



**Türk Hematoloji Derneği**



*56. yıl*

[www.thd.org.tr](http://www.thd.org.tr)

**NADİR PIHTILAŞMA FAKTÖRÜ EKSİKLİKLERİ,  
PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİ,  
ALFA-2 ANTİPLAZMİN VE PAI-1 EKSİKLİĞİ,  
EHLERS-DANLOS SENDROMU VE  
HEREDİTER HEMORAJİK TELANJIEKTAZİ**

**TANI VE TEDAVİ KILAVUZU**

Sürüm 1.1 - Ekim 2023

[www.thd.org.tr](http://www.thd.org.tr)



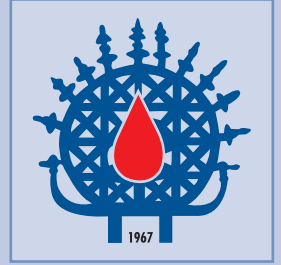
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

# NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ

## TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.1 - Ekim 2023

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Kılavuzu hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil 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 hatalardan 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.

ISBN: 978-625-99322-5-5

Basım Yeri ve Tarihi: İstanbul, Ekim 2023



## TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

**Dernek Adresi:** Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı  
7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

**Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:**

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı 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

**Galenos Yayınevi**

**Adres:** Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. No:21, 34093, İstanbul, Türkiye  
**Tel:** +90 212 621 99 25 **Faks:** +90 212 621 99 27 **Yayıncı Sertifika No:** 14521





## İÇİNDEKİLER

Önsözler.....	IX-X
Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu ve Türk Hematoloji Derneği Hemofili Bilimsel Alt Komitesi.....	XI
Hazırlayanlar .....	XII
Kısaltmalar .....	XIII-XIV
<b>GİRİŞ.....</b>	<b>3</b>
<b>I. BÖLÜM</b>	
<b>FİBRİNOJEN (FAKTÖR I) EKSKİKLİĞİ .....</b>	<b>9</b>
Tanım .....	9
Sıklık .....	9
Genetik/Biyoloji .....	9
Sınıflandırma ve Klinik .....	10
1A. Afibrinojenemi.....	11
1B. Trombotik fenotiple afibrinojenemi.....	12
2. Hipofibrinojenemi.....	12
2D. Fibrinojen depo hastalığı ile birlikte olan hipofibrinojenemi.....	13
3A. Disfibrinojenemi.....	13
3B. Trombozla ilişkili disfibrinojenemi.....	13
4. Hipodisfibrinojenemi .....	14
Tanı.....	17
Tedavi .....	20
Dozlama.....	21
Fibrinojen konsantrisi: .....	21
Kaynaklar.....	24
<b>II. BÖLÜM</b>	
<b>PROTROMBİN (FAKTÖR II) EKSKİKLİĞİ.....</b>	<b>29</b>
Tanım .....	29
Sıklık .....	29
Genetik/Biyoloji .....	29
Sınıflandırma .....	29
Klinik.....	31
Tanı.....	31
Tedavi .....	32



## İÇİNDEKİLER

### III. BÖLÜM

<b>FAKTÖR V EKSİKLİĞİ</b> .....	<b>37</b>
Tanım .....	37
Sıklık .....	37
Genetik/Biyoloji .....	37
Sınıflandırma .....	38
Klinik.....	38
Tanı.....	38
Tedavi .....	39

### IV. BÖLÜM

<b>FAKTÖR V ve VIII'İN BİRLİKTE EKSİKLİĞİ</b> .....	<b>47</b>
Tanım .....	47
Sıklık .....	47
Genetik/Biyoloji .....	47
Klinik.....	47
Tanı.....	48
Genetik Tanı .....	48
Prenatal Tanı.....	49
Tedavi .....	49
A) FVIII yerine koyma tedavisi.....	49
B) FV yerine koyma tedavisi .....	50
C) Tedavi komplikasyonları .....	50
Özel Durumlar .....	50
A) Gebelik, doğum ve menoraji .....	50
B) Yenidoğan dönemi .....	51
C) Profilaksi .....	51
Kaynaklar.....	52

### V. BÖLÜM

<b>FVII EKSİKLİĞİ</b> .....	<b>55</b>
Tanım .....	55
Sıklık .....	55
Genetik/Biyoloji .....	55
Sınıflandırma .....	55
Klinik.....	56



## İÇİNDEKİLER

Tanı.....	57
Tedavi ve Profilaksi .....	57
<b>VI. BÖLÜM</b>	
<b>FAKTÖR X EKSIKLİĞİ .....</b>	<b>65</b>
Tanım .....	65
Sıklık .....	65
Genetik/Biyoloji .....	65
Tanı ve Sınıflandırma .....	66
Genotip Analizi .....	66
Prenatal Tanı.....	66
Klinik.....	67
Tedavi .....	68
Profilaktik Tedavi .....	69
Özel Durumlar: Gebelik, Doğum ve Menoraji .....	69
Kazanılmış Faktör X eksikliği.....	70
Kaynaklar .....	70
<b>VII. BÖLÜM</b>	
<b>FAKTÖR XI EKSIKLİĞİ .....</b>	<b>75</b>
Tanım .....	75
Sıklık .....	75
Genetik/Biyoloji .....	75
Klinik.....	76
Tanı.....	79
Tedavi .....	80
Uzun Süreli Profilaksi .....	85
Jinekolojik ve Obstetrik Profilaksi .....	85
Cerrahi Profilaksi .....	86
<b>VIII. BÖLÜM</b>	
<b>FAKTÖR XII EKSIKLİĞİ .....</b>	<b>93</b>
Tanım .....	93
Sıklık .....	93
Genetik/Biyoloji .....	93
Tanı .....	94
Klinik.....	95
Tedavi .....	96





## İÇİNDEKİLER

### IX. BÖLÜM

<b>FAKTÖR XIII EKSİKLİĞİ</b> .....	<b>99</b>
Tanım .....	99
Sıklık .....	99
Genetik/Biyoloji .....	99
Sınıflandırma .....	100
Klinik.....	102
Tanı.....	103
Tedavi .....	104
A. Uzun dönem profilaksi (kanamadan koruyucu tedavi) .....	105
B. Akut kanama tedavisi.....	105
C. Jinekolojik ve gebelik sorunları.....	106
D. Cerrahi ve girişimsel işlemler .....	107
İnhibitörlü FXIII Tedavisi .....	107

### X. BÖLÜM

<b>K VİTAMİNİNE BAĞIMLI FAKTÖRLERİN KALITSAL KOMBİNE EKSİKLİĞİ</b> .....	<b>113</b>
Tanım .....	113
Sıklık .....	113
Genetik/Biyoloji .....	113
Klinik.....	114
DİKKAT .....	115
Tanı.....	116
Tedavi .....	118
DİKKAT .....	119

### XI. BÖLÜM

<b>PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİ</b> .....	<b>123</b>
Tarihçe .....	124
Histoloji.....	124
Sıklık .....	124
Sınıflandırma .....	124
Genetik .....	126
Klinik.....	127
Tedavi .....	132
Hormon Tedavisi.....	133
Sistemik Olarak Plazminojeni Yerine Koyma Tedavisi .....	133





## İÇİNDEKİLER

### XII. BÖLÜM

<b>ALFA-2-ANTİPLAZMİN EKSIKLİĞİ.....</b>	<b>143</b>
Tanım .....	143
Genetik ve Sınıflandırma.....	143
Klinik.....	143
Tanı.....	144
Tedavi .....	145

### XIII. BÖLÜM

<b>PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖRÜ-TİP 1 (PAI-1) EKSIKLİĞİ.....</b>	<b>149</b>
Tanım .....	149
Genetik .....	149
Klinik.....	150
Tanı.....	150
Tedavi .....	151
Kaynaklar.....	151

### XIV. BÖLÜM

<b>EHLERS-DANLOS SENDROMU .....</b>	<b>157</b>
Tanım, Tarihçe ve Sınıflama .....	157
Etiyopatogenez ve Sıklık .....	158
Klinik Bulgular ve Ayırıcı Tanı .....	158
EDS'de Kanama Bozukluğunun Nedenleri .....	159
Laboratuvar .....	161
Tedavi .....	162

### XV. BÖLÜM

<b>HEREDİTER HEMORAJİK TELANJIEKTAZİ (OSLER-WEBER-RENDU SENDROMU) .....</b>	<b>175</b>
Tanım .....	175
Sıklık .....	175
Genetik/Biyoloji .....	175
Klinik.....	175
Tanı.....	176
Ayırıcı Tanı .....	178
Tedavi .....	178
Prognoz.....	180



