

Gebelikte Nadir Görülen Bir Kanama Bozukluğu: Geç Tanı Alan Faktör VII Eksikliği

A Rare Cause of Bleeding Disorder in Pregnancy: Late Diagnosed Factor VII Deficiency: Case Report

Banuhan ŞAHİN,^a
Aysun KARABULUT,^a
Ömer DEMİRTAŞ,^a
Mehmet Hilmi DOĞU^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
^bHematoloji BD,
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Denizli

Geliş Tarihi/Received: 27.08.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 02.10.2014

*Bu olgu sunumu, 12. Ulusal Jinekoloji ve
Obstetrik Kongresi & 6. Akdeniz Ülkeleri
Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu Kongresi
(15-19 Mayıs 2014, Antalya)'nde poster olarak
sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Banuhan ŞAHİN
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Denizli,
TÜRKİYE/TURKEY
banuhansahin@gmail.com

ÖZET Faktör VII (F VII) eksikliği, otozomal resesif kalıtım gösteren ve nadir görülen bir koagülasyon bozukluğudur. Literatürde, F VII eksikliği geniş bir klinik yelpaze göstermektedir ve ileri yaşlarda tanı alabilmektedir. Hastalar F VII düzeylerine bağlı olarak farklı kanama problemleri ile başvurabilmekte veya cerrahi sonrası kanama ile karşımıza çıkabilmektedir. Ancak literatürde F VII düzeyleri ile kanama komplikasyonları arasındaki ilişki net olmamasına rağmen, majör cerrahi öncesi riskli hastalarda rekombinan F VII derivesi verilmesi önerilmektedir. Çalışmamızda, herhangi bir kanama komplikasyonunun tariflenmediği geçirilmiş sezaryen hikâyesi olan ve sezaryen öncesi tetkiklerinde yüksek "International Normalized Ratio (INR) değeri saptanıp F VII eksikliği tanısı alan 27 yaşında bir olguyu sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Faktör VII eksikliği; kan pıhtılaşma bozuklukları; gebelik komplikasyonları, hematolojik

ABSTRACT Factor VII (F VII) deficiency is a rare coagulation disorder inherited autosomal recessively. According to our literature search, it shows a wide clinical spectrum and can be diagnosed in advanced ages. Depending on the F VII levels, patients can admit with different kind of bleeding disorders or face to bleeding in postoperative period. Although the association between F VII levels and severity bleeding problems is not clear cut, recombinant F VII product infusion was advised before major surgery. In this paper, we aimed to present a late diagnosed F VII deficiency during preoperative investigation for elevated International Normalized Ratio (INR) levels in a 27 years old woman with an uncomplicated cesarean section history.

Key Words: Factor VII deficiency; blood coagulation disorders; pregnancy complications, hematologic

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2015;25(3):221-3

Faktör VII (F VII) eksikliği, otozomal resesif kalıtım gösteren nadir bir doğumsal koagülasyon bozukluğudur. F VII eksikliğinin, 13. kromozomun uzun kolunda bulunan F VII geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu oluştuğu bulunmuştur. Kanama diyatezleri içerisinde kalıtsal koagülasyon bozuklukları nadir görülse de bu grubun içinde en sık karşılaşılan tablodur. 1/500 000 sıklıkla görülür, ancak genel popülasyondaki prevalansının asemptomatik bireyler nedeniyle daha sık olduğu düşünülmektedir.¹ Karşımıza ölümcül şiddetli kanamalar (serebral, gastrointestinal) veya minör kanamalar (burun, diş eti kanaması) şeklinde çıkabilir. Reprodüktif dönemdeki kadın hastalar sıklıkla menoraji ile başvururlar. Ender olarak %3-4 ka-

darı trombotik ataklarla gelebilir.² Laboratuvar tanısı; uzamış protrombin zamanı (PTZ), normal aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), uzamış “International Normalized Ratio (INR)” ile konur. F VII düzeyi 10 IU/dL altında iken kanama diyatezi klinik olarak ortaya çıkar. Cerrahi planlanan ve semptomatik olan olgularda rekombinan F VII (rec F VII) türevi ve taze donmuş plazma (TDP) kullanılabilir.³ Bu çalışmada, ikinci gebeliğinde sezaryen öncesi tetkiklerinde F VII eksikliği saptanan bir olguyu güncel literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Yirmi yedi yaşında G2 P1 Y1 olan 38 haftalık gebe, elektif sezaryen için bir hastanede rutin tetkikleri yapılırken aPTT 45 saniye (sn) INR değerinin 6,3 gelmesi üzerine ileri araştırma amaçlı kliniğimize sevk edildi. Öyküsünden kendisinde veya ailesinde kanama bozukluğu özelliklerine rastlanmadı. Beslenme bozukluğu yoktu. Karaciğer enzimleri ve hepatit belirteçleri normal sınırlardaydı. Geçirilmiş sezaryen hikâyesi olan hasta, postoperatif dönemde herhangi bir problemle karşılaşmamıştı. Hematoloji bölümüyle birlikte değerlendirilen hastaya dört ünite TDP replasmanı yapıldı. INR değerinin sebat etmesi üzerine hastada karışım testi yapıldı. Karışım testi sonrası INR değeri normale dönen hastada öncelikli olarak F VII eksikliği düşünüldü. F VII için kan numunesi alındı ve rec FVIIa (NovoSeven, Novo Nordisk, Denmark) 60 µg/kg'dan başlanarak hasta sezaryene alındı. Postoperatif ilk 24 saatte 30 µg/kg dozunda ilk dozu takiben iki saat aralıklarla F VII uygulamasına devam edildi. Peroperatif ve postoperatif herhangi bir kanama komplikasyonu izlenmedi. Postoperatif birinci günde APTT: 25,9 sn; PTZ: 26,2 sn; INR: 2,2 ve hb: 12,4 g/dL olarak sonuçlandı. Hasta günlük hemogram ve hemostaz parametreleri ile takip edildi. Hastanın preoperatif dönemde alınan F VII düzeyi 2 IU/dL olarak saptandı. Postoperatif dördüncü gününde taburcu edildi.

