pıhtılaşma aktivitesi düşük bulunur; aktivite genellikle %5 ve %30 arasındadır. Faktör antijen düzeyleri tanı ve tedavi için mutlaka gerekli değildir, ancak araştırma amaçlı yararlı olabilir. Faktör düzeyleri cinsiyete göre farklılık göstermez. Yenidoğanlarda FV ve FVIII düzeyleri erişkin düzeyleri ile aynı olduğu için bu dönemde de erken tanı mümkündür.

B. Genotip analizi

Faktör V ve VIII'in birlikte eksikliği; FV ve FVIII'in endoplazmik retikulumdan Golgi cisimciğine transportunda görevli kompleks oluşturan proteinleri kodlayan LMAN1 (ERGIC-53 olarak da adlandırılan lektin, mannoz-bağlayan protein 1) ve MCFD2 (multiple



coagulation factor deficiency 2) isimli iki farklı gendeki mutasyon sonucu oluşur. Klinik olarak bir farklılık olmamakla birlikte, MCFD2 mutasyonlarında FV ve FVIII düzeyleri LMAN1 mutasyonlarına göre daha düşük saptanmaktadır.

Laboratuvar tanısında karşılaşılan güçlükler

FV ve FVIII'in birlikte eksikliğinin hafif hemofili A'nın FV eksikliği ile birlikte olduğu durumdan ayırımı gerekir. Ayırıcı tanı temel olarak genetik geçiş ve kanamaların tipine göre yapılır. Hemofili A X'e bağlı geçiş gösteren, erkekleri etkileyen, kadınların genellikle taşıyıcı oldukları bir durumken, FV ve FVIII'in birlikte eksikliği hem erkek hem de kadınları etkileyen ve otozomal çekinik kalıtımla geçen bir bozukluktur.

Prenatal tanı

Hafif-orta düzeyde bir kanama yatkınlığı görülmesinden dolayı günümüzde prenatal tanı yapılmamakta ve önerilmemektedir.

Tedavi

Kanama tedavileri 'kanadıkça tedavi'(on demand) şeklinde yapılır, düzenli koruyucu tedaviye gerek yoktur. Kanama epizodlarının tedavisi genellikle hastanın FV ve FVIII düzeylerine ve kanamanın tipine göre yapılır. FV ve FVIII içeren bir kaynak gerekli olup plazma yarı ömürlerinin de dikkate alınması gerekir. FV'in yarı ömrü 36 saat, FVIII'in yarı ömrü 10-14 saat kadardır. Kriyopresipitat ve protrombin kompleks konsantrelerinde bulunmadığı ve FV içeren bir konsantre olmadığı için FV yerine koyma tedavisi sadece taze dondurulmuş plazma (tercihen virus etkinsizleştirilmiş) ile yapılabilir. FVIII yerine koyma tedavisi taze dondurulmuş plazma, plazma kaynaklı konsantreler ya da rekombinan FVIII ile yapılabilir.

A. FVIII yerine koyma tedavisi

Hafif kanama ataklarının tedavisinde FVIII düzeyi en az 30-50 İÜ/dl'ye, ağır kanamalarda ise, 50-70 İÜ/dl'ye çıkarılmalıdır. Hafif



kanamalarda desmopressin 260 mcgintranasalveya 0.3 mcg/kg sc olarak kullanılabilir. Ancak her hastada etkinliği denenmeli ve 3-4 kezden daha fazla uygulanmamalıdır. Ağır kanamalarda plazma kaynaklı ya da rekombinant FVIII konsantreleri kullanılır. Cerrahi işlemlerden önce, FVIII düzeyi 50 İÜ/dl'nin üzerinde olacak şekilde işlemden 30 dk.önce ve her 12 saatte bir FVIII uygulanmalıdır.

B. FV yerine koyma tedavisi

Klinik kanama günümüzde Faktör V'in tek kaynağı olan taze dondurulmuş plazma ile kontrol edilir. Normal hemostaz 25 İÜ/dl'nin üzerindeki düzeylerde sağlanır. Ağır FV eksikliği olan hastalarda hemostaz 20 ml/kg yükleme dozunu her 12 saatte bir takip eden 6 ml/kg/dozlar ile sağlanabilir. Faktör V dondurulmuş plazmada diğer faktörlere göre daha labil olduğu için 1-2 aydan daha kısa süre beklemiş taze dondurulmuş plazma kullanılmalıdır.

C. Tedavi komplikasyonları

FV ve VIII'in birlikte eksikliği bulunan hastalarda taze dondurulmuş plazma kullanımına bağlı olarak FV alloantikorları gelişebilir. Çocuklarda ve kalp damar hastalığı olan yaşlılarda fazla hacimde plazma verilmesi sıvı yüklenmesine neden olabilir ve diüretik kullanımını gerektirebilir.

Özel durumlar

A. Gebelik, Doğum ve Menoraji

Menoraji nadir kanama bozukluğu olan, özellikle de FV ve FVIII'in birlikte eksikliği olan kadınlarda sık görülen bir kanama bulgusudur. Menorajinin kontrolünde antifibrinolitikler (traneksamik asit), intranasal veya subkütan desmopressin asetat, oral kontraseptifler, levonorgestrelli rahim içi araç, faktör yerine koyma tedavisi ile endometrial ablasyon ve histerektomi gibi cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur. Bununla birlikte cerrahi işlemler sırasında artmış kanama riskinin farkında olunmalı ve hemostatik parametrelerin takibi çok iyi yapılmalıdır.



FV ve FVIII'in birlikte eksikliği olan gebelerle ilgili yayınlanmış yeterli veri yoktur. Gebelik sırasında FV düzeylerinde artış ya da azalma olmazken, FVIII düzeyleri yükselir. Bu nedenle doğum sırasında ve sonrasında ortaya çıkacak bir kanamanın FV düzeyiyle ilişkili olacağı düşünülebilir. Bu gebelerin bir hemofili merkezi ve doğum birimi ile birlikte takibi gerekir. Üçüncü trimesterde FV ve FVIII düzeyleri belirlenerek doğum planı yapılmalıdır. Bu dönem boyunca FVIII düzeyi 50 İÜ/dL'nin üzerinde tutulmalı ve FV düzeylerinin virus inaktive plazma kullanılarak hemostatik düzey olan 15 İÜ/dL'nin üzerinde olması sağlanmalıdır. Eğer doğum sezaryen ile gerçekleşmişse, FV düzeyi 15 İÜ/dL'nin altında olan kadınlarda yara iyileşmesi gerçekleşene kadar PZ ve aPTZ'yi normal sınırlarda tutacak şekilde FV yerine koyma tedavisine devam edilmelidir.

B. Yenidoğan dönemi

FV ve FVIII'in birlikte eksikliği yenidoğanın kordon kanı veya çevresel kanı kullanılarak tanınabilir. Etkilenen bebeklere K vitamini intramüsküler değil oral yolla uygulanmalıdır, ancak aşıları subkutan olarak yapılabilir. Kafa içi kanama bildirilmemiştir ve profilaktik FVIII veya taze dondurulmuş plazma uygulanmasına gerek yoktur.



Yararlanılan Kaynaklar

1. Spreafico M, Peyvandi F. Combined factor V and factor VIII deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(4): 390-399.
2. Spreafico M, Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia* 2008; 14: 1201-1208.
3. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders-review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10: 593-628.
4. Bauer KA. Rare hereditary coagulation factor abnormalities. 7th ed. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, editors. Philadelphia: Saunders; 2009. 1527p.
5. Fışgın T, Balkan C, Tiraje T, et al. Rare coagulation disorders: A retrospective analysis of 156 patients in Turkey. *Turk J Hematol* 2012; 29: 48-54.
6. Torun D, Yılmaz E, Atay A, Kürekçi E, Akar N. Two new mutations at ERGIC-53 gene in a Turkish family. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011 Jun; 17(3):248-50. doi: 10.1177/1076029609355153. Epub 2010 May 11.

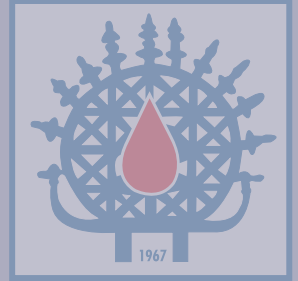
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2013

FAKTÖR X EKSİKLİĞİ

TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

VI. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





FAKTÖR X EKSİKLİĞİ

**Dr. Tuğba Belgemen ve THD Hemofili Bilimsel Alt Komitesi
Çalışma Grubu**

Tanım

Pıhtılaşma sürecinde ortak yolun ilk enzimi olan FX'un eksikliği nadir görülen ancak özellikle ağır formları yaşamı tehdit eden kanamalara yol açabilen bir kanama bozukluğudur. Kanama, FX antijeninin eksikliği veya normal fonksiyon göstermeyen FX molekülü nedeniyle ortaya çıkar. FX, K vitaminine bağımlı bir plazma glikoproteinidir İlk kez 1950'li yıllarda iki ayrı hastayı tanımlayan, iki farklı grup tarafından bildirilmiş ve bu hastaların anısına Stuart-Prower faktörü olarak da adlandırılmıştır. 1962 yılında ise, bugünkü resmi terminolojik ismini almıştır.

Sıklık

Genel toplumdaki sıklığı yaklaşık olarak $1:10^6$ olmakla birlikte akraba evliliklerinin sık olduğu topluluklarda 8-10 kat daha fazla görülebilmektedir. Dünya Hemofili Federasyonu ve Nadir Kanama Bozuklukları Veritabanı son verilerine göre dünyadaki tüm nadir kanama bozukluğu olan hastaların (yaklaşık 11.500 hasta) %10'unu FX eksikliği olan hastalar oluşturmaktadır.