## İÇİNDEKİLER

### TABLolar

Nadir pıhtılaşma faktörü eksiklikleri için eşik değer önerileri (Trossaert M, Chamouard V, Biron-Andreani C, Casini A, De Mazancourt P, De Raucourt E, et al. Management of rare inherited bleeding disorders: Proposals of the French Reference Centre on Haemophilia and Rare Coagulation Disorders. Eur J Haematol. 2023;110(6):584-601.)	6
Kalıtsal fibrinojen hastalıklarının sınıflandırılması [4]	11
Trombozla ilişkili disfibrinojenemiye neden olan fibrinojen varyantları [8]	14
Kalıtsal fibrinojen hastalıklarının klinik bulguları [2]	16
Kalıtsal fibrinojen hastalıklarının laboratuvar özellikleri [2,4,6]	19
Kalıtsal fibrinojen hastalıklarından şüphelenilen olgulara tanısal yaklaşım algoritması [11]	20
Kalıtsal fibrinojen hastalıklarında fibrinojen replasman ürünleri ve dozları [14]	24
Kalıtsal fibrinojen hastalıklarında tedavi [15]	24
FV eksikliğinde taze donmuş plazmanın klinik kullanımı [14,23,24]	41
FXI eksikliği tedavisinde kullanılan ürünler [1,2,4,9,10,13]	82
Kalıtsal ve edinsel FXIII eksikliklerinin sınıflandırılması, FXIII antijen ve aktivite düzeyleri	101
Edinsel FXIII eksikliği nedenleri	103
K vitaminine bağımlı faktörlerin kalıtsal kombine eksikliğinde görülen belirti ve bulgular [1,2,14]	114
K vitaminine bağımlı kalıtsal kombine faktör eksikliğinde ayırıcı tanı [2,14]	115
EDS alt tipleri ve özellikleri	163
Uluslararası EDS konsorsiyumu 2017 sınıflamasında hEDS için genetik analize dayanmayan klinik tanı kriterleri	166
Generalize eklem hipermobilitesi kriterleri	167

### ŞEKİLLER

FXIII eksikliğinin laboratuvar tanısı için önerilen basamaklı tanı yöntemi	108
K vitaminine bağımlı faktörlerin kalıtsal kombine eksikliğine tanısal yaklaşım [1,2,14]	117



## ÖNSÖZ

Türk Hematoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Derneğimizin en önemli basılı kaynaklarından olan ve sizlerin de yakın takip ettiğiniz kılavuzlarımız sürekli güncellenmektedir ve kılavuzlarımıza yenileri eklenmektedir.

"Nadir Faktör Eksiklikleri Tanı ve Tedavi Kılavuzu" Hemofili Bilimsel Alt Komitemiz tarafından güncellenmiştir.

Kılavuzun hazırlanmasında yoğun emek ve ayırdıkları zaman için Bilimsel Alt Komite Başkanı Dr. Aysegül Ünüvar'a ve BAK sekreterlerimize çok teşekkür ederim.

Ülkemizde eşsiz bir kaynak olan bu kılavuzun tüm okurlara yararlı olması dileklerle, saygılarımla sunarım.

**Prof. Dr. Muhlis Cem Ar**  
Türk Hematoloji Derneği Başkanı



## ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım,

Nadir pıhtılaşma faktörü eksiklikleri, nadir rastlanan, kanıta dayalı verilerin eksikliği nedeniyle tanı ve tedavi yaklaşımında zorluklar olan, heterojen kanama bozukluklarıdır. "Nadir Faktör Eksiklikleri Tanı ve Tedavi Kılavuzu" ülkemizde ilk kez 2013 yılında yayınlanmıştır. Yeni bilgilerin ışığı altında güncellenen yeni kılavuzumuzun içeriği genişletilerek "Nadir Pıhtılaşma Faktörü Eksiklikleri, Alfa-2 Antiplazmin ve PAI-1 Eksikliği, Ehlers Danlos Sendromu, Hereditör Hemorajik Telanjiektazi ve Plazminojen Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu" olarak sizlerle paylaşılmaktadır, tüm değerli meslektaşlarımız için yararlı olmasını diliyoruz. Türk Hematoloji Derneği (THD) - Hemofili Bilimsel Alt Komitesi önderliğinde, konularında deneyimli çocuk ve erişkin hematologlarımızın çok yoğun çalışmaları ve değerli katkıları ile güncel bilgilerin ışığı altında hazırlanan bu kılavuzdaki bilgiler öneri niteliğindedir. İçeriği oluşturulurken başlıca uluslararası kılavuzların önerilerinden ve önemli güncel derlemelerden yararlanılmış, kılavuza katkı yapan değerli öğretim üyelerimizin deneyimleriyle de harmanlanarak oluşturulmuştur. Bu kılavuzu kullanırken, her hastaya özel, bireysel tedavi yaklaşımı yapılması, güncel bilgilerin araştırılması gerekliliği kesinlikle unutulmamalıdır.

Konularını büyük bir özenle hazırlayan, konusunda deneyimli değerli yazarlarımıza, THD-Hemofili Bilimsel Alt Komitesi'ndeki özveri, değerli çalışma arkadaşlarımız Prof. Dr. F. Burcu Belen Apak'a, Prof. Dr. Serap Karaman'a, Prof. Dr. Melike Sezgin Evim'e, Doç. Dr. Aydan Akdeniz'e ve Dr. Öğretim Üyesi Hasan Mücahit Özbaş'a büyük emekleri için ayrı ayrı çok teşekkür ediyorum. Online toplantılarımıza katılıp katkı yapan tüm meslektaşlarımıza, bu süreçte her zaman yanımızda olan sevgili Sena Yavuz ve sevgili İpek Durusu'ya, basım aşamasında her zaman büyük desteğini aldığımız sevgili Bengü Timoçin Efe'ye, kılavuz hazırlık sürecinin ilk gününden başladığı son güne kadar desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Türk Hematoloji Derneği Başkanı Sayın Prof. Dr. M. Cem Ar'a ve THD Yönetim Kurulu'nun değerli üyelerine sonsuz destekleri için çok teşekkür ediyorum.

Saygı ve sevgilerimle,

**Prof. Dr. Aysegül Ünüvar**

**Türk Hematoloji Derneği - Hemofili Bilimsel Alt Komitesi Adına,  
THD-Hemofili Bilimsel Alt Komitesi Başkanı**





### Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu

<b>Başkan</b>	: Muhlis Cem Ar
<b>İkinci Başkan</b>	: Şule Ünal Cangül
<b>Genel Sekreter</b>	: Reyhan Küçükkaya
<b>Araştırma Sekreteri</b>	: Neslihan Andıç
<b>Sayman</b>	: Fatih Demirkan
<b>Üyeler</b>	: Leylagül Kaynar : Özgür Mehtap

### Türk Hematoloji Derneği Hemofili Bilimsel Alt Komitesi

<b>Başkan</b>	: Ayşegül Ünüvar
<b>1.Sekreter</b>	: Fatma Burcu Belen Apak
<b>2.Sekreter</b>	: Aydan Akdeniz
<b>3.Sekreter</b>	: Serap Karaman
<b>4.Sekreter</b>	: Melike Sezgin Evim
<b>5.Sekreter</b>	: Hasan Mücahit Özbaş



### **Kılavuzu Hazırlayanlar**

Prof. Dr. Ayşegül Ünüvar  
Prof. Dr. Burcu Belen Apak  
Prof. Dr. Serap Karaman  
Prof. Dr. Melike Sezgin Evim  
Doç. Dr. Aydan Akdeniz  
Dr. Öğretim Üyesi Hasan Mücahit Özbaş

### **Kılavuz Yazarları\***

Ayşegül Ünüvar  
Sinan Akbayram  
Başak Koç  
Burcu Belen Apak  
Aydan Akdeniz  
Tekin Güney  
Saadet Akarsu  
M. Cem Ar  
Ahmet Muzaffer Demir  
Hasan Mücahit Özbaş  
Tiraje Celkan  
Gizem Zengin Ersoy  
Emine Türkkkan  
Gül Nihal Özdemir

---

\*Bölüm sıralamasına göre yazılmıştır.