TARTIŞMA

F VII (prokonvertin, stabil faktör) karaciğerde K vitaminine bağımlı olarak sentezlenip koagülasyon sisteminin ekstremsk yolağında görev alır. F X'un aktivasyonu için gereklidir.⁴

F VII düzeyi ile kanama riski arasında zayıf bir ilişki vardır. Düşük F VII düzeylerine sahip bazı olgular çok az semptomla karşımıza çıkarken, yüksek F VII düzeylerine sahiplerde de ciddi kanama diyatezi oluşabilmektedir.⁵ Homozigot bireylerde, F VII düzeyi %10'un altında olup, heterozigot bireylerde ise %20-60 aralığındadır.⁶ Kanama diyatezi F VII düzeyinin %10'dan az olduğu hastalarda belirgin olur, eğer bu değer %1'in altında olursa ağır kanamalarla karşılaşılabilir.⁷ Bizim olgumuzda F VII düzeyi 2 IU/dL olarak saptandı. Hastamızda şimdiye kadar herhangi bir kanama problemi ile karşılaşılmamış olmasının sebebinin F VII değerinin %1'in üzerinde olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Homozigot bireylerin %15-60'ında santral sinir sistemine kanamaları olmaktadır. Bu tip olgularda klinik tablo doğumdan kısa süre sonra rastlanmakta ve mortalite ile sonuçlanmaktadır. Klinik bulguları epistaksis, menoraji, hematüri, gastrointestinal sistem kanamaları, santral sinir sistemi kanamaları, hemartroz, operasyon veya doğum sonrası uzamış kanamalar şeklinde olmaktadır.⁸ Kazanılmış F VII eksikliği ise genellikle karaciğer hastalıklarına ve K vitamini yetmezliğine bağlı olarak olmaktadır.⁹ Ancak bizim olgumuzda karaciğer hastalığı ve K vitamini eksikliğini düşündüren herhangi bir parametre mevcut değildi.

Olgumuz cerrahi öncesi tetkiklerinde tespit edilen yüksek INR değerinin etiyolojisi araştırılırken F VII eksikliği saptanmıştı. Ancak hastamızın herhangi bir kanama problemi yaşamadığı bir sezaryen öyküsü mevcuttu ve yoğun menstruasyon kanamaları tariflemiyordu. Kreuziger ve ark.nın 1953-2013 yılları arasında yayımlanan çalışmaları derledikleri yazılarında, 31 sezaryen olgusunun 16'sında F VII ile profilaksi yapılmadığını, bunların 11'inde herhangi bir kanama problemi yaşanmadığını, üçünde ise postoperatif durum hakkında bilgi verilmediğini belirtmişlerdi. F VII düzeyinin %10'un altında olduğu iki hastanın, kanama hikâyesi yokken, dört hastada sadece menoraji hikâyesi mevcuttu.¹⁰ Diğer açıdan yine aynı çalışmada profilaksi uygulanan olguların da %10'unda postpartum kanama saptanmıştı. Ancak kullanılan dozlar çalışmalar arasında farklılık gösteriyordu.¹⁰ Postpartum kanama saptadıkları F VII

seviyesi $\%0,1$ olan bir hastada ise öz geçmişinde spontan hemartroz ve menoraji hikâyesi mevcuttu. Bizim olgumuzda da F VII düzeyi %2 saptanmasına rağmen önceki sezaryende herhangi bir problemle karşılaşılmamıştı. F VII düzeyinin >math>\%0,1</math> olmasının bunda önemi olduğu düşüncesindeyiz. Kreuziger ve ark. olguların bazılarında profilaksiye rağmen kanama gözlenirken, bazılarında profilaksi olmasına rağmen kanama izlenmemesine rağmen, yine de artmış kanama riskine karşı bu hastalarda replasman yapılmasa bile rec F VII'nin hazır bulundurulmasını önermişlerdir. Bizim olgumuzda da ilk sezaryende replasman yapılmamasına rağmen herhangi bir problem yaşanmamıştır. Ancak INR'de yükselme saptanması ve F VII yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle TDP infüzyonu ile pıhtılaşma zamanının düzeltilmemesi F VII eksikliği açısından uyarıcı olmuştur. Kulkarni ve ark. heterozigot ve homozigot hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında heterozigot olguların gebelik sırasında pıhtılaşma faktörlerinde oluşan fizyolojik yükselmeye bağlı kompanze edilebileceğini belirtmişlerdir.¹¹ Benzer bir mantıkla bazı homozigot olgularda da bu yükselme kanama riskini önlüyor olabilir. Ancak ileri seviyedeki düşük değerlerde bu artış yeterli gelmemektedir.