Genetik

Doğumsal FX eksikliği otozomal çekinik olarak kalıtılan hemorajik bir hastalıktır. Faktör X proteini esas olarak karaciğerde sentezlenir. Plazmada 8-10 mcg/ml konsantrasyonda 45-kDa ağır zincire bağlı 17-kDa hafif zincirden oluşan iki zincirli bir molekül olarak dolaşır. 13. kromozom üzerinde yer alan, 8 ekzon içeren 27 kb büyüklüğündeki **F10** geni ile kodlanır. Gen yapısı ve organizasyonu protrombin dışındaki diğer K vitamini bağımlı proteinler ile homoloji gösterir. Günümüze kadar 82 missense mutasyon (tüm mutasyonların %78'i), 14 delesyon (3 büyük delesyon +11 mikrolelesyon), 6 splice site mutasyon, 2 nonsense mutasyon, bir 5' flanking bölgede mutasyon olmak üzere 105 mutasyon tanımlanmıştır.



Klinik

FX eksikliğinde kanamaya yatkınlık değişkendir. Nadir kanama bozukluğu olan hastalar arasında kliniği en kötü seyredenler, ağır FX eksikliği olanlardır. FX aktivitesi %1'in altında olan ağır hastalar çoğu kez umbilikal kanama ya da santral sinir sistemi kanaması ile hayatın erken dönemlerinde tanı almakla birlikte, kanamaya yatkınlık her yaşta ortaya çıkabilir. Hafif, orta ya da ağır FX eksikliğinde en sık semptom burun kanamasıdır. Ağır FX eksikliğinde hemartroz, hematom, gastrointestinal kanama, umbilikal kanama, hematüri ve santral sinir sistemi kanamaları da görülür. Menoraji her üç grupta da sıktır. Hafif FX eksikliğinde kanama sadece cerrahi girişim ve travmalardan sonra görülebilir. Bazı hastalar rutin tarama ya da aile taraması sırasında tesadüfen tanı alabilirler. Koruyucu yerine koyma tedavisi uygulanmayan heterozigot hastaların 1/3'ünde diş çekimi, cerrahi veya doğum sonrasında TDP ile tedavi gerektiren kanamalar görülebilir.

Vücudunun farklı yerlerinde aktif kanama bulguları olan, daha önceden herhangi bir kanama yatkınlığı öyküsü olmayan, PZ ve aPTZ testleri uzamış ve karışım testlerinde tam düzelme olmayan hastalarda **inhibitör varlığına bağlı kazanılmış FX eksikliğinden** şüphelenmek gerekir. Üst solunum yolu enfeksiyonları, yanıklar ve lepra hastalığı sonrası inhibitör gelişimi bildirilmiştir. Bilinen tetikleyici bir faktör olmadan da gelişen FX inhibitörleri tanımlanmıştır. Faktör X' unamiloid materyaline adsorbsiyonu amiloidozda FX eksikliği gelişmesine neden olabilir. Amiloidozda sekonder kazanılmış FX eksikliğinde terapötik FX infüzyonları genellikle etkisiz kalmaktadır.

Laboratuvar tanısı

A. Fenotip analizi

Fenotip tanı eş zamanlı olarak uzamış PZ ve aPTZ testleri ile konulur. FX eksikliği tanısı, FX pıhtılaşma aktivitesinin (FX:C) ölçümü, PZ ve APTZ, RVVZ (Russel viper venom zamanı) veya kromojenik



çalışma ve plazma FX antijen (FX:Ag) düzeylerinin immunolojik çalışmalarla ölçülmesi ile konulur.

Eksikliğin sınıflaması hem immunolojik hem de fonksiyonel çalışmaların sonuçlarına göre yapılır: FX:C ve FX:Ag'da paralel düşme protein eksikliği veya protein salınım bozukluğu sonucu gelişen **Tip I** eksikliğe işaret ederken, düşük FX:C ve yüksek veya normal FX:Ag fonksiyon göstermeyen FX'un normal veya sınırdan azalmış salımı sonucu gelişen **Tip II** eksikliği düşündürür.

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 oluşumu ve fibrin polimerizasyonu gibi başka incelemelerin de kullanılması gerekebilir.

B. Genotip analizi

Leu(-32)Pro, Gly152Arg ve Ala234Ser mutasyonlarında kanama görülmezken, her 6 hastanın 5'inde görülen Gly380Arg mutasyonları kafa içi kanama ile ilişkili bulunmuştur.

Prenatal tanı

Prenatal tanı en az bir ağır FX eksikliği olan çocuğa sahip, heterozigotanne ve babalara önerilmektedir. Koryon villus örnekleme ile 10-12. gebelik haftasında alınan DNA örneklerinde her iki ebeveynde mevcut olan mutasyonlar taranmalıdır. Nadir faktör eksikliği prevalansının sık olduğu düşük ekonomik kaynaklı ülkelere belli bir coğrafik bölgedeki tekrarlayan mutasyonların taranması önerilmektedir. İlk genetik taramada özellikle aynı coğrafik bölgeden gelen ailelerde sık görülen FX mutasyonları incelenmelidir.

Tedavi

FX eksikliği olan hastaların tedavisinde kullanılabilecek tek başına FX içeren plazma kaynaklı veya rekombinant özgül bir



ürün bulunmamaktadır. Doğumsal FX eksikliği olan hastaların kanama tedavisinde 15-20 ml/kg taze dondurulmuş plazma veya virüs etkinsizleştirilmiş plazma kullanılmaktadır. FX'in biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık olarak 40 saattir. Hafif kanamalarda 15-20 ml/kg'ı takiben her 12 saatte bir 6ml/kg taze dondurulmuş plazma uygulaması hemostazı sağlayabilir. FX düzeyinin 20-30 U/dl düzeyine gelmesi genellikle kanamanın kontrol altına alınmasını sağlar. Taze dondurulmuş plazma özellikle kalp hastalığı olan çocuk ve yaşlılarda hacim yükü gibi bazı komplikasyonlara neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Bir diğer tedavi seçeneği ise FX içeren protrombin kompleks konsantreleridir. Ancak yüksek FII, FVII ve FIX içerikleri ve preparatlardaki FX düzeylerinin farklılık göstermesi nedeniyle özellikle aktive protrombin kompleks konsantrelerinin kullanımında tromboemboli riski vardır. Özellikle ağır klinik semptomları nedeniyle sık infüzyon alan ya da düzenli olarak koruyucu tedavi uygulanan hastalarda bu risk anlamlı olarak artmaktadır. Bu sorunun üstesinden gelmek amacıyla iyi tanımlanmış miktarlarda FX ve FIX içeren yeni konsantreler geliştirilmektedir. Elektif bir cerrahi girişim öncesinde eğer protrombin kompleks konsantresi uygulanması planlanıyorsa birkaç farklı preparat temin edilerek FX içeriklerinin incelenmesi gerekir. Ağır FX eksikliği olan bir hastanın kanama tedavisinde kullanılacak protrombinkompleks konsantresi dozu günde bir kez 20-30 IU/kg'dır. Kanamanın tipi ve rezidüel FX aktivitesine göre bu doz değişebilir. Cerrahi girişim öncesinde 15-20 IU/kg yükleme dozu, cerrahi sonrasında da 10-15 IU/kg izleyen dozlar şeklinde önerilmektedir. Günlük doz genellikle yeterlidir, ancak küçük cerrahi girişimlerde gūnasırı tedavi de yeterli olabilir. Uzamış tedavi sürelerinde tromboz riski açısından FIX ve D-dimer düzeyleri izlenmelidir.

FX, K vitaminine bağımlı bir faktör olmasına karşın K vitamininin doğumsal FX eksikliğinde tedavi edici etkisi yoktur.



Koruyucu tedavi

Nadir faktör eksiklikleri içinde en sık görülenlerden biri olması ve bazen hemofili A kadar ağır bir klinikle seyretmesi nedeniyle kanama bulgusu olan ağır FX eksikliği olan hastalar ile santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem kanaması, hemartroz gibi ağır kanama atakları geçiren hastalarda koruyucu tedavi önerilmektedir.

Özel durumlar: gebelik, doğum ve menoraji

FX eksikliği olan kadınların %50'sinden fazlasında menoraji görülür. FXIII eksikliği ve afibrinogenemisi olan hastalarda sık görülen düşükler FX eksikliğinde daha azdır. Menoraji kontrolünde ilaç tedavisi (antifibrinolitikler, oral kontraseptifler, levonorgestrelli rahim içi araç ve faktör yerine koyma tedavisi) ve cerrahi tedavi (endometrial ablasyon ve histerektomi) seçenekleri mevcuttur.

FX eksikliği olan hastalarda herhangi bir cerrahi girişim sırasında kanama riski artmış olduğundan hemostatik parametrelerin yakın takip edilmesi gerektiğinin farkında olunmalıdır. Özellikle, 15 mg/kg/gün traneksamik asit her 8 saatte bir (pratik olarak her 6-8 saatte bir 1 gr) menstrüel periyot süresince alındığında etkilidir. Ovülasyonla ilişkili hemoperitonyum ve korpus luteum hemorajisinde de koruyucu tedavi gerekebilir.

Her ne kadar gebelik süresince FX düzeylerinin yükselmesi beklense de düşük, plasenta ayrılması veya erken doğum öyküsü olanlarda gebelik boyunca faktör yerine koyma tedavisi faydalı olabilir. Ancak yerine koyma tedavisinin tromboz riski yaratabileceği akıldta tutulmalı, özellikle de FX dışındaki pıhtılaşma faktörlerini de içeren protrombin kompleks konsantreleri kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Faktör yerine koyma tedavisi almayan heterozigot bireylerde de doğum sonrasında taze donmuş plazma vermeyi gerektiren kanamalar olabileceği unutulmamalıdır.



Yararlanılan Kaynaklar

1. Menegatti M, Peyvandi F. Factor X deficiency. Semin Thromb Hemost 2009; 35(4): 407-415.
2. Uprichard J, Perry DJ. Factor X deficiency. Blood Rev 2002; 16: 97-110.
3. Sun P, Hata J, Bauer J, Haibach C, Campbell D, Farhangi M, Smith D. A functional factor X deficiency. Am J Hematol 1995; 48: 1-4.
4. Romagnolo C, Burati S, Ciaffoni S, Fattori E, Franchi M, Zanon E, Girolami A. Severe factor X deficiency in pregnancy: case report and review of the literature. Haemophilia 2004; 10: 665-668.
5. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders-review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Haemophilia 2004; 10: 593-628.
6. Bauer KA. Rare hereditary coagulation factor abnormalities. 7th ed. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE editors. Philadelphia: Saunders; 2009. 1528p.
7. Fışgın T, Balkan C, Tiraje T, et al. Rare coagulation disorders: A retrospective analysis of 156 patients in Turkey. Turk J Hematol 2012; 29: 48-54.