## KISALTMALAR

ACVRL1	: Aktivin A Reseptörü Benzeri Kinaz tip 1
$\alpha$ 2-AP	: Alfa-2 antiplazmin
aPTZ	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AT	: Ataksi-Telanjiektazi
AVM	: Arteriyovenöz Malformasyonlar
DDAVP	: Deamino D-arginine vasopressin
DIC	: Yaygın damar içi pıhtılaşma
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
EDS	: Ehlers-Danlos Sendromu
ELISA	: Enzim bağımlı immünosorbent testi
EN-RBD	: Avrupa Nadir Kanama Bozuklukları Ağı
F	: Faktör
FDA	: Gıda ve İlaç Dairesi
FGA, FGB, FGG	: Fibrinojen Geni A, B, G
FVII	: C FVII Koagülan Aktivitesi
FX	: Ag FX antijeni
FX	: C FX Koagülan Aktivitesi
GEH	: Generalize Eklem Hipermobilitesi
GFHT	: İnsan Fibrinojen Veri Tabanı Sistemi
Glu	: Glutamik Asit
Gİ	: Gastrointestinal
$\gamma$ -GK	: Gamma Glutamil Karboksilaz
hEDS	: Hiper mobil Ehlers-Danlos Sendromu
HHT	: Hereditör hemorajik telanjiektazi
HMGD	: İnsan Gen Mutasyon Veri Tabanı
HMWK	: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
İKK	: İntrakraniyal Kanama
INR	: İnternational Normalized Ratio
IRF7	: International Registry of Factor VII Deficiency
ISTH	: Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği
İV	: İntravenöz
KP	: Kriyopresipitat
LMAN1	: Lectin, Mannose-binding Protein 1 (ERGIC-53)



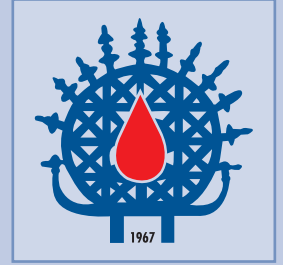
<b>MCDF2</b>	: Multiple Coagulation Factor Deficiency Protein 2
<b>MHAB</b>	: Mast Hücre Aktivasyon Bozukluğu
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>OD</b>	: Otosomal Dominant
<b>OR</b>	: Otosomal Resesif
<b>PAI-1</b>	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
<b>PCC</b>	: Protrombin Kompleks Konsantresi
<b>pFX</b>	: Plazma kaynaklı FX konsantresi
<b>pFXIII</b>	: Plazma kaynaklı FXIII
<b>PRO-RBDD</b>	: Prospektif Nadir Kanama Bozuklukları Veri Tabanı
<b>PTA</b>	: Plazma Tromboplastin Öncülü
<b>PZ</b>	: Protrombin Zamanı
<b>TAFI</b>	: Trombin ile Aktive olan Fibrinoliz İnhibitörü
<b>TDP</b>	: Taze Donmuş Plazma
<b>rFVIIa</b>	: Rekombinant Aktive Faktör VII
<b>rFXIII</b>	: Rekombinant FXIII
<b>TFPI</b>	: Doku Faktörü Yolağı İnhibitörü
<b>TGF-beta</b>	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta
<b>tPA</b>	: Doku Plazminojen Aktivatörü
<b>TXA</b>	: Traneksamik Asit
<b>TZ</b>	: Trombin Zamanı
<b>STER</b>	: Seven Treatment Evaluation Registry
<b>uPA</b>	: Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatörü
<b>vEDS</b>	: Vasküler Ehlers-Danlos Sendromu
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
<b>VKOR</b>	: K vitamini 2, 3 Epoksit Redüktaz Kompleksi
<b>VTE</b>	: Venöz Tromboembolizm
<b>VWF</b>	: von Willebrand Faktör



ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

NADİR PIHTILAŞMA  
FAKTÖRÜ EKSİKLİKLERİ,  
PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİ,  
ALFA-2 ANTIPLAZMİN VE  
PAI-1 EKSİKLİĞİ,  
EHLERS-DANLOS  
SENDROMU VE HEREDİTER  
HEMORAJİK TELANJIEKTAZİ

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ







## GİRİŞ

Nadir hastalıklar, Avrupa ve diğer gelişmiş ülkelerdeki tanımıyla; 2000'de 1 ya da daha az sıklıkta görülen, kronik ve bazıları ölümcül olabilen hastalıklardır. Nadir kanama bozuklukları ise toplumda görülme sıklığı bu tanıma uyan, heterojen, pıhtılaşma faktörü eksiklikleri grubudur. Prevalansı 1:5000 olan hemofili A ve 1:30.000 olan hemofili B de nadir hastalıklar içinde yer alır ve von Willebrand hastalığı ile birlikte kanama bozukluklarının yaklaşık %95-97'sini oluşturur. Bu kılavuzda hemofili ile ilgili bir bilgiye yer verilmeyecektir, güncellenen Hemofili Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu'muz 2021'de yayınlanmıştır. Konjenital/kalıtsal kanama bozukluklarından geriye kalan %3-5'lik kısım ise başlıca fibrinojen, faktör II, V, V ve VIII, VII, X, XI, XIII eksikliği, K vitaminine bağımlı kalıtsal kombine faktör eksikliği,  $\alpha$ 2-antiplazmin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 eksikliği gibi nadir kanama bozukluklarını içerir. Bu kanama bozukluklarının toplumda görülme sıklıkları 500.000'de 1 ile milyonda 2 arasında değişir, akraba evliliklerinin sık olduğu ülkelerde bu oranlar daha da artmaktadır. Nadir kanama bozukluklarının klinik spektrumu, asemptomatikten intrakraniyal kanama gibi hayatı tehdit eden kanama gelişimine kadar oldukça değişkendir. Aynı tanıda ve aynı faktör aktivitesinde bile hastadan hastaya değişen kanama bulguları (FV, FVII, FXI ve K vitaminine bağımlı kalıtsal kombine faktör eksikliği eksikliği gibi), kanama dışı saptanan klinik bulgular (fibrinojen eksikliği gibi), hemostaz için gereken farklı eşik faktör değerleri, farklı sıklıkta ve dozda uygulanan farklı tedavi seçenekleri ile nadir kanama bozuklukları çok heterojen bir gruptur. Ciddi kanama fenotipi olan bireylerde kanama ataklarının erken tanınip hızlı ve uygun tedavisi, yaşamı veya uzuvları korumak ve uzun dönem sekelleri önlemek için esastır. Tedavi seçenekleri; traneksamik asit, plazma kaynaklı ürünlerden (taze donmuş plazma, fibrinojen, faktör X, XI, XIII, protrombin kompleks konsantreleri gibi) yüksek derecede saflaştırılmış veya rekombinant faktör konsantreleri gibi farklı tedavi ürünlerine kadar değişir. Bu hastalıkların toplumda nadir görülmesi, kanıta dayalı verileri elde etmek için çok önemli olan prospektif



klirik araştırmaların yapılmasını kısıtlamaktadır. Günümüzde en iyi uygulamaların ve iyileştirilmiş tedavilerin geliştirildiği hemofili A ve B'nin aksine, nadir kanama bozukluklarında tanı, tedavi, kanama ataklarının önlenmesi, cerrahi ve özel durumların yönetimi kanıta dayalı verilerin eksikliği, tedavi seçeneklerinde kısıtlılıklar nedeniyle önemli zorluklara sahiptir. Bu hastalıkların nadir olması tanının da gecikmesine neden olabilmektedir. Klinisyenler tanı ve tedavi yönetimlerini, bu hastalıklarla ilgili yayınlanmış uzman görüşlerine dayalı kılavuz önerilerine (İngiliz, Fransız kılavuzları gibi), derlemelere, olgu bildirimlerine, ulusal ya da uluslararası kayıt sistemlerindeki [örneğin; Avrupa Nadir Kanama Bozuklukları Ağı (EN-RBD) ve Prospektif Nadir Kanama Bozuklukları Veri Tabanı (PRO-RBDD)] verilere ve kendi deneyimlerine göre belirlemektedir. Bazı tanılarda uzun süreli profilaktik tedavi, hastalığın bilinen seyrine ve eksiklik düzeyine (intrakraniyal kanama sonrası sekonder profilaksi ya da ağır FXIII eksikliğinde primer profilaksi gibi) ya da bireysel olarak hastanın kanama fenotipine göre uygulanır. Ayrıca, cerrahi, gebelik, doğum ve menoraji gibi özel durumlarda kanamayı önlemek veya kontrol etmek için aralıklı profilaksi de gerekebilir. Nadir kanama bozuklukları ile ilgili yenilikler, bilgiler giderek artmakta olsa da daha fazla çalışmaya, kanıta dayalı verilerin ışığında tanı ve tedavi yönetimine ve spesifik tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır.

Ülkemizde ilk kez, 2013 yılında Türk Hematoloji Derneği-Nadir Faktör Eksiklikleri Tanı ve Tedavi Kılavuzu yayınlanmıştır. 2023 kılavuzumuz da yeni bilgilerin, gelişmelerin ışığı altında güncellenirken birkaç yeni nadir hastalık da ilave edilmiştir. Bu kılavuzda; fibrinojen, FII, FV, FV ve FVIII, FVII, FX, FXI, FXII, FXIII eksikliği, K vitaminine bağımlı kalıtsal kombine faktör eksikliği güncellenirken  $\alpha$ 2-antiplazmin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 eksikliğine de yer verilmiştir. Ayrıca, Ehlers-Danlos sendromu, herediter hemorajik telanjiektazi gibi konjenital damarsal kanama bozukları ve literatürde ülkemizden olgu bildirimlerinin daha sık olduğu, ancak geç tanı alan morbiditesi yüksek ve oldukça nadir rastlanan plazminojen eksikliği de bu kılavuza eklenmiştir.