Günümüzde, F VII eksikliğinin ağır formları için tedavi protokolleri belirlenmiştir. Tedavi seçenekleri arasında antifibrinolitikler, TDP, F VII konsantreleri ve rec F VII yer almaktadır.¹² Ancak hafif-orta formlar için belirlenmiş kesin protokoller yoktur. Bu tür olgularda artan F VII düzeyleri koruyucu olabilmekte, profilaksi her zaman gerekmemektedir.¹³ Bu nedenle doğum sırası ve sonrasında verilecek replasman tedavisi hastanın kliniğine göre şekillendirilmelidir. Biz de olgumuzda öncelikle TDP replasmanı uygulamış ancak sebat eden INR yüksekliği olması nedeniyle olası F VII eksikliğini düşünerek rec F VII derivesi uyguladık. Yarılanma ömrü üç-altı saat olmasından dolayı TDP replasmanını çok hızlı ve ardı ardına verilmesinin gerekmesi bu uygulamayı yetersiz kılabilmektedir. Bu sebeple F VII eksikliklerinde önerilen rec F VII infüzyonu olup dozu 60 µg/kg'dan hesaplanıp yapılacak cerrahi girişimin büyüklüğüne ve olası kanamanın miktarına göre kısa aralıklarla tekrarlamalar yapılmalıdır.¹⁴

Sonuç olarak, F VII eksikliği nadir görülmekle birlikte ileri yaşlarda da tanı alabilmektedir. TDP replasmanına rağmen sebat eden yüksek INR değerleri F VII eksikliğini düşündürmekte ve cerrahi öncesi F VII replasmanını gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

- Mariani G, Dolce A, Napolitano M, Ingerslev J, Giansily-Blaizot M, Di Minno MD, et al. Invasive procedures and minor surgery in factor VII deficiency. *Haemophilia* 2012;18(3):e63-5.
- Girolami A, Sambado L, Bonamigo E, Ferrari S, Lombardi AM. Pathogenetic role of Factor VII deficiency and thrombosis in cross-reactive material positive patients. *Lab Hematol* 2013;19(4):17-21.
- Napolitano M, Giansily-Blaizot M, Dolce A, Schved JF, Auerswald G, Ingerslev J, et al. Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: indications, efficacy and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER). *Haematologica* 2013;98(4):538-44.
- Summerhayes R. Laboratory methods for the assay of tissue factor pathway inhibitor in human plasma. *Methods Mol Biol* 2013;992: 289-300.
- Jiménez-Yuste V, Villar A, Morado M, Canales M, Hernández MC, Sanjurjo MJ, et al. Continuous infusion of recombinant activated factor VII during caesarean section delivery in a patient with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 2000;6(5):588-90.
- Perry DJ. Factor VII Deficiency. *Br J Haematol* 2002;118(3):689-700.
- Kolucki FR Jr, Morris GJ, Thomas LC, Scialla S. Factor VII deficiency in pregnancy and delivery: a case report. *Haemophilia* 2011;17(6): e1005.
- Arbini AA, Pollak ES, Bayleran JK, High KA, Bauer KA. Severe factor VII deficiency due to a mutation disrupting a hepatocyte nuclear factor 4 binding site in the factor VII promoter. *Blood* 1997;89(1):176-82.
- Carew JA, Pollak ES, Lopaciuk S, Bauer KA. A new mutation in the HNF4 binding region of the factor VII promoter in a patient with severe factor VII deficiency. *Blood* 2000;96(13):4370-2.
- Baumann Kreuziger LM, Morton CT, Reding MT. Is prophylaxis required for delivery in women with factor VII deficiency? *Haemophilia* 2013;19(6):827-32.
- Kulkarni AA, Lee CA, Kadir RA. Pregnancy in women with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 2006;12(4):413-6.
- Mariani G, Bernardi F. Factor VII Deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(4):400-6.
- Knol HM, Mulder AB, Bogchelman DH, Kluij-Nelemans HC, van der Zee AG, Meijer K. The prevalence of underlying bleeding disorders in patients with heavy menstrual bleeding with and without gynecologic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(3):202.e1-7.
- Pehlivanov B, Milchev N, Kroumov G. Factor VII deficiency and its treatment in delivery with recombinant factor VII. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116(2):237-8.