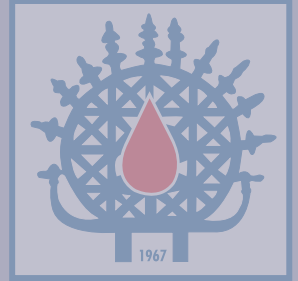
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2013

FAKTÖR XI EKSİKLİĞİ

TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

VII. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





FAKTÖR XI EKSİKLİĞİ

**Dr. Tiraje Celkan ve THD Hemofili Bilimsel Alt Komitesi
Çalışma Grubu**

Tanım

Faktör XI ilk olarak 1953 yılında Rosenthal tarafından tanımlanmış farklı kanama bulguları ile kendini gösteren nadir bir kanama bozukluğudur. "Hemofili C" veya "Rosenthal hastalığı" olarak da adlandırılır.

Sıklığı

FXI eksikliğinin sıklığı milyonda bir saptanmasına karşın, Askenazi Yahudi'lerinde heterozigot rastlanma olasılığı %9, homozigot saptanma sıklığı ise %0.22 olarak bulunmuştur.

Genetik/Biyoloji

FXI geni 4. Kromozom üzerindedir. FXI eksikliği ile ilgili bilinen 4 mutasyon vardır (Tip 1-4). Yahudi toplumun % 98'inde bu mutasyonlardan Tip 2 ve 3 bulunur.

FXI'in normal kan seviyesi 70-150 Ü/dl'dir. Heterozigot olgularda parsiyel eksiklik vardır ve kan düzeyi 30-60Ü/dl'dir. Homozigot yada birleşik heterozigotlarda ağır FXI eksikliği vardır ve kan düzeyi 20Ü/dl'nin altındadır. Bu olgularda spontan kanama çok nadirdir ve klinik olarak kanama genellikle bir travma veya cerrahi işlem sonrası gözlenir. Kanama genellikle fibrinolitik aktivitenin fazla olduğu bölgelerde saptanır.

Faktör düzeyi ile kanamanın şiddeti arasında doğrusal bir bağıntı yoktur. FXI eksikliğinde kanama eğiliminde gözlenen bu değişkenliği etkileyen faktörler aşağıda kısaca tartışılmıştır:



A. Eşlik eden kanama bozukluğu veya trombotik hastalık

F XI ile vWF'nin birlikte eksikliğinin olduğuna dair yayınlatı mevcuttur. Bu durum FXI eksikliğinde görülen farklı kanama eğilimlerin bir nedeni olabilir. Tam tersi heterozigot FV Leiden mutasyonunun hemofili tanılı hastalarda kanama bulgularını azalttığına dair çalışmalar vardır. Trombofilik faktörler ve FXI'un birlikteliğinin kanama sıklığı ve şiddeti üzerine etkisi hakkında günümüzde kanıtı dayalı bir veri bulunmamasına karşın bu mekanizma bazı hastalarda görülen daha az kanama sayısını açıklayabilir.

B. Faktör XI genotipi

Genotipik olarak cerrahi veya travma sonrası kanayan hastalar özellikle II/II olarak saptanmıştır. Ancak genelde bu kanayan hastaların çoğu dış çekimi yada fibrinolitik aktivitesi yüksek bölge cerrahisi geçiren hastalar olup kanama genotipten bağımsız bulunmuştur. II/III veya III/III genotip olan hastalar II/II olan hastalarla kanama açısından karşılaştırılmış ve hasta grupları küçük olduğu için belirleyici bir sonuç elde edilememiştir. Özellikle kısmi eksiklik olan olgularda mutasyon tipi ile kanama eğilimi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 1. FXI eksikliğinin tipleri ve mutasyonları

Tip	Mutasyon
I	IVS 14 +1 (Ggt.....Gat)
II	Glu117Ter
III	Phe 283 Leu
IV	14-bp deletion(IVS 14 /exon 15



C. Faktör XI inhibitörleri

FXI eksikliğinin tanımlanmasından hemen sonra inhibitörlerle ilgili verilerde ortaya çıkmaya başlanmıştır. Son zamanlarda yayınlanan 118 olgulu kağır FXI eksikliği serisinde 7 hastada inhibitör saptanmıştır. İnhibitörlü olguların hepsi homozigot Tıp II olup plazma kaynaklı faktör kullanmış hastalardır. Bu tip faktör eksiklikliolan hastalarda inhibitör gelişim riski %33 olarak bildirilmiştir. Tıp II mutasyona sahip olan ancak faktör infüzyon öyküsü olmayan hastalarda inhibitör gelişmediği saptanmıştır. Aynı şekilde, diğr mutasyonlara sahip olgularda faktör infüzyon öyküsünden bağımsız olmak üzere inhibitör gelişim riski artmamıştır. Bu çalışmada, ayrıca geçici inhibitör varlığından bahsedilmemektedir.

İnhibitör artmış spontan kanama öyküsünden çok, faktör yerine koyma tedavisine yeterli yanıt alınmayan, homozigotII/II genotipli, plazma kaynaklı faktör kullanan hastalarda düşünölmeli ve araştırılmalıdır.

D. Faktör XI ve fibrinoliz

Fibrinolitik aktivitesi yüksek olan bölgelerin travmaya maruz kalması veya söz konusu bölgelerde yapılan cerrahi sonrası oluşan kanama ile FXI eksikliği arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Fibrinolizin düzenleyicisi olan TAFİ pıhtılaşmanın uzama aşamasında ortamda yüksek düzeyde trombin bulunmasıyla ancak etkin hale gelir. TAFİ etkinleştğinde fibrinden terminal lizin bölgelerini kopartarak bu bölgelere plazminojen ve plazmin ojenaktivatörünün bağlanması engeller. Dolayısı ile fibrinoliz baskılanır. TAFİ'nin etkin hale gelmesinin FXI düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. TAFİ'nin kandaki düzeyi değışkendir ve bu değışim klinik olarak fenotip ve bir takım polimorfizmlerle ilişkilidir. FXI eksikliğinin TAFİ düzeyi üzerine etkisi konusunda yeterli çalışma yoktur.

E. Trombosit faktör XI düzeyi

Trombositlerde bulunan FXI ile ilgili çelişkili bilgiler mevcuttur. Kanda normal FXI bulunmadığı durumda bile trombosit içinde FXI



bulunduğu gösterilmiştir; ancak bu FXI ekson V içermez. Diğer bir grup ise, lökosit ve kemik iliğinde olduğu gibi trombosit içinde de wild tip Faktör XI olduğunu saptamışlardır.

Laboratuvar tanısı

Yaralanmalar veya cerrahi girişimlerden sonra uzamış kanama nedeniyle yapılan araştırmaya darastlantısal olarak aPTZ değeri uzun bulunduğunda FXI eksikliğinden şüphe edilebilir. Yoğun menstrüel kanamada bu faktör eksikliğinin bir bulgusu olabilir. FXI eksikliği olan hastalarda (FXI düzeyi $<15\text{Ü/dl}$) aPTZ değeri normalden en az 2 standard sapma daha uzun bulunur. Heterozigot olguların aPTZ değerleri normal olabileceği gibi hafif uzunda saptanabilir. Bu durum aPTZ testinde kullanılan maddelere bağlıdır. Bu nedenle şüpheli heterozigotların kesin tanısı ancak genotip incelemesi ile konulabilir. Özellikle Askenazi Yahudi'lerinde sık olduğu için bu grup hastalarda cerrahi öncesi aPTZ ile birlikte FXI düzeyinin de istenmesi uygun olur. Karışım testi faktör eksikliği lehine sonuçlanan her uzun aPTZ değerinde mutlaka FXI düzeyi de incelenmelidir.

Tedavi

FXI eksikliğinde spontan kanamalar nadirdir ancak kanama olursa çoğunlukla hafif-orta şiddette gelişir ve çoğunlukla tedaviye gerek kalmadan durur. Erişkinlerde kanama genellikle anti trombosit ilaç kullanımı sonrasında gelişir ve ilaç kesildiğinde kendiliğinden düzelir. Bu faktör eksikliğinde doğumlarda problem yaşanmadığı için doğum öncesinde profilaktik faktör verilmesi önerilmez, ancak kanama gelişirse kullanılabilir. Antifibrinolitik ilaçlar hem menoraji hemde doğum sonrasındaki kanamalarda kullanılabilir. Cerrahi yada travma sonrasında beklenilenden daha fazla kanama ancak yeterli tedavi verilmediğinde gelişebilir. Günümüzde FXI eksikliği tedavisinin temelini FXI'yi yerine konması ve anti fibrinolitik ilaç desteği oluşturur. FXI eksikliğinde kanama en sık fibrinolitik aktivitenin fazla olan bölgelerde olduğu için, bu grup hastalar antifibrinolitik tedaviden çok yarar görür. Traneksamik asit bu nedenle en sık kullanılan ajandır. Oral kullanım kolaylığı yanında %5'lik solüsyonla gargara yapılabilir ve İV de verilebilir. Faktör XI eksikliği olan hastalarda diş



çekim işleminde traneksamik asit tek başına ve/veya topikal fibrin yapıştırıcılarla birlikte başarılı şekilde kullanılır. Prostat veya üriner sistem girişimlerinde faktör verilmesinin yanında traneksamik asit içeren salinlelokal yıkama yapılabilir. Burun cerrahisi veton sililektomi için faktör replasmanı yanında parenteral traneksamik asit kullanımı önerilmektedir. Büyük cerrahi işlemlerde FXI seviyesinin 10 gün boyunca 45Ü/dl düzeyinde tutulması yeterli olmaktadır. Küçük cerrahi işlemlerde ise 5 gün süre ile, FXI'i 30Ü/dl düzeyinde tutacak bir uygulama yeterli hemostaz sağlamaktadır. TDP kullanılacaksa hacim yükü ve FXI konsantresi kullanımı sonrasında gelişebilecek tromboz riski yönünden dikkatle izlenmelidir.