Bu kılavuzda yer alan tanı ve tedavi önerileri, güncel tıp literatüründeki bilgilerin ışığında hazırlanmıştır. Kanama gözlenmeyen



FXII eksikliği dışındaki nadir kanama bozukluklarında ve plazminojen eksikliğinde veri azlığı nedeniyle hedef faktör değerleri ve replasman tedavisinin doz ve sıklığı konusunda dünyada belirgin bir fikir birliği halen oluşmamıştır, kanıta dayalı verilerin eksikliği nedeniyle bu kılavuzda başlıca nadir kanama bozuklukları kayıt sistemlerinin verilerine dayalı önemli kaynaklar ve İngiliz ve Fransız kılavuzlardan yararlanılmıştır. Bu kılavuzdaki bilgiler sadece “öneri” niteliğindedir. Aşağıdaki tablo, bu kılavuzun hazırlığında yararlanılan önemli kaynaklardan birinden alınmıştır. Unutmamak gerekir ki, tıp alanında tanı ve tedavi önerileri sürekli güncellediğinden, bu kılavuzu kullanan hekim, kılavuzun yanında, güncel tanı ve tedavi yaklaşımlarını da mutlaka araştırmalı, ilaç prospektüslerinde yer alan bilgileri dikkate almalı, her hasta için bireysel olarak tanı ve tedavi yaklaşımı yapmalıdır.



**Tablo 1. Nadir pıhtılaşma faktörü eksiklikleri için eşik değer önerileri (Trossaert M, Chamouard V, Biron-Andreani C, Casini A, De Mazancourt P, De Raucourt E, et al. Management of rare inherited bleeding disorders: Proposals of the French Reference Centre on Haemophilia and Rare Coagulation Disorders. Eur J Haematol. 2023;110(6):584-601.)**

Pıhtılaşma faktörleri	Yarı ömür	Mannucci ve ark. 2004*	Peyvandi 2012**		2014 İngiliz Kılavuzu önerileri***	FRCH önerileri 2021****
			Asemptomatik kalmak için eşik değer	Ağır kanama olmaması için eşik değer		
Fibrinojen	80 saat	0,5 g/L	1 g/L	"Saptanabilir"	1-1,5 g/L <sup>a</sup>	0,5 g/L
Faktör II	100 saat	20-30 IU/dL	-	-	20 IU/dL	30 IU/dL <sup>b</sup>
Faktör V	25 saat	15-20 IU/dL	12 IU/dL	15 IU/dL	15-20 IU/dL	20 IU/dL
Faktör VII	4-6 saat	15-20 IU/dL	25 IU/dL	8 IU/dL	10-20 IU/dL <sup>a</sup>	20 IU/dL
Faktör X	40-60 saat	15-20 IU/dL	56 IU/dL	10 IU/dL	20 IU/dL	20 IU/dL
Faktör XI	50 saat	15-20 IU/dL	26 IU/dL	25 IU/dL	20 IU/dL	15-30 IU/dL <sup>c</sup>
Faktör XIII	150 saat	2-5 IU/dL	3 IU/dL	15 IU/dL	10-20 IU/dL	20 IU/dL
Faktör V+ FVIII	FV: 25 saat FVIII: 12 saat	15-20 IU/dL	43 IU/dL	8 IU/dL	FV: 15 IU/dL FVIII: 50 IU/dL	FV: 20 IU/dL FVIII: 50 IU/dL

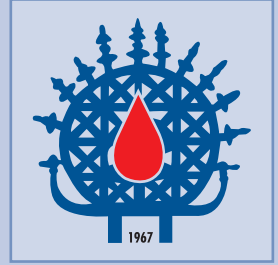
FRCH: Fransız Hemofili ve Nadir Kanama Bozuklukları Referans Merkezi, \*: Gebe kadınlarda doğum için, <sup>b</sup>: FII eksikliği için veri mevcut değildir. FII düzeyinin %30'un üzerinde olması, büyük olasılıkla normal bölgesel anesteziye izin veren normal hemostazı sağlayabilir. <sup>c</sup>: Nadiren, FXI düzeyleri %30'a kadar olan hastalarda anormal kanama meydana gelebilir. Bu nedenle kişisel ve aile öyküsü çok önemlidir

NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ  
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

# FİBRİNOJEN (FAKTÖR I) EKSİKLİĞİ

## I. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ









## FİBRİNOJEN (FAKTÖR I) EKSİKLİĞİ

### Tanım

Kalıtıl fibrinojen hastalıkları, tip I ve tip II bozukluklara ayrılan geniş bir koagülasyon eksikliği grubudur. Tip I'de (kantitatif) dolaşımdaki fibrinojen miktarı etkilenirken (afibrinojenemi ve hipofibrinojenemi), tip II'de (kalitatif) ise dolaşımdaki fibrinojenin fonksiyonu etkilenir (disfibrinojenemi ve hipodisfibrinojenemi). Kalıtıl fibrinojen hastalıkları dışında, edinsel nedenlerin de disfibrinojenemi ve hipofibrinojenemiye neden olabileceği unutulmamalıdır.

### Sıklık

Afibrinojeneminin tahmini prevalansı 1:1.000.000'dur, ilk kez Rabe ve Salomon tarafından 1920 yılında tanımlanmıştır. Dünya Hemofili Federasyonu 2021 Yılı Global Sürveys Raporu'na göre (118 ülkede yapılan) nadir kanama bozukluklarının yaklaşık %7'sini fibrinojen eksiklikleri oluşturur, kadınlarda erkeklere göre daha sıktır. Otozomal resesif geçişli olduğundan prevalanstaki coğrafi farklılıklar akraba evliliklerine bağlıdır.

### Genetik/Biyoloji

Fibrinojen, karaciğer parankimal hücrelerinde sentezlenen, 340 kDa ağırlığında heksamerik bir proteindir, yaklaşık plazma konsantrasyonu 200-400 mg/dL arasındadır ve yarı ömrü 3-5 gündür.

Fibrinojen molekülü bir homodimerdir, her bir yarısı üç adet identik olmayan polipeptid zincirinden ( $\text{A}\alpha$ -,  $\text{B}\beta$ - ve  $\gamma$ -zincirleri) oluşmaktadır. Fibrinojen molekülündeki bu üç zincir, 4. kromozomun uzun kolundaki 50 kb'lik bir gen bölgesinde toplanan üç gen (*FGA*, *FGB* ve *FGG*) tarafından kodlanır.

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  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  integrin 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 trombine bağlanma 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 ç zincir içeriği ya da bazı disfibrinojenemilerde olduğu gibi fibrinin defektif trombine bağlanması nedeniyle olabilir.

### Sınıflandırma ve Klinik

Kalıtsal fibrinojen hastalıkları fonksiyonel (aktivite) ve antijenik fibrinojen seviyelerine göre sınıflandırılır. Kalıtsal fibrinojen hastalıklarının klinik fenotipi aynı mutasyonları taşıyan aileler arasında bile oldukça heterojendir. Kişiler tanı anında asemptomatik olsalar bile yaşamları boyunca kanama ve/veya tromboz riski altındadırlar. Afibrinojenemide çoğu hastada ciddi kanama görülebilir, ancak bir kısım hastalar ya sadece minör kanama ile yaşayabilir ya da asemptomatik olabilir. Paradoksal olarak bazı hastalarda fibrinojen replasmanı varlığında veya yokluğunda arteriyel ve/veya venöz tromboembolizm gelişebilir. Hipofibrinojenemide, kanama fenotipi genellikle fibrinojen seviyesi ile iyi bir korelasyon gösterir, fibrinojen seviyeleri 100 mg/dL'nin üzerinde olan çoğu hasta asemptomatiktir. Bazı hipofibrinojenemik varyantlar, intrahepatik fibrin birikimine yol açarak karaciğer hastalığına (fibrinojen depo hastalığı) neden olur. Disfibrinojenemide kanama fenotipi genellikle hafiftir, ancak doğurganlık çağındaki kadınlarda sorunlara neden olabilir. Bazı fibrinojen varyantları, genç taşıyıcılarda pozitif aile öyküsü ile birlikte trombotik riski önemli ölçüde artırabilir. Hipodisfibrinojenemi sıklıkla şiddetli kanama ile semptomatik olabilir ve disfibrinojenemi ile karşılaştırıldığında tromboza yol açma olasılığı daha yüksektir. Kalıtsal fibrinojen hastalıkları Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği'nin yeni sınıflandırmasında hem klinik fenotipe hem de fibrinojen seviyelerine göre dört tipe ayrılmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1. Kalıtsal fibrinojen hastalıklarının sınıflandırılması [4]**