Cerrahi yapılacak hastalarda PZ ve trombosit sayısının normal olduğu bilinmelidir. Kullanılıyorsa antitrombosit ilaç cerrahi girişimden 1 hafta önce kesilmelidir. Mutlaka inhibitör bakılması ve bulunmadığında nemin olunmalıdır. Önceki kanama ve girişim öyküsü iyi bilinmeli tedavi yaklaşımı ona göre ayarlanmalıdır.

Faktör XI yerine koyma tedavisinde TDP veya FXI konsantresi kullanılabilir. Çözücü-deterjanla virüs etkisizleştirilmiş TDP tercih edilmelidir. TDP kullanımında alerjik reaksiyon ve hacim yüklenmesi riski dikkate alınmalıdır; ağır eksiklik durumlarında TDP plazma faktör seviyesinde yeterli düzelmede sağlayamayabilir. FXI konsantresi infüzyonu sonrasında %90 toparlanma elde edilir; plazma kaynaklı FXI'in yarılanma ömrü 46-52 saat olarak ölçülmüştür. İngiltere (BPL) ve Fransa'da (LFB) faktör XI konsantresi piyasada bulunmaktadır. Bu faktörlerin kullanımı sonucunda tromboz gelişen olgular bildirilmiştir. Tedavi ile ilişkili tromboz riski %10'dur. Tromboz genellikle yaşlı ve kalp damar hastalığı olan kişilerde saptanmıştır. Bu nedenle FXI konsantrelerinin içeriğinde bazı değişiklikler yapılmış ve kullanılabilecek dozun üst sınırı, tedavi öncesi tromboemboli açısından riskli hastaların belirlenmesine yönelik bir kılavuz hazırlanmıştır. Özellikle kanserli hastalar ile gebeler tromboz açısından yüksek risklidir bu hastalarda faktör kullanımı sırasında çok dikkatli olunmalıdır. Söz konusu kılavuz önerilerini uygulamaya geçmesi sonrasındaki 5 yıllık verileri inceleyen bir yazıda FXI kullanımına bağlı tromboz gelişmediği gösterilmiştir.



Orta dereceli faktör XI eksikliği olan hastalara yaklaşım merkezler arasında çok değişmektedir. Faktör düzeyi 50Ü/dl civarında olan hastalarda ameliyat sonrası kimi zaman kanama gözlenmesi nedeniyle bazı merkezler bu düzeylerdeki eksikliklerde de faktör desteği yapılmasını önermektedir. Öte yandan faktör düzeyi 30Ü/dl olup faktör desteksiz cerrahi girişim sonrası kanama izlenmeyen olgular da bildirilmiştir. Bu durum faktör düzeyinden çok hastanın kanama kliniği ve öyküsünün dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Kısmi faktör XI eksikliği varlığında cerrahi girişim için genellikle iyi alınmış bir kanama öyküsü temelinde lokal etkili ilaçlarla birlikte 5 gün kadar plazma faktör düzeyini 45Ü/dl düzeyinde tutacak şekilde FXI uygulaması ve antifibrinolitik tedavi yeterli olmaktadır.

Faktör XI eksikliğin tedavisinde rFVIIa kullanımı

1990 senesinde orşiektomi sırasında kanama saptanan bir ağır FXI eksikliği ve inhibitörlü hastanın kanamasının rFVIIa ile tedavisinden sonra birçok inhibitörlü veya inhibitörsüz FXI eksikliği olan hastada rFVII kullanılmıştır. Bu amaçla bir protokol geliştirilmiştir (Tablo 2). Ancak bazı hastalarda uygulama sonucu tromboz gelişimi gözlemlendiği için özellikle kanamalı hastalarda rFVIIa ve traneksamik asitin birlikte kullanımı esnasında çok dikkatli olunmalıdır.

Tablo 2: FXI eksikliğinde rFVIIa kullanımı

İşlem	Gün	rFVIIa dozu	Doz aralığı	Doz sayısı
Minör-dental	1	90µg/kg	4 saatte bir	2
Majör	1	90µg/kg	2 saatte bir	13
	2	90µg/kg	4 saatte bir	6

Not: rFVIIa beraberinde cerrahi işlem sonrasında 7 gün devam edecek şekilde traneksamik asit 15mg/kg 6 saatte bir



Yararlanılan Kaynaklar

1. Seligsohn U, Bolton-Maggs PHB. Factor XI deficiency .In Lee C, Berntorp E, Hoots K. Hemophilia second ed. Oxford 2010 , Blackwell. 355-61.
2. Oconnell MN. Factor XI deficiency . Semin Hematol 2004; 41 (suppl 1):76-81.
3. Asakai R, Chung DW, Davie EW, et al: Factor XI deficiency in Ashkenazi Jews in Israel. N Engl J Med1991; 325:153-8.
4. Baglia FA, Badellino KO, Li CQ, et al: Factor XI binding to the platelet glycoproteinIb-IX-V complex promotes factor XI activation by thrombin. J BiolChem 2002; 277:1662-8.
5. Berliner S, Horowitz I, Martinowitz U, et al: Dental surgery in patients with severe factor XI deficiency without plasma replacement. Blood CoagulFibrinolysis1992; 3:465-8.
6. Billon S, Niger CL, Escoffre-Barbe M, et al: The use of recombinant factor VIIa (NovoSeven_) in a patient with a factor XI deficiency and a circulating anticoagulant. Blood Coagul Fibrinolysis 2001;12:551- 3.
7. Bolton-Maggs PH, Colvin BT, Satchi BT, et al: Thrombogenic potential of factor XI concentrate. Lancet 1994; 344:748-9.

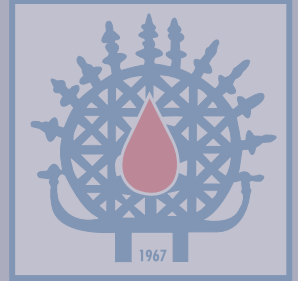
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2013

FAKTÖR XII EKSİKLİĞİ

TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

VIII. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





FAKTÖR XII EKSİKLİĞİ

Dr. M. Cem Ar ve THD Hemofili Bilimsel Alt komitesi Çalışma Grubu

Tanım

FXII eksikliği pıhtılaşma testlerinde bozukluk yaratmasına karşın klinik olarak kanamaya yol açmayan nadir bir hastalıktır.

Sıklık

İlk defa 1955 yılında John Hageman isimli bir hastada gösterilmiş olması nedeniyle Hageman faktör adıyla da anılan Faktör XII'nin eksikliği nadir bir durumdur. FXII eksikliği genellikle klinik belirti vermeyen bir durum olması itibarı ile gerçek sıklığı hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Sıklığının milyonda bir düzeyinde olduğu tahmin edilmektedir.

Genetik/Biyoloji

Faktör XII ya da diğer adıyla Hageman faktörü tek zincirli beta globulinden oluşan bir serin proteazdır. Moleküler ağırlığı 80000-84000 Da civarındadır. Normal aktivite düzeyi % 60 ile 130 arasında değişir. Yüklü yüzeyler (cam, kaolin, dekstran, kollajen, v.b.), ve kallikrein tarafından parçalanarak etkin hale gelir. Kendi de prekallikrein, FXI, FVII, plazminojen ve kompleman C1' parçalayarak aktif hale getirir. FXII ile kallikrein temas sistemi ile kininleri, fibrinolitik sistemi ve kompleman sistemini birbirine bağlayan önemli iki moleküldür. Ayrıca proreninden renin oluşmasını ve nötrofillerin kemotaktik faktörlere duyarlı hale gelmesini de sağlar. C1 esteraz inhibitörü aynı zamanda FXII'nin de başlıca inhibitörüdür. Ayrıca AT, antiplazmin veya alfa-2 makroglobulinin de FXII'yi inhibe edebildiği bilinmektedir. FXII geni 5.kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır. Nadiren otozomal dominant geçiş bildirilmiş olmasına rağmen FXII eksikliği temel olarak otozomal resesif kalıtılır; bu nedenle erkek ve kadınların aynı oranda etkilenmesi beklenir.



Klinik

Edinsel FXII eksikliği en sık nefrotik sendromda görülür. Bunun nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır; nefrotik sendromda FXII düzeyi tek başına böbrekten kayıpla açıklanamayacak düzeyde düşüktür. Temas faktör sisteminin aktivasyonuna yol açarak edinsel FXII eksikliğine yol açan patolojik durumlar Tablo 3’de özetlenmiştir. Gebelik ve oral kontraseptif kullanımının FXII düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir.

Majör ameliyatlar da dahil olmak üzere FXII eksikliğine bağlı kanama beklenen bir bulgu değildir. Ciltte morluk ve artmış burun kanaması nadir olarak bildirilmiştir.

FXII eksikliği bulunan kişilerde artmış tromboz riski olabileceğini düşündüren veriler mevcuttur. Eksikliğin ilk tanımlandığı kişi olan John Hageman pulmoner emboli sonucu ölmüştür. FXII eksikliğinde artmış inme, miyokard enfarktüsü ve derin ventrombozu riski olduğunu ileri süren gözlemler vardır. Farklı çalışmalarda FXII eksikliği bulunanlarda %1-8 oranında ciddi tromboembolik olay sıklığı bildirilmiştir.

Tablo 3. Edinsel FXII eksikliğine yol açan durumlar

Nefrotik sendrom
Endotoksinlerin tetiklediği sepsis ve şok
Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu
Erişkinin sıkıntılı solunum sendromu
Polistemivera
Hepatik siroz

Laboratuar tanı

Kanama öyküsü olmayan bir kişide saptanan izole aPTZ uzunluğunun en sık nedenidir. Faktör XII eksikliği pıhtılaşma



testlerinde (aPTZ) uzamaya yol açsa da klinikte kanama ile seyretmez. Tanı genellikle cerrahi işlem öncesi yapılan taramalar esnasında uzun bulunan aPTZ'nin araştırılması ile rastlantısal olarak konur.

Trombosit sayımı, kanama zamanı, protrombin zamanı, trombin zamanı normal bulunur. Özellikle homozigot faktör XII eksikliği olanlarda aPTZ belirgin olarak uzamıştır. Ancak karışım testinde normal plazma ilavesini takiben tamamen normale döner. Heterozigot eksikliklerde aPTZ'de orta dereceli bir uzama görülür. Tanı FXII çalışmasında faktör aktivitesinin beklenen sınırın altında olduğunun gösterilmesiyle doğrulanır.

Tedavi

Herhangi bir tedavi gerektirmez. Pıhtılaşma testini düzeltmeye yönelik yapılacak plazma yerine koyma tedavilerinin tromboz riskini artırabileceğini düşündüren veriler mevcuttur.



Yararlanılan Kaynaklar

1. Dragoumanis C, Vretzakis G, Vogiatzaki T: Perioperative management of a patient with severe factor XII deficiency. Eur J Anaesthesiol 2004; 21:829-830.
2. Renné T, Gailani D. Role of Factor XII in hemostasis and thrombosis: clinical implications. Exp Rev Cardiovasc Ther 2007; 5 (4): 733-41.
3. Stavrou E, Schmaier AH. Factor XII: what does it contribute to our understanding of the physiology and pathophysiology of hemostasis & thrombosis. Thromb Res 2010; 125 (3): 210-5.

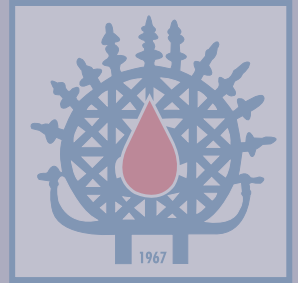
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2013

FAKTÖR XIII EKSİKLİĞİ

TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

IX. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





FAKTÖR XIII EKSİKLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

**Dr. Muzaffer Demir ve THD Hemofili Bilimsel Alt Komitesi
Çalışma Grubu**

Tanım

Faktör XIII (fibrin stabilizan faktör) pıhtılaşmanın son aşamasında rol oynayan bir protransglutaminazdır. Kalıtsal veya edinsel nedenlerle ortaya çıkan eksikliklerde (inhibitör gelişiminde) pıhtılaşma testlerinde bozulma olmadan kanama, yara iyileşmesinde gecikme ve gebelik sorunları (düşükler) gibi klinik bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Homozigot ya da çift heterozigot olan olgularda ciddi klinik bulgular ortaya çıkar.

Sıklık

Kalıtsal FXIII eksikliği, milyonda 1-3 sıklıkta görülen nadir bir kanama hastalığıdır. Akriba evliliğinin sık görüldüğü toplumlarda daha sık görülebilmektedir.

Genetik/Biyoloji

İnaktive FXIII, plazmada tetramer (FXIII-A₂B₂) yapıda, molekül ağırlığı 320 kDa ve normal hemostaz için yaşamsal önemi olan bir pıhtılaşma proteinidir. İki adet katalitik özelliği olan A alt birimi (FXIII-A₂) ve iki adet taşıyıcı-koruyucu görevi olan, B alt biriminden (FXIII-B₂) oluşmakta, bu tetramerik yapının sağlamlığı non-kovalent bağlarla sağlanmaktadır. A alt birimi kemik iliği kökenli hücrelerden yapılırken, B alt birimi ise, hepatositler tarafından yapılmaktadır. Alt birimler plazmada birleşerek tetramer özellik kazanır. FXIII-A₂ kemik iliği hücrelerden köken aldığı için trombositler, monosit-makrofajlar ve diğer öncül hücrelerde bulunabilir. FXIII B₂ alt birimi plazmada fazla miktarda bulunduğundan, molekülün %50'lik kısmı plazmada serbest olarak dolaşır. Kalsiyum iyonundan zengin ortamda A ve B alt birimi hızla birbirinden ayrılır ve trombin tarafından A alt birimi



parçalanarak aktive edilir. Aktive FXIII (FXIIIa; aktive transglutamaz) fibrinojen zincirleri arasında (α -lizin ve γ -glutamil arasında amino grubu taşınması) çapraz bağ oluşturarak fibrin polimerlerini akış stresine ve fibrinolitik enzimlere karşı korur. Ortalama plazma konsantrasyonu $105 \pm 28,56$ (22 $\mu\text{gr/ml}$) ve yarılanma ömrü ise 9-14 gündür.

FXIII'ün anjiyogenezi uyarmasında rolü olmasından dolayı, yara iyileşmesi ve gebelik durumunda zigotun uterusu yerleşme aşaması ve plasantasyon döneminde önemli rolü olduğu bilinmektedir.

Kalıtsal FXIII eksikliği otozomal resesif genetik geçiş gösterir. FXIII-A geni 6.kromozom, FXIII-B geni 1.kromosom üzerindedir. FXIII-A geninde yetmişten fazla mutasyon gösterilmişken, FXIII-B geni ile ilişkili sadece 5 mutasyon saptanabilmektedir. Oluşan genetik bozukluğa göre, iki tip eksiklik tanımlanmaktadır. Tip I eksiklikte molekülün yapımında azalma varken, Tip II eksiklikte normal veya normal yakın konsantrasyonda ancak işlev bozukluğu gösteren bir molekül yapımı vardır. FXIII-A alt birimini ilgilendiren genetik bozukluğun %55'i missens mutasyonları şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Klinik

Kalıtsal eksikliğin erken bulgusu göbek bağından gecikmiş tip kanamadır. Ağır eksikliklerde yaşam tehlikesi oluşturan kafa içi kanamalar görülür. Bunun yanında herhangi bir yaş diliminde ortaya çıkabilen kas ve deri altı yumuşak doku kanamaları da görülebilmektedir. Bazen majör kanama bulgusu olmadan nedensiz beklenenden uzun kanama tabloları ortaya çıkabilir. Kanama bulgusu olmayan ancak yara iyileşmesinde bozukluklar ve tekrarlayan düşüğü olan olgularda, FXIII eksikliği akla gelmelidir. FXIII-B eksikliğinin klinik tablosu FXIII-A eksikliğine göre daha hafif seyirli olup, bu güne kadar sadece 4 olgu bildirimi yapılmıştır.

Birbirinden oldukça farklı klinik tablolarda, edinsel FXIII eksikliği bildirilmiştir (Tablo 4). Edinsel tablolarda FXIII-A alt biriminin yapımının azalması ve/veya tüketiminin artmasına bağlı olarak



düzey düşüklüğü görülebilmekte ve FXIII aktivitesi %20-70 arasında saptanmaktadır. FXIII'ün aktivasyonunu veya FXIIIa'nın işlevini baskılayan antikorlar oluşabilmektedir. Günümüze kadar sadece 36 olgu bildirimi yapılmıştır.

Tablo 4. Edinsel FXIII eksikliğine yol açan klinik tablolar

Edinsel FXIII Eksikliği*	FXIII' karşı inhibitör gelişimi
Majör cerrahi girişim	Otoimmün hastalıklar (özellikle SLE)
İskemik inme	Habis hastalıklar
Pulmoner embolizm	İlaç kullanımı (uzun süreli kullanım ve yaşlı olgular)
Akut lösemiler	
İnflamatuvar barsak hastalığı (Crohn ve ülseratif kolit)	
Henoch-Schölein purpurası	
Kronik karaciğer parankim hastalığı	
Sepsis	
Yaygın damar içi pıhtılaşması	

*Altta yatan patolojiye bağlı olarak yapım azlığı veya tüketimin/ uzaklaştırılmasının artmasına bağlı

Laboratuvar Tanısı

Klinik olarak FXIII eksikliği şüphesi olan olgularda global pıhtılaşma testlerinin (PZ, aPTZ, TZ gibi) hepsi normal sınırlardadır. FXIII eksikliği akla geldiğinde, öncelikle tarama testi yapılmalıdır.

En iyi bilinen ve hemen hemen her laboratuvarın yapabildiği ve FXIII eksikliğini gösteren tarama testi pıhtı erime testidir (clot solubility



test). Uygulanması kolay olmasına rağmen, standardizasyonunun tam olamaması, duyarlılığının az olması ve sadece ciddi eksiklikleri (<%5 aktivite) saptayabilmesi gibi olumsuzlukları vardır. Orta ve hafif eksiklikleri göstermek için mutlaka aktivite testin ihtiyaç duyulmaktadır.

Pıhtı erime testinde, hasta plazması kalsiyumlu ve kalsiyumsuz (negatif kontrol olarak) ortamda trombin ile pıhtılaştırılır. Oluşan pıhtının asidifiye edilerek eriyip erimemesine bakılır. Asidifikasyon için 5M üre, %2 asetik asit veya %1 monokloroasetik asit kullanılabilir. En duyarlı asidifikasyon yönteminin %2 asetik asit olduğu bildirilmiştir. Yirmi dört saat içinde pıhtı erimez ise, FXIII düzeyinin <%5 olduğuna karar verilir.

FXIII düzeyinin sayısal olarak saptamasında kromojenik veya florojenik FXIII testleri kullanılmalıdır. Duyarlılığı yüksek, tekrarlanabilir ve otomatik analizörlerle yapılabilen bir test olması yönünden bu grup hastada mutlaka yapılması gereklidir.

FXIII-A ve B alt birimlerinin saptanması immünolojik yöntemlerle (ELİSA v.b.) yapılmaktadır. Tanısının doğrulanması ve tedavisinin yapılabilmesi için gereklidir.

Kalıtsal ve edinsel FXIII eksikliklerinde beklenen FXIII aktivite ve antijen düzeyleri Tablo 5'de ve laboratuvar tanısının doğru yapılabilmesi için basamaklı tanı yöntemi ise, Şekil 1'de verilmiştir.