<b>1. Afibrinojenemi</b>	
1A. Afibrinojenemi	- Afibrinojenemik olgular
1B. Trombotik fenotiple afibrinojenemi	- Trombotik fenotiple birlikte afibrinojenemik olgular
<b>2. Hipofibrinojenemi</b>	
2A. Ağır hipofibrinojenemi	- Fibrinojen aktivite seviyesi <50 mg/dL
2B. Orta hipofibrinojenemi	- Fibrinojen aktivite seviyesi 50-90 mg/dL
2C. Hafif hipofibrinojenemi	- Fibrinojen aktivite seviyesi 100-150 mg/dL
2D. Fibrinojen depo hastalığı ile birlikte olan hipofibrinojenemi	- Hepatositlerde fibrinin belirgin birikimi ile ailesel hipofibrinojenemi
<b>3. Disfibrinojenemi</b>	
3A. Disfibrinojenemi	- Ya kanama fenotipi ya da trombotik fenotipi olup disfibrinojenemi 3B için tüm kriterleri sağlamayan disfibrinojenemili hastalar veya asemptomatik olgular
3B. Tromboz ilişkili disfibrinojenemi	- Trombotik fibrinojen mutasyonu* taşıyan veya tromboz gelişmiş ve başka bir trombofili olmaksızın birinci derece akrabasında (aynı genotipe sahip akrabada) da tromboz öyküsü olan disfibrinojenemi hastaları
<b>4. Hipodisfibrinojenemi</b>	
4A. Ağır hipodisfibrinojenemi	- Fibrinojen antijen seviyesi <50 mg/dL
4B. Orta hipodisfibrinojenemi	- Fibrinojen antijen seviyesi 50-90 mg/dL
4C. Hafif hipodisfibrinojenemi	- Fibrinojen antijen seviyesi 100-150 mg/dL
*: Fibrinojen Dusart, Fibrinojen Caracas V, Fibrinojen Ijmuiden, Fibrinojen New York I, Fibrinojen Nijmegen, Homozigot Fibrinogen Naples, Fibrinojen Melun.	

**1A. Afibrinojenemi**

Fibrinojenin tam yokluğu (ölçülemeyen fibrinojen seviyesi, <10 mg/dL) ile karakterizedir. Otozomal resesif kalıtlıdır (200'den fazla mutasyon saptanması ile birlikte FGA zincirde 11kb rekürren geniş delesyon, frameshift mutasyon c.510+1G>T sıklıkla görülür). Bazı olgular asemptomatik olabilir, ancak çoğu olguda kanama problemleri gözlenir, ayrıca tekrarlayan düşüklükler, tromboza eğilim (arteriyel ve/veya venöz, sıklıkla geniş damarlarda), spontan dalak rüptürü, yara iyileşmesinde gecikme, geç tip hipersensitivite reaksiyonlarında bozulma, düşük sedimantasyon, kemik kistlerine bağlı ağrı gelişebilir.



## 1B. Trombotik fenotiple afibrinojenemi

Tam prevalansı bilinmiyor, ancak afibrinojenemik olguların %20'sinden fazlasında görülmektedir. Tromboz sıklıkla genç yaştaki olgularda görülür ve %15 civarında tekrarlamaktadır, tromboz gelişimiyle ilgili olarak literatürde birçok hipotez ileri sürülmüştür. Bunlardan bir kısmı:

- Fibrinojen yokluğunda bile VWF etkisi ile trombosit agregasyonu,
- Protrombin aktivasyon parçacıklarının artması,
- Afibrinojenemik plazmada trombin miktarının artması,
- Fibrinde alternatif gama izoformu  $\gamma'$  varlığının antitrombin aktiviteye katkıda bulunması,
- Pıhtı tarafından tutulmayan trombinin, trombosit aktivasyonu ve özellikle arteriyel damar duvarında düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu yapılabilmesi,
- Trombinin fibrinoliz inhibitörlerini (TAFI, PAI-1) stimüle etmesi gibi hipotezler ileri sürülmüştür.

## 2. Hipofibrinojenemi

Bazı olgular afibrinojenemiye benzer kliniğe sahipken çoğu olgu asemptomattır. Konjenital hipofibrinojenemi sıklıkla afibrinojenemi mutasyonu heterozigot taşıyıcılarında görülür. Afibrinojenemili olgulardan çok daha siktir, ancak gerçek insidansı bilinmemektedir. Plazma fibrinojen aktivite seviyesi 100 mg/dL'nin üzerinde ise genellikle kanama, tromboz ve tekrarlayan düşükler görülmez, ancak travma ve cerrahide kanama görülebilir. Kanama riski ve şiddeti, fibrinojen seviyesinin 100 mg/dL'nin altında olması ile artar. Fibrinojen aktivitesinin seviyesine göre koagülasyon testleri uzamıştır, fibrinojen aktivite ve fibrinojen antijen seviyeleri orantılı olarak azalmıştır. Avrupa Nadir Kanama Hastalıkları Kayıt Sistemi (EN-RBD) verilerine göre kalıtsal fibrinojen eksikliğinde fibrinojen seviyesi ve kanama semptomları arasında güçlü bir lineer ilişki vardır. Bu kayıt sistemindeki verilere göre 70 mg/dL'nin üzerindeki fibrinojen seviyeleri spontan kanamadan korumakta iken 100 mg/dL'nin üzeri, olguları kanama semptomlarından korumaktadır.



## 2D. Fibrinojen depo hastalığı ile birlikte olan hipofibrinojemi

*FGG* (fibrinojen  $\gamma$  zinciri, Gama geni) ekzon 8 ve 9'u etkileyen mutasyonlar (6 fibrinojen varyantı; Fibrinojen Brescia, Agudilla, Angers, Al du Pont, Pisa ve Beograd) sonucunda hepatosit endoplazmik retikulumunda anormal fibrinojenin birikmesi ile hipofibrinojeneminin eşlik ettiği hepatik fibrinojen depo hastalığıdır. Bu olgularda belirgin koagülasyon problemi genellikle görülmez, ancak ilerleyici karaciğer hastalığına neden olabilmektedir.

## 3A. Disfibrinojemi

Kanama fenotipli hastalar, 3B için tüm kriterleri sağlamayan trombozlu hastalar veya asemptomatik olgulardır. Otozomal dominant kalıtılmaktadır. Disfonksiyonel fibrinojenin antijenik olarak normal seviyesi mevcuttur. Nadirdir, ancak kalıtsal afibrinojenemiden çok daha sık görülür, çoğu olgu asemptomatik olduğundan gerçek insidansı bilinmemektedir. Genellikle ılımlı kanamalarla seyreder, ancak tromboza veya her ikisine de neden olabilir. İnsan Fibrinojen Veri Tabanı Sistemi'nde (GFHT) 1000 civarındaki disfibrinojenemili hastada yaklaşık 450 mutasyon tanımlanmıştır. Disfibrinojenemide tanıda altın standart, moleküler defektin saptanmasıdır. *FGA R35*'teki "missense" mutasyon en sık saptanan defekt olup olguların %40'ında mevcuttur. Çoğu fibrinojen varyantlarında genotip ile klinik fenotip arasında spesifik bir ilişki yoktur, ancak bazı mutasyonlar klinik fenotip için de prediktiftir (Aa zincirindeki R573C substitüsyonu tromboza eğilim yaratırken Aa zincirinin amino terminal bölgesindeki mutasyon kanama ile birlikte dir).

## 3B. Trombozla ilişkili disfibrinojemi

Bilinen trombotik fibrinojen mutasyonu (Fibrinojen Dusart, Fibrinojen Caracas V, Fibrinojen Ijmuiden, Fibrinojen New York I, Fibrinojen Nijmegen, Homozigot Fibrinogen Naples, Fibrinojen Melun) taşıyan veya tromboz gelişmiş ve başka bir trombofili olmaksızın birinci derece akrabasında (aynı genotipe sahip akrabada) da tromboz öyküsü olan disfibrinojemi hastalarıdır. Disfibrinojenemili 101 hastayı içeren uluslararası çok merkezli bir çalışmada ortalama 8,8 yıllık takip ile majör kanama ve



trombotik olay insidansının sırasıyla 1000 hasta yılı başına 2,5 ve 18,7 olduğu saptanmış, 50 yaşında majör kanama ve trombotik olayların kümülatif insidansı ise sırasıyla %19,2 ve %30,1 olarak bulunmuştur. Tablo 2'de trombozla ilişkili disfibrinojenemiye neden olan fibrinojen varyantları görülmektedir.