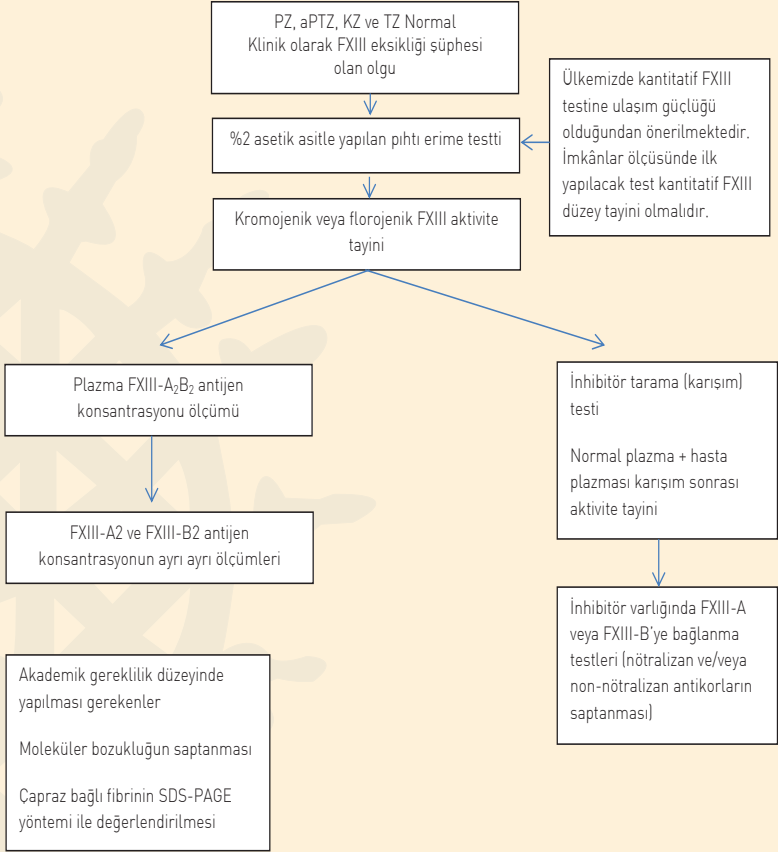


Tablo 5. Kalıtsal ve edinisel FXIII eksikliklerinde beklenen FXIII aktivite ve antijen düzeyleri

Eksiklik	Plazma FXIII Aktivitesi	Plazma FXIII-A ₂ B ₂ antijen	Plazma FXIII-A antijen	Plazma FXIII-B antijen	Trombosit FXIII aktivitesi	Trombosit FXIII-A antijen
Kalıtsal FXIIIA Eksikliği						
Tip I	<%3	<%3	<%3	>%30	<%3	<%3
Tip II	<%3	%20-70 veya Normal	%20-70 veya Normal	>%30	<%3	%20-70 veya Normal
Kalıtsal FXIIIB eksikliği	%5-10	<%3	%5-10	<%3	Normal	Normal
FXIII İnhibitör						
Anti FXIII-A						
Nötralizan	<%3	%20-70 veya Normal	%20-70 veya Normal	>%30	Normal	Normal
Nötralizan Olmayan	<%3	<%3	<%3	>%30	Normal	Normal
Anti FXIII-B	<%3	<%3	<%3	<%3	Normal	Normal
Diğer edinisel eksiklikler	%20-70	%20-70	%20-70	%20-70 veya Normal	-	-



Şekil 1. FXIII eksikliğinde basamaklı tanı yöntemi





Tedavi

TDP ve KPFXIII'den zengin kan bileşenleridir. Ülkemiz koşullarında gerek kanama gerekse koruma tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak kalıtsal FXIII eksikliğinde ülkemizde ruhsatlandırılmış olmazsa da plazma kaynaklı FXIII konsantresine ulaşmak ve özellikle profilakside kullanmak mümkündür.

Plazma kaynaklı-FXIII konsantresi (Corifact/Fibrogammin): Pastörizasyon (60°C-10 saat), adsorbsiyon, defibrinizasyon ve iyon değişim kromatografisi ile viral etkisizleştirme ve uzaklaştırma işlemi uygulanmış yüksek saflıkta FXIII konsantresidir. Ülkemizde ruhsatlanmamıştır. Yurt dışından temin yolu ile erişim sağlanabilir.

Rekombinant-FXIII-A alt birimi, Saccharomyces cerevisiae adlı bir mayadan elde edilen ve endojen insan FXIII'ü ile tam homolojide olan biyolojik bir üründür. rFXIII'ün yarılanma ömrü endojen FXIII'e benzer olup, infüzyon sonrası plazmada FXIII-B alt birimine bağlanır. Plazma FXIII aktivitesi, FXIII-A alt birimi ve FXIIIA2B2 düzeyi artarken FXIIIB2 düzeyi düşmektedir. Faz III koruma (profilaksi) çalışmasında etkili ve güvenli bulunmuştur. Ancak daha hiçbir ülkede ruhsat almamıştır.

A. Kanamadan koruyucu tedavi

Ağır FXIII eksikliğinde (<%1 Ü/dl) spontan kanama ve kafa içi kanama riski oldukça yüksektir. Tanı konulduğunda rutin olarak kanamadan koruyucu tedavi (profilaksi) altına almak zorunludur. Profilaksi hem etkili-güvenli, hem de FXIII yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle kolay uygulanabilmektedir. Faktör düzeyi %1-4 arasında olan olgulara da eğer majör kanama geçirmişlerse kanamadan koruyucu tedavi önerilmelidir.

Plazma kaynaklı FXIII konsantresi, 10 Ü/kg ayda bir dozda profilaksi yapılmalı, izlem sırasında kanama görülürse veya faktör düzeyine göre doz ve doz aralığı kısaltılmalıdır. Faktör düzeyinin %3-10 arasında olması tekrarlayan kanama ataklarını engellemeye yeterli olacaktır.



B. Akut Kanama Tedavisi

TDP ve KP eskiden bu yana tedavide başarı ile kullanılan kan bileşenleridir. Viral etkisizleştirme işlemlerinin olmaması ve bulaş sorunları nedeni ile artık plazma kökenli FXIII konsantresi kullanılmaktadır. Trombosit içeriği FXIII'den zengin olduğundan ciddi kanama durumlarında trombosit infüzyonun da yararlı olabildiği bilinmektedir.

Yaşamı tehlikeye sokan ciddi kanama veya büyük hematomlarda günlük 10-20 Ü/kg'a kanama duruncaya kadar verilmelidir. Kafa içi kanamalarda veya kanama şüphesi olanlarda (kanama tanısının kesinleştirilmesi beklenmeden) 50 Ü/kg'a doz ile başlanmalı klinik duruma göre doz ve verilme aralığı değerlendirilmelidir. En az iki hafta normal düzey korumaya çalışılmalıdır. Profilaksiye geçmeden önce haftada iki kez verilmeli ve sonrasında aylık profilaksi dozuna geçilmelidir.

FXIII'ün yarılanma ömrü kişiden kişiye oldukça farklılık gösterdiğinden, FXIII aktivitesi tayin edilerek doz ve verilme sıklığı saptanmalıdır. Yeterli doz ve doz aralığı demek için, faktör verildikten bir saat sonra aktivite $>60\%$ veya bir ay sonraki doz zamanında aktivite $>3\%$ olmalıdır.

Tekrarlayan dozlarda FXIII verilmesinin tromboz ve alerjik reaksiyonlar açısından riskli olduğu akılda tutulmalıdır.

Kalıtsal kanamalı hastalıklarda yerine koyma tedavisinin en korkulan komplikasyonu inhibitör gelişimidir. Hemofili A'da %15-30 oranında görüldükçe, FXIII tedavisinde ise yaklaşık %10 civarında olduğu görülmüştür.

Özel Durumlar

Gebelik

FXIII plasental implantasyon ve gebeliğin devamlılığı için yaşamsal öneme sahiptir. Ciddi eksikliği olan olguların yaklaşık yarısı



tekrarlayan düşüklere maruz kalırlar. Anne adayı gebe kalmadan önce mutlaka aylık profilaksi almalı, gebelik süresinde devam edilmelidir. Gebelikte FXIII klirensi artacağından mutlaka FXIII düzeyi izlenmeli ve aktivite %3'ün üstünde tutulmalıdır. Gebelikte kullanımı hakkında bir klinik çalışma olmamasına rağmen, gebelikte kullanım sırasında gestasyon seyrine ve fetüs gelişimine olumsuz bir gösterilememiştir. Plazma kaynaklı FXIII konsantrasyonunun gerekli olduğu durumlarda gebelikte ve laktasyonda kullanılabileceği önerilmektedir.

Yeni Doğan

Faktör düzeyi %3'ün altında olan bebeklerde yaşamı tehlikeye sokan kanamalar görülebilmektedir. Kafa içi kanamalar, sefal hematom, göbek kordon kanaması ve sünnnet sonrası kanama en sık görülen bulgulardır. Akut kanama ataklarında 20 Ü/kg ile başlanıp, kanama duruncaya kadar devam edilmelidir. Kafa içi kanamalarda iki hafta süre ile normal düzeyler sağlanmalı, sonrasında profilaktik doza geçmeden önce gün aşırı tedavi yapılmalıdır. Faktör düzeyi <%4 altındaki tüm olgular profilaksi tedavisine alınmalıdır. Ayda bir 10 Ü/kg doz ile başlayıp bir sonraki doz ve tedavi aralığı faktör düzeyine bakılarak karar verilmelidir. Faktör verildikten bir saat sonra aktivite >%60 veya bir ay sonraki doz zamanı geldiğinde aktivite >%3'ün üstünde olmalıdır.

Cerrahi

Cerrahi işlem görecektir hastalarda 10-20 Ü/kg, işlemten hemen önce verilmeli ve mümkünse faktör düzeyinin izlemi ile doz ayarlaması yapılmalıdır. İşlem sonrası 5 gün boyunca faktör düzeyi normal sınırlarda tutulmalı hatta yara iyileşmesi tamamlanuncaya kadar verilmelidir.