**Tablo 2. Trombozla ilişkili disfibrinojenemiye neden olan fibrinojen varyantları [8]**

Fibrinojen varyantı	Gen	Ekzon	c.DNA	Tromboz eğilimine neden olan mekanizmalar
New York I	<i>FGB</i>	2	?	Fibrine trombin ve tPA bağlanmasında defekt
Ijmuiden	<i>FGB</i>	2	c.130C>T	Tanımlanmamış
Nijmegen	<i>FGB</i>	2	c.220C>T	Fibrine tPA bağlanmasında defektin yol açtığı gecikmiş fibrinoliz
Naples (homozigot)	<i>FGB</i>	2	c.292G>A	Fibrine trombin bağlanmasında defekt ve gecikmiş fibrinoliz
Dusart	<i>FGA</i>	5	c.1717C>G	Fibrine tPA ve plazminojen bağlanmasında defektin yol açtığı gecikmiş fibrinoliz
Melun	<i>FGG</i>	8	c.1169A>T	Tanımlanmamış
Caracas V	<i>FGA</i>	5	c.1595C>G	Fibrine tPA ve plazminojen bağlanmasında defektin yol açtığı gecikmiş fibrinoliz

#### 4. Hipodisfibrinojenemi

En az sıklıkta görülen kalıtsal fibrinojen hastalığıdır. Heterozigot veya homozigot kalıtlıdır. Casini ve de Moerloose [11] yaptıkları bir çalışmada 51 hipodisfibrinojenemik olgu incelenmiş, *FGG*'de 17 (%53), *FGA*'da 10 (%31) ve *FGB*'de 5 (%16) mutasyon saptanmıştır. Çoğu kadın (n=33, %65) olan olguların ortalama tanı yaşı 32 yıl (1-81 yıl), ortalama fibrinojen aktivitesi 52 mg/dL (1-110 mg/dL), ortalama fibrinojen antijeni 118 mg/dL (31-180 mg/dL), ortalama fibrinojen aktivite/antijen oranı 0,46 olarak bulunmuştur. Tanı anında 11 olgu (%22) asemptomatik iken 23 olguda (%45) kanama semptomları saptanmıştır. Menometroraji ve postpartum kanama en sık kanama yerleri olarak belirtilmiştir. Yirmi iki olguda (%44)



tromboz saptanırken tromboz rekürrensi %50 olguda gösterilmiştir. Li ve ark.'nın [9] yaptıkları diğer bir çalışmada ise 277 disfibrinojenemili hastadaki 418 kanama epizodu ve 40 hipodisfibrinojenemili hastadaki 58 kanama epizodu incelenmiş, hipodisfibrinojenemili olgularda, disfibrinojenemili olgulara göre daha fazla tromboz ve şiddetli kanama olduğu, ancak kanamaların ılımlı ve fatal olmadığı saptanmıştır.

Kalıtsal fibrinojen hastalıklarının klinik bulguları Tablo 3'te özetlenmiştir.



Tablo 3. Kalıtsal fibrinojen hastalıklarının klinik bulguları [2]

	Kanama komplikasyonları	Tromboembolik komplikasyonlar	Cebelik komplikasyonları	Diğer bulgular (nadir)
Afibrinojenemi	Yaygın, şiddetli olabilir, yenidoğan döneminde de olabilir (göbek kordonu, MSS kanaması). GIS, MSS, üriner sistem kanaması. Spontan dalak rüptürü	Muhtemel, venöz/arteriyel olabilir	Spontan abortus, erken fetal kayıp, antepartum veya postpartum kanama olabilir	Ağrılı kemik kisti, yara iyileşmesinde gecikme
Hipofibrinojenemi	Değişken sıklık Değişken şiddet	Nadir, fakat muhtemel, venöz/arteriyel olabilir	Spontan abortus olabilir, başarılı bir gebelik fibrinojen seviyesi ile ilişkili, antepartum veya postpartum kanama	Hepatik depo hastalığı
Disfibrinojenemi/ Hipodisfibrinojenemi	Değişken sıklık Çoğu kanama ilümlü, fakat şiddetli kanama da olabilir, menoraji ve deri kanamaları sık görülen kanama bölgeleri	Kanamadan çok daha fazla; kişilerin > %30'u etkilenebilir, fibrinojen replasman tedavisi ile de gelişebilir	Spontan abortus veya postpartum kanama	Alfa zincirdeki mutant fibrinojene bağlı renal amiloidoz





## Tanı

Kalıtısal fibrinojen hastalıklarının laboratuvar tanısı, rutin pıhtılaşma testlerine (PZ ve aPTZ), fibrinojen düzeyi ve trombin zamanı tetkiklerine dayanır. Fibrinojen aktivitesi ölçümüne yönelik çoklu laboratuvar yöntemleri arasında en doğru olanı, çoğu klinik çalışmada benimsenen teknik olan Clauss yöntemidir. Tanı için zorunlu olmamakla birlikte tanıyı doğrulamak ve aile taraması için genetik testler de yapılabilir.

Afibrinojenemi tanısı, tespit edilemeyen düzeyde fibrinojen aktivitesi ( $<10$  mg/dL) ve fibrinojen antijeninin yokluğu ile konulur. Pıhtılaşma yolunun son basamağı olan fibrin oluşumuna bağlı olan tüm pıhtılaşma testleri (PZ, aPTZ ve TZ) uzar.

Hipofibrinojenemi, fibrinojen fonksiyonel aktivitesinin normal seviyenin alt sınırının altına ( $<150$  mg/dL) düşmesidir. Fibrinojen aktivitesi ve antijen seviyeleri orantılı olarak azalmıştır. Rutin pıhtılaşma süreleri de fibrinojen eksikliği ile orantılı olarak uzar. TZ en duyarlı testtir. Hipofibrinojenemili olgularda fibrinojenin fonksiyonel aktivitesinin antijen seviyesine oranı  $>0,7$ 'dir.

Disfibrinojenemi tanısı, fibrinojenin fonksiyonel aktivite seviyesinin azalması ile birlikte antijen seviyesinin normal olmasına dayanır. Olgularda fibrinojenin fonksiyonel aktivite seviyesinin antijen seviyesine oranı (valide olmamakla birlikte) genellikle  $<0,7$ 'dir. 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.

Hipodisfibrinojenemiden, azalmış fibrinojen fonksiyonel aktivitesi ile azalmış antijenik seviyeler arasındaki tutarsızlık durumunda şüphelenilmelidir. Fibrinojenin fonksiyonel aktivite seviyesinin antijen seviyesine oranı  $<0,7$ 'dir.

Özellikle disfibrinojenemili olgular başta olmak üzere tüm tipler için kesin tanı moleküler defektin saptanmasıyla konulur. Disfibrinojenemili olguların %85 kadarı, FGA'nın 2. ekzonunda veya FGG'nin 8. ekzonundaki heterozigot missense mutasyona sahiptir. Bazı olgularda mutasyonun

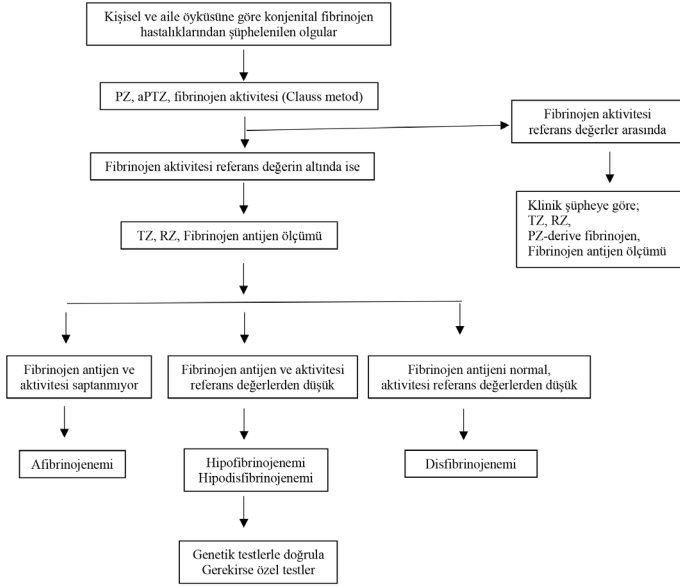


saptanması klinik fenotip hakkında bilgi verebilmektedir. Örneğin; FI Bremen'de (Aa Gly17 → Val) kanama sorunu ve yara iyileşmesinde gecikme vardır. Bazı disfibrijojenemi olguları [Aa Arg16→His (Bern IV ve Milano XI)] asemptomatiktir ya da hafif bir kanama eğilimi gösterir. FGG mutasyonu olanlar genellikle asemptomatiktir, ancak %5'inde kanama, %30'unda tromboz vardır. Arg554→Cys (Chapel Hill III, Paris V ve Dusart) gibi bazı mutasyonlar tromboz ile birlikte, kanama görülmez. Ayrıca, Barcelona III, Haifa I veya Bergamo II, p.Arg301His'deki (Arg275His) gamma zincirindeki mutasyona bağlı olup trombozla birlikte. Diğer yandan birçok disfibrijojenemide, özellikle Aa zincirinin amino-terminal bölgesindeki mutasyonlar [Detroit; p.Arg38Ser (Arg19Ser) veya Mannheim I; p.Arg38Gly (Arg19Gly)] kanama ile birlikte gösterirken Aa zincirindeki bazı mutasyonlar herediter amiloidozun özel bir formu ile karakterizedir. E545V (E526V) amino asid substitüsyonu, amiloidoz ile ilişkili mutasyonların en sık saptananıdır.

Kalıtsal fibrinojen hastalıklarının laboratuvar özellikleri Tablo 4'te, kalıtsal fibrinojen hastalıklarından şüphelenilen olgulara tanısal yaklaşım algoritması ise Tablo 5'te verilmiştir.