FXIII İnhibitörlü Hasta Tedavisi

İzlem ve tedvisi konusunda bir fikir birliği yoktur. Yüksek dozda FXIII verilmesi, immünsupresif tedavi (steroid ve siklofosamid) ve plazma immunadsorbsiyon önerilmektedir.



Yararlanılan Kaynaklar

1. Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, Ariens RA, Muszbek L; Factor XIII And Fibrinogen SSC Subcommittee Of The ISTH. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. J Thromb Haemost. 2011;9(7):1404-6.
2. Mackie I, Cooper P, Lawrie A, Kitchen S, Gray E, Laffan M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. Int J Lab Hematol. 2013;35(1):1-13.
3. FXIII geni veri tabanı. <http://www.fl3-database.de>; <http://www.hgmd.cf.ac.uk>; <http://www.isth.org/default/index.cfm/publications/registries-databases/mutations-rare-bleeding-disorders/>
4. Katona É, Péntes K, Molnár É, Muszbek L. Measurement of factor XIII activity in plasma. Clin Chem Lab Med. 2012;50(7):1191-202.
5. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A; Project on Consensus Definitions in Rare Bleeding Disorders of the Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. J Thromb Haemost. 2012;10(9):1938-43.
6. Ajzner E, Schlammadinger A, Kerényi A, Bereczky Z, Katona E, Haramura G, Boda Z, Muszbek L. Severe bleeding complications caused by an autoantibody against the B subunit of plasma factor XIII: a novel form of acquired factor XIII deficiency. Blood. 2009;113(3):723-5.
7. Katona E E, Ajzner E, Tóth K, Kárpáti L, Muszbek L. Enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of blood



- coagulation factor XIII A-subunit in plasma and in cell lysates. J Immunol Methods. 2001;258(1-2):127-35.
8. Peyvandi F, Bolton-Maggs PH, Batorova A, De Moerloose P. Rare bleeding disorders. Haemophilia. 2012;18 Suppl 4:148-53.
 9. Peyvandi F, Klamroth R, Carcao M, Federici AB, Di Minno G, Jiménez-Yuste V, Rodríguez Merchán EC. Management of bleeding disorders in adults. Haemophilia. 2012;18 Suppl 2:24-36.
 10. Nugent D. Corifact™/Fibrogammin® P in the prophylactic treatment of hereditary factor XIII deficiency: results of a prospective, multicenter, open-label study. Thromb Res. 2012;130 Suppl 2:S12-4.
 11. Karimi M, Bereczky Z, Cohan N, Muszbek L. Factor XIII deficiency. Semin Thromb Hemost. 2009;35(4):426-438.
 12. Lusher J, Pipe SW, Alexander S, Nugent D. Prophylactic therapy with Fibrogammin P is associated with a decreased incidence of bleeding episodes: a retrospective study. Haemophilia. 2010;16(2):316-321.
 13. Dreyfus M, Barrois D, Borg JY, et al; Groupe d'Etudes Francophone du FXIII. Successful longterm replacement therapy with FXIII concentrate (Fibrogammin P) for severe congenital factor XIII deficiency: a prospective multicentre study. J Thromb Haemost. 2011;9(6):1264-1266.

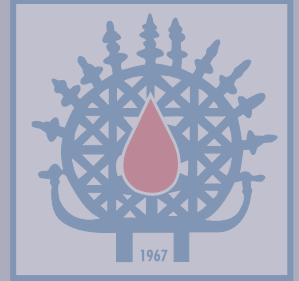
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2013

K VİTAMİNİNE BAĞLI FAKTÖRLERİN BİRLİKTE EKSİKLİĞİ

TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

X. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





K VİTAMİNİNE BAĞLI FAKTÖRLERİN BİRLİKTE EKSİKLİĞİ

Dr. M. Cem Ar ve THD Hemofili Bilimsel Alt Komitesi Çalışma Grubu

Tanım

K vitaminine bağlı faktörlerin birlikte eksikliği (FII, FVII, FIX ve FX) klinikte değişken kanama tabloları ile kendini gösteren bir kanama bozukluğudur (Tablo 6).

Sıklık

K vitaminine bağlı faktörlerin birlikte eksikliği son derece nadir rastlanılan bir durumdur. Dünyadaki gerçek sıklığı hakkında net bir bilgi yoktur; günümüzde bu hastalığı taşıdığı bildirilmiş 30 kadar aile vardır.

Genetik/Biyoloji

Otozomal çekinik kalıtılması nedeniyle erkek ve kadınlarda eşit oranda görülmesi beklenir. FII, FVII, FIX ve FX karaciğerde sentezlenen serin proteaz yapısında proteinler olup işlev görür hale gelebilmeleri için yapılarında bulunan **glutamik asit (Glu)** rezidülerinin karboksillenerek **γ -karboksiglutamata (Gla)** dönüştürülmesi gereklidir. Gla rezidüleri bu faktörlerin endotel ve trombosit yüzeyindeki fosfolipidlere bağlanmasını (kalsiyum varlığında) sağlar. Glutamik asitin **γ -karboksiglutamata dönüşümü** (karboksilasyon) **gamma glutamylkarboksilaz (γ -GK)** adı verilen bir enzim tarafından katalize edilir. K vitamini bu enzimin kofaktördür. Karboksilasyon esnasında faktörlere bağlı Glu rezidüleri Gla'ya dönüşürken indirgenmiş **K vitamini (hidrokinon)** yükseltgenerek **Vitamin K epoksit (VKE)** halini alır. Döngünün devamlılığının sağlanabilmesi için VKE'nin yeniden hidrokinona indirgenmesi gerekir; bu reaksiyon **Vitamin K 2,3 epoksitredüktaz kompleksinin (VKOR)** denetimindedir. Bu enzimlerden (γ -GK, VKOR) herhangi birinin disfonksiyonu



koagülasyon faktörlerinin yeterli karboksillenememesine ve dolayısıyla etkinliklerinin azalmasına yol açar.

Tablo 6. K vitaminine bağlı koagülasyon faktörleri

Faktör	Yarı ömür	Molekül ağırlığı	Gen yerleşimi	Hemostaz sınırı*
FII	72 saat	72kDa	11. kromozom	En az %20-30
FVII	4-6 saat	50kDa	13. kromozom	En az %10-15
FIX	18-24 saat	57kDa	X kromozomu	En az %10-20
FX	40-60 saat	59kDa	13. kromozom	En az %10-20

* Tek faktör eksikliklerinde normal hemostaz sağlamak için gereken en az faktör düzeyi

K vitaminine bağlı faktörlerin kalıtsal kombine eksikliği, γ -GK veya VKOR'da meydana gelen genetik defektlerin neden olduğu bir hastalıktır. γ -GK geni 2., VKOR geni 16. kromozom üzerindedir. Etyolojik sınıflama kolaylığı açısından γ -GK ve VKOR'nin genetik defektleri sonucu gelişen K vitaminine bağlı kombine faktör eksiklikleri sırasıyla **tip I** ve **tip II** olarak adlandırılmaktadır.

Klinik

K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörü eksikliklerinde belirti ve bulguların çeşitliliği ve ortaya çıkış zamanı eksik olan faktörlerin düzeyi ile doğru orantılı olarak değişkenlik gösterir (Tablo 7). K vitamini yetersizliklerinde klinik tablo artmış kanama eğilimi ile gider. İlaç kullanımı (antibiyotik, antikonvülzan, v.b.), karaciğer yetersizliği, malabsorpsiyon gibi K vitamini yetersizliğine yol açan edinsel nedenlerin eklenmesi kanamaların beklenenden daha ağır ve gürültülü seyretmesine yol açabilir.



Tablo 7. K vitaminine bağlı kalıtsal kombine faktör eksikliğinde görülen belirti ve bulgular

Göbek kanaması*	Menometroraji
İntrakranial kanama*	Yumuşak doku kanamaları
Gastrointestinal kanama*	Hemartroz†
Retropéritoneal kanama*	Cilt, mukoza kanamaları
Hipermenore	Cerrahi işlem sonrası uzayan kanama

*ağır faktör eksikliğinde (aktivite <5%) ciddi kanamalar hemen doğum sonrası veya yaşamın ilk aylarında görülebilir; †teklem içi kanama K vitaminine bağlı kombine faktör eksikliğinde nadir görülen bir bulgudur.

Karaciğerde sentezlenen doğal antikoagülanlar da (protein C ve S) K vitaminine bağlı karboksilasyon olmadan işlev göremez. γ -GK ve VKOR enzim defektlerinde bu proteinlerin etkinlikleri de azalır. Ancak K vitaminine bağlı kalıtsal faktör eksikliğinde tromboza yatkınlık olduğunu gösteren veri yoktur.

DİKKAT

γ -GK ve VKOR enzimleri karaciğerde sentezlenen osteokalsin, nefrokalsin gibi farklı proteinlerin karboksilasyonunda da rol oynadığından söz konusu enzimlerin genetik mutasyonları kanama yanında iskelet sistemi deformiteleri, nazal hipoplazi, ileti tipi sağırılık, gelişim ve zeka geriliği gibi başka bazı klinik bulgulara yol açabilir.

K vitaminine bağlı faktörlerin kalıtsal birlikte eksikliğinin benzer laboratuvar ve klinik bulgulara yol açabilecek edinsel ve kalıtsal hastalıklar/bozukluklardan ayrılması önemlidir. Ayırıcı tanıda yer alması gereken durumların en önemlileri Tablo 8'te verilmiştir.

**Tablo 8. K vitaminine bağlı kalıtsal kombine faktör eksikliğinde ayırıcı tanı**

Edinsel nedenler	Kalıtsal nedenler
Neonatal K vitamini eksikliği	Kalıtsal tek faktör eksiklikleri (FIX, FVII, FII veya FX)
Anne sütü ile beslenme	Nadir kalıtsal çoklu faktör eksiklikleri (FV+FVIII, FVII+FX)
Beslenme bozukluğu	
İntestinal malabsorpsiyon (iltihabi barsak hast., çölyak hastalığı, v.b.)	
İlaç (antibiyotikler, antikonvülzanlar, varfarin ve süpervarfarinler, v.b.)	
Karaciğer yetersizliği	
Edinsel inhibitör, lupus antikoagülanı	

DİKKAT

Yenidoğanda görülen K vitaminine bağlı faktör eksiklikleri hemen kalıtsal olarak kabul edilmemelidir. Doğum sonrası ilk 24 saat içinde görülen K vitamini eksikliğine bağlı "erken" kanamalarda altta yatan en sık neden annede K vitamini yetersizliğine yol açan bir ilaç (antibiyotikler, antikonvülzanlar, antitüberküloz ilaçlar, v.b.) kullanımı olmasıdır. Bu bebeklerde doğum sürecindeki travmaya bağlı olarak genellikle yaşamı tehdit eden ciddi kanamalar (sefal hematoma veya kafa, göğüs kafesi ve/veya karın içi) gelişebilir.

Klasik olarak K vitamini eksikliğine bağlı erken kanamalar yenidoğanda ilk 24 saat sonrası ve takip eden hafta içinde ortaya çıkar. Umblikus, sindirim sistemi, cilt ve nazofarenks kanamanın en sık görüldüğü odaklardır. Geç kanamalar ise genellikle yaşamın 2-3.



ayında ve anne sütü ile beslenen çocuklarda tanımlanmış bir klinik durumdur (Tablo 9). Doğumda K vitamini profilaksisi uygulanmaya başlanmasıyla K vitamini eksikliğine bağlı geç kanama görülme riski azalmıştır. Geç dönemde intrakranyal kanama başta olmak üzere cilt ve gastrointestinal sistemde kanama bildirilmiştir.

Tablo 9. Bebeklerde K vitamini eksikliğine bağlı geç kanama nedenleri

Vitamin K epoksit döngüsünün yeterli çalışmaması
Barsaklarda K vitamini sentezleyen bakterilerin yeterli kolonize olamaması
Bebekte artmış kinon metabolizması
Anne sütünde az miktarda K vitamini bulunması

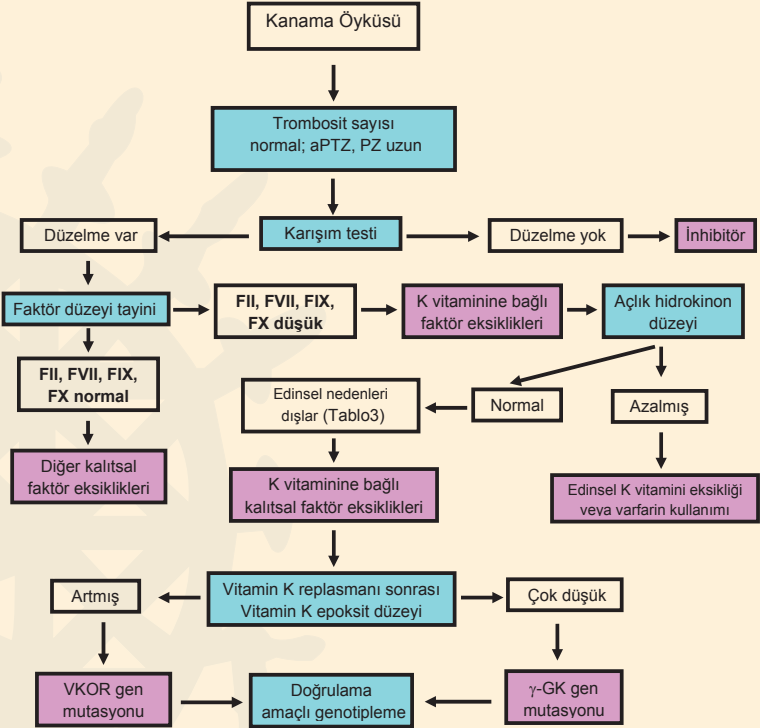
İleri yaşta başvuran ve daha önce belirgin kanama öyküsü olmayan kişilerde edinsel nedenler mutlaka araştırılmalıdır. Bunlardan en önemlileri karaciğer yetersizliği ve ilaçlardır (özellikle varfarin ve süpervarfarinler).

Laboratuvar Tanısı

K vitaminiye bağlı kalıtsal kombine faktör eksikliği genellikle kanama öyküsü ve/veya tablosu ile başvuran hastalarda uzamış **aPTZ** ve **PZ** saptanması ile gündeme gelir. Anamnez, fizik muayene ve rutin tetkiklerle (kan sayımı, biyokimyasal analiz) birçok durum (karaciğer yetersizliği, ilaç kullanımı, malabsorpsiyon, zehirlenme, v.b.) dışlanabilir. Bu hastalarda trombosit sayı ve fonksiyonları normaldir. aPTZ ve PZ'deki uzama FII, FVII, FIX ve FX'dan hangisinin ön planda en düşük düzeyde olduğu ile ilişkili olmak üzere değişiklik gösterir. Genellikle yarı ömrü en kısa olan FVII en düşük bulunur. **Karışım testinde** pıhtılaşma testlerinde düzelme görülür. Bu yolla edinsel inhibitör ve lupus antikoagülan varlığı dışlanır. **Açlık hidrokinon** düzeyinin normal bulunması büyük ölçüde edinsel K vitamini eksikliği ve varfarin varlığını dışlar. Doğumsal eksiklik düşünülen durumlarda **γ-GK ve VKOR genotiplemesi** yapılabilir. Şekil 1'de K vitaminiye bağlı kalıtsal kombine faktör eksikliğinde tanıya yardımcı bir yol haritası sunulmuştur.



Şekil 2. K vitaminine bağlı kombine faktör eksikliğine tanısal yaklaşım



Tedavi

K vitaminine bağlı kalıtsal kombine faktör eksikliğinde kanamanın önlenmesi veya tedavisinde K vitamini; K vitaminine yanıt alınamayan hastalarda ise taze dondurulmuş plazma (TDP) veya protrombinkompleks konsantreleri (PCC) kullanılır.

K vitamininin bilinen üç şekli mevcuttur. Tedavide K₁ vitamini



kullanılır. Kanama kliniğı ve genetik defekt ile K vitamini tedavisine yanıt arasında doğrusal bir ilişki yoktur. Kanama kliniğine göre haftada bir veya her gün 10-15 mg'a varan dozlarda K vitamini kullanımı gerekebilir. Antibiyotik veya antikonvülzan ilaç kullanımı, gebelik, malabzorpsiyon veya enfeksiyon gibi vücudun K vitamini gereksiniminin arttığı durumlarda kanama riski artacağından yeterli dozda K₁ vitamini verildiğinden emin olunmalıdır. Türkiye'de hâlihazırda oral K vitamini bulunmamaktadır. Piyasadaki tek ürün Konakion ticari adı ile satılan parenteral preparattır. Her ampulde 10 mg K₁ vitamini bulunur.

Damar veya ağız yoluyla K₁ vitaminine yanıt alınamayan hastalarda kanama varlığında veya kanama riski bulunan cerrahi işlem öncesinde eksik faktörlerin yerine konması amacıyla TDP kullanılabilir. TDP tedavisinin etkinliği pıhtılaşma testlerindeki düzelme ile izlenebilir. Günlük uygulamada takip için seçilebilecek en pratik test PZ'dir. Kanama varlığında veya cerrahi işlem öncesinde önerilen TDP dozu 15-20 ml/kg olup başlanan tedaviye PZ takibi altında 4-6 saatte bir verilecek ek TDP'lerle kanama kontrol altına alınana veya cerrahi işlem sonrası kalıcı hemostaz sağlanana dek devam edilmelidir.

TDP ile yeterli kontrol sağlanamayan veya sıvı yüklenmesi riski nedeniyle TDP'yi tolere edemeyecek hastalarda kilogram başına 25-50 ünite PCC kullanılabilir. Kanamada ve cerrahi işlemlerde kalıcı hemostaz sağlanana dek PZ izlemi altında uygun aralıklarla doz tekrarları yapılmalıdır. Türkiye'de Kaskadil® (250, 500 İÜ) ve Cofact® (500 İÜ) ticari adları ile satılan iki adet PCC ürünü mevcuttur.

DİKKAT

Aktive PCC kullanımı, tromboza yol açma riski nedeniyle K vitaminine bağlı koagülasyon faktörü eksikliklerinin tedavisinde önerilmemektedir.



K vitaminine bağı kalıtsal faktör eksikliğinde kanamanın rekombinant aktive FVII (NovoSeven®) ile başarı ile önlenebildiğine dair olgu bildirimleri mevcuttur.



Yararlanılan Kaynaklar

1. Bhattacharyya J, Dutta P, Mishra P, et al. Congenital vitamin K-dependent coagulation factor deficiency: a case report. Blood Coagul Fibrinolysis 2005; 16:525–527.
2. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders—review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Haemophilia 2004;10:593–628.
3. Brenner B, Kuperman AA, Watzka M, et al. Vitamin K-dependent coagulation factors deficiency. Semin ThrombHaemost 2009; 35 (4):439–446.
4. Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, et al. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. Arch Intern Med 2006;166(4):391–397.
5. Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. Blood 1999; 93: 1798–1808.
6. Lapecorella M, Napolitano M, Bernardi F, et al. Effective hemostasis during minor surgery in a case of hereditary combined deficiency of vitamin K dependent clotting factors. Clin Appl Thromb Hemost 2010; 16(2): 221–223.
7. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, et al. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. Am J Hematol 2008; 83:137–143.
8. Napolitano M, Mariani G, Lapecorella M. Hereditary combined deficiency of the vitamin K-dependent clotting factors. Orphanet J RareDis 2010; 5:1–8.
9. Oldenburg J, vonBrederlow B, Fregin A, et al. Congenital deficiency of vitamin K dependent coagulation factors in two



families presents as a genetic defect of the vitamin K-epoxide-reductase-complex. Thromb Haemost 2000; 84:937-941.

10. Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation sysstem and the vitamin K deficiency bleeding – a mini review. Wien MWDWochenschr 2008; 158/13-14:385-395.
11. Presnell SR, Stafford DW: The vitamin K-dependent carboxylase. Thromb Haemost 2002; 87:937-946.
12. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. Nature 2004; 427:537–541.