Tablo 4. Kalıtsal fibrinojen hastalıklarının laboratuvar özellikleri [2,4,6]				
Test	Afibrinojenemi	Hipofibrinojenemi	Disfibrinojenemi	Hipodisfibrinojenemi
aPTZ	Uzamış	Fibrinojen seviyesine bağlı uzamış	Genellikle uzamış	Fibrinojen seviyesine bağlı uzamış
PZ	Uzamış	Fibrinojen seviyesine bağlı uzamış	Genellikle uzamış	Fibrinojen seviyesine bağlı uzamış
Fibrinojen aktivitesi	Sapıtmamış	Azalmış	Azalmış	Azalmış
Fibrinojen antijeni	Sapıtmamış	Azalmış	Normal	Azalmış
Aktvite/antijen	-	>0,7	<0,7	<0,7
Trombin zamanı	Uzamış	Fibrinojen seviyesine bağlı uzamış	Genellikle uzamış	Fibrinojen seviyesine bağlı uzamış
Reptilaz zamanı	Uzamış	Fibrinojen seviyesine bağlı uzamış	Genellikle uzamış	Fibrinojen seviyesine bağlı uzamış
Genetik	Homozigot/bileşik heterozigot	Heterozigot/missense mutasyon	Heterozigot missense mutasyon	Homozigot/heterozigot

**Tablo 5. Kalıtsal fibrinojen hastalıklarından şüphelenilen olgulara tanısal yaklaşım algoritması [11]**

## Tedavi

Fibrinojen eksikliklerinin konvansiyonel tedavisi kanadıkça tedavidir, kanama sırasında en kısa zamanda fibrinojen verilmelidir. Bu amaçla TDP veya kriyopresipitat tedavi seçenekleri arasında olsa da, viral inaktivasyon uygulanmış fibrinojen konsantrisi ilk tercih olarak seçilmelidir. Fibrinojen konsantrilerinin volüm yükü ve transfüzyon reaksiyonu riski azdır, farmakokinetik çalışmalarda 60-70 mg/kg'den tek doz uygulamanın fibrinojen aktivitesini 40-60 dakika içerisinde 130-145 mg/dL artırdığı ve yarı ömrünün 80 saat civarında olduğu tespit edilmiştir.

Konjenital afibrinojenemi olgularına primer ya da sekonder profilaksi için spesifik bir öneri yoktur. Primer profilaksi genellikle önerilmemektedir, ancak ailede ciddi kanama öyküsü varlığında aile



ile görüşülüp onam alınarak hasta bazında karar alınabilir. Sekonder profilaksi ise yaşamı tehdit eden ya da intrakraniyal kanama gibi tekrarlama riski olabilecek kanamalarda önerilmektedir. Profilaktik tedavinin dozu ve sıklığı fibrinojen düzeyi >50 mg/dL olacak şekilde belirlenmelidir. Menegatti ve Peyvandi'nin [14] yaptığı bir derlemede; 7 günde bir, 20-30 mg/kg/doz fibrinojen konsantrisinin profilaksi amaçlı kullanılabileceği, ancak hastanın yaşına, klinik durumuna ve ilacın kişisel olarak değişebilen farmakokinetiğine göre profilakside doz ve sıklığın bireyselleştirilmesi önerilmektedir. Trossaert ve ark.'nın [13] 2023 yılında yayınlanan, Fransız Hemofili ve Nadir Kanama Bozuklukları Referans Merkezleri'nin önerilerini derledikleri çalışmada, vücut ağırlığı 40 kg'nin altında olan çocuklarda erişkinler için önerilen fibrinojen dozlarından yaklaşık 20 mg/kg daha fazla fibrinojen dozu uygulanması önerisine yer verilmiştir.

Hasta ve ailesinde kanama ve/veya tromboz öyküsü tedavi yaklaşımında önemli bir rehber olabilir. Genellikle, fibrinojen düzeyi <50 mg/dL olan olgularda kanama riski artmıştır.

### **Dozlama**

#### **Fibrinojen konsantrisi:**

Doz (mg): [hedeflenen-hasta fibrinojen düzeyi (mg/dL) x vücut ağırlığı]/1,7

50-100 mL çözücü steril sıvısı ile çözüldükten sonra 4-5 mL/dakika'dan daha hızlı verilmemelidir.

**Kriyopresipitat:** 10-20 mL (200/400 mg fibrinojen):

Şiddetli kanamada her 5 kilograma 1 ünite

Minör kanamada her 10 kilograma 1 ünite

**Taze Donmuş Plazma:** 15-30 mL/kg (0,6 gr fibrinojen/300 mL'de)

Ancak, yine hatırlatmak gerekirse, fibrinojenin farmakokinetiği bireysel değişkenlik gösterdiğinden, tedavi kişiselleştirilmeli, fibrinojen düzeyi takibine göre doz ve tedavi sıklığına karar verilmelidir.



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

Fibrin yapıştırıcılar, yüzeysel yaralarda ya da cerrahi girişimlerde kullanılabilir. Menometroraji durumunda kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ile ortak bir takip ve tedavi planı oluşturulmalıdır.

**Akut kanamalarda;** minör kanamada fibrinojen seviyesinin 100 mg/dL'nin üzerine (bazı minör kanamalarda sadece traneksamik asit tedavisi yeterli olabilir), klinik olarak önemli İKK gibi hayatı tehdit eden majör kanamalarda veya klinik olarak önemli kanamaya neden olabilecek acil cerrahi ihtiyacı gibi durumlarda hemostaz sağlanıncaya kadar fibrinojen seviyesinin 150 mg/dL'nin üzerine çıkarılması önerilmektedir.

**Cerrahi girişimlerde,** cerrahinin tipi ve kanama riskine göre yaklaşım yapılmalıdır. Majör cerrahi için hedef fibrinojen düzeyinin ilk gün için >150 mg/dL (genellikle 150-200 mg/dL seviyelerinde), diğer günlerde yara iyileşmesi tamamlanana kadar 100-150 mg/dL arasında tutulması; minör cerrahi için ilk seçenek olarak genellikle traneksamik asitin tercih edilmesi ve gereğinde fibrinojen seviyesi >50 mg/dL (bazı kılavuzlarda >100 mg/dL) olacak şekilde replasman tedavisi yapılması önerilmektedir. Majör cerrahide traneksamik asitin tedaviye eklenmesi ve/veya antitrombotik profilaksinin başlanması kararı hasta bazında değerlendirilmelidir.

Kanama fenotipi bilinen disfibrinojenemili olgularda pre-operatif dönemde fibrinojen düzeyinin >100 mg/dL'ye yükseltilmesi, hemostaz sağlanana kadar bu değerin sürdürülmesi, yara iyileşmesi tamamlanana kadar da >50 mg/dL'de tutulması önerilmektedir. Fibrinojen konsantrisi nedeniyle venöz tromboz riski de artabilir, bu nedenle kompresyon çorapları ve profilaktik heparin kullanımı düşünülebilir. Trombotik fenotipi olanlara, özgeçmiş ve soygeçmiş özelliğine göre, daha önce yayınlanmış tromboz rehberlerine göre, kompresyon çorapları ve düşük



molekül ağırlıklı heparin (DMAH) önerilir. Hem kanama hem trombotik fenotipi olanlar en komplike gruptur ve bu hastalara fibrinojen düzeyi  $>100$  mg/dL olarak sürdürülürken DMAH kullanımı önerilmektedir.

Afibrinojenemili ve hipofibrinojenemili hastalarda trombotik komplikasyonların yönetimi ise kanama eğilimleri nedeniyle sorunludur. Antitrombotik tedaviler bireyselleştirilmeli ve potansiyel tromboz riski, tedavinin olası yararlarına karşı tartılmalıdır. Trombotik öyküsü olan tüm hastalarda düşük moleküler ağırlıklı heparin ile doğru bir tromboprolaksi düşünülmelidir. Bazı çalışmalarda ameliyat geçirmiş tromboz öyküsü olan hastalarda kompresyon çorapları ve DMAH kullanılması önerilmektedir. Bazı çalışmalarda ise afibrinojenemi ve ciddi hipofibrinojenemisi olan hastalarda antikoagülan tedavi için yeni bir oral antikoagülan olan rivaroksabanın başarılı kullanımı bildirilmiştir.

Plazma fibrinojen seviyesi uygun aralıklarla izlenmeli (majör kanama veya majör cerrahi için günlük, minör kanama veya minör cerrahi için daha seyrek) ve fibrinojen seviyesi hedeflenen eşik değerin üzerinde tutulmalıdır.

Konjenital fibrinojen hastalığı olan kadınlarda gebelik kaybı, subkoriyonik hematomlar, plasenta dekolmanı, postpartum kanama ve tromboz riski yüksektir. Gebelik sırasında hedef fibrinojen eşik değeri net olarak bilinmemekle birlikte birçok uzman gebeliğin başlangıcında en az  $>50$  mg/dL fibrinojen düzeylerini korumayı, gebelik boyunca fibrinojen düzeyini  $>100$  mg/dL'ye kadar artırmayı (Fransız kılavuzunda ilk trimesterde  $>100$  mg/dL, ikinci ve üçüncü trimesterde  $>150$  mg/dL) ve doğum sırasında fibrinojen düzeyini en az 3 gün boyunca  $>150$  mg/dL'yi korumayı önermektedir. Disfibrinojenemide ise hasta bazında bireysel yaklaşım önerilmektedir.

Kalıtsal fibrinojen hastalıklarında tedavi önerileri Tablo 6 ve 7'de verilmiştir.

**Tablo 6. Kalıtsal fibrinojen hastalıklarında fibrinojen replasman ürünleri ve dozları [14]**

Fibrinojen konsantrisi	Kriyopresipitat	TDP
<b>Kanadıkça:</b> 50-100 mg/kg* <b>Profilaksi:</b> 20-30 mg/kg/haftada bir*	<b>Kanadıkça:</b> Şiddetli kanamada her 5 kilograma 1 ünite, minör kanamada her 10 kilograma 1 ünite <b>Profilaksi:</b> 10 kilograma 1 ünite/7-10 günde bir	<b>Kanadıkça:</b> 15-30 mL/kg <b>Profilaksi:</b> -

\*40 kg altı çocuklarda doz ayarlaması yapılabilir

**Tablo 7. Kalıtsal fibrinojen hastalıklarında tedavi [15]**

Majör cerrahi	Minör cerrahi	Spontan kanama	Hamilelik	Yorumlar
Yara iyileşinceye kadar >100 mg/dL	Yara iyileşinceye kadar >50 mg/dL	Kanamamanın tipine bağlı, kanama duruncaya kadar >50 mg/dL	İlk 2 trimester >50-100 mg/dL; hamilelik sonuna kadar ve peripartum >100-200 mg/dL	Hafif kanamalarda ve minör cerrahide traneksamik asit düşünülebilir

## Kaynaklar

1. Ünüvar A. Fibrinojen (Faktör I) eksikliği. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2013.
2. Casini A, Neerman-Arbez M, de Moerloose P. Heterogeneity of congenital afibrinogenemia, from epidemiology to clinical consequences and management. Blood Rev 2021;48:100793.
3. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. Blood. 2015;125:2052-2061.
4. Casini A, Undas A, Palla R, Thachil J, de Moerloose P; Subcommittee on Factor XIII and Fibrinogen. Diagnosis and classification of congenital fibrinogen disorders: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2018;16:1887-1890.
5. de Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update. Semin Thromb Hemost 2013;39:585-595.





6. Neerman-Arbez M, de Moerloose P, Casini A. Laboratory and genetic investigation of mutations accounting for congenital fibrinogen disorders. *Semin Thromb Hemost* 2016;42:356-365.
7. Peyvandi F. Epidemiology and treatment of congenital fibrinogen deficiency. *Thromb Res* 2012;130(Suppl 2):S7-S11.
8. Casini A, Moerloose P, Neerman-Arbez M. One hundred years of congenital fibrinogen disorders. *Semin Thromb Hemost* 2022;48:880-888.
9. Li Y, Ding B, Wang X, Ding Q. Congenital (hypo-)dysfibrinogenemia and bleeding: A systematic literature review. *Thromb Res* 2022;217:36-47.
10. Neerman-Arbez M, de Moerloose P, Casini A. Laboratory and genetic investigation of mutations accounting for congenital fibrinogen disorders. *Semin Thromb Hemost* 2016;42:356-365.
11. Casini A, de Moerloose P. How I treat dysfibrinogenemia. *Blood* 2021;138:2021-2030.
12. Peyvandi F, Palla R. Fibrinogen concentrates. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009;7:788-790.
13. Trossaert M, Chamouard V, Biron-Andreani C, Casini A, De Mazancourt P, De Raucourt E, Drillaud N, Frotscher B, Guillet B, Lebreton A, Roussel-Robert V, Rugeri L, Dargaud Y. Management of rare inherited bleeding disorders: Proposals of the French Reference Centre on Haemophilia and Rare Coagulation Disorders. *Eur J Haematol* 2023;110:584-601.
14. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood* 2019;133:415-424.
15. Casini A, de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Clinical features and management of congenital fibrinogen deficiencies. *Semin Thromb Hemost* 2016;42:366-374.

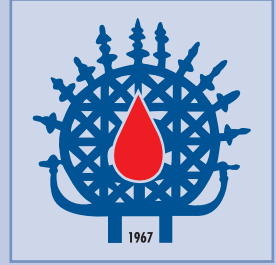


NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ  
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

## PROTROMBİN (FAKTÖR II) EKSİKLİĞİ

## II. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ







## PROTROMBİN (FAKTÖR II) EKSIKLİĞİ

### Tanım

Protrombin (FII), K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinden biridir. FII hepatositlerde sentezlenen, 72 kDa ağırlığında, tek zincirli bir glikoproteindir ve aktif hale gelmek için post-translasyonel karboksilasyona ihtiyaç duyar. Protrombin molekülü propeptid, δ-karboksiglutamik asid (Gla), kringle-1, kringle-2 ve serin proteaz katalitik domainleri içerir.

### Sıklık

Konjenital protrombin eksikliği belki de en nadir pıhtılaşma bozukluklarından biridir, genel popülasyonda tahmin edilen prevalansı 1:2.000.000'dur. Bildirilen hastaların çoğu Latin/Hispanik kökenli (yaklaşık %70'i; Puerto Rico, Barcelona, Padua, Fransa'dan) ya da Ortadoğu ve Doğu ülkelerindedir (İran, Çin, Japonya).

### Genetik/Biyoloji

Protrombini kodlayan gen 11. kromozomdadır, 14 ekzon içerir. Protrombin eksikliği otozomal resesif olarak kalıtlıdır, mutasyonların yaklaşık %80'i missense mutasyonlara bağlıdır.

FXa trombosit yüzeyinde, FVa ve kalsiyum varlığında protrombini aktive eder. Protrombin, hemostaz ve tromboz sürecinde çok önemli rol oynayan bir enzim olan serin proteaz "trombin"ın zimojenidir. Trombin fibrinojeni fibrine dönüştürür, böylece sağlam pıhtı oluşumunu destekler. Ayrıca, pıhtılaşma faktörleri V, VIII, XI ve XIII'ü, trombositleri ve trombomoduline bağlanarak protein C'yi aktive eder. Trombin, bu görevlerine ek olarak; hücre proliferasyonu, kemotaksis, doku onarımı ve anjiyogenez dahil olmak üzere birçok biyolojik özelliğe de sahiptir.

### Sınıflandırma

Hipoprotrombinemi (tip I eksiklik) ve disprotrombinemi (tip II eksiklik) olarak başlıca iki alt tipi tanımlanan konjenital protrombin eksikliğinin, tromboz gelişimi ile tanı alan hastalar da dikkate alınarak aşağıdaki gibi yeniden sınıflandırılması gerekliliği vurgulanmıştır.



1. Gerçek "true" protrombin eksikliği (homozigot ve bileşik heterozigot): Protrombin antijen ve aktivitesi birlikte azalmıştır. Bu gruptaki hastalarda FII düzeyleri %5'in altındadır ve ciddi kanamalar gelişir. Heterozigot bireylerde (FII düzeyleri %40-60 arasındadır) dahi doğum, cerrahi işlemler gibi girişimlerden sonra kanama riski yüksektir.

2. Değişken kanama eğilimi ile birlikte olan disprotrombinemiler (homozigot ve heterozigot): Protrombin aktivitesi azalmış, ancak antijen düzeyleri normal ya da normale yakındır. Faktör II aktivite düzeyleri değişkendir, genellikle %5-10 arasındadır. Bu gruptaki hastaların kanama eğilimleri de birbirinden farklıdır, gerçek protrombin eksikliğine göre kanama şiddeti daha azdır.

3. Hipo-dis ya da dis-dis formları (bileşik heterozigot)

4. Trombozla birliktelik gösteren disprotrombinemiler: Kanama eğilimi ile birlikte ciddi prokoagülan durumun birlikteliği ilk kez 2002'de, Akhavan ve ark. tarafından, faktör aktivitesi %1'in altında, antijen düzeyi %61 olan, hafif-orta kanama eğilimi gözlenen 11 yaşındaki İran'lı bir kız çocuğunda bildirilmiştir. Bu hastada Arg382His mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyon sonucunda trombomodüline bağlanma ve dolayısıyla protein C'nin aktivasyonunda azalma olmakta, heparin kofaktör II tarafından trombin inhibisyonu ciddi oranda bozulmaktadır. Yakın zamanda Ding ve ark., Çin'de, homozigot olarak bu mutasyona sahip olan (FII aktivitesi %1, antijeni normal) aynı aileden iki hastada ciddi kanama eğilimi ve birinde post-partum 28. günde (kanama nedeniyle gebeliğin 6. haftasından itibaren haftada bir, 600 Ü/doz profilaktik protrombin kompleks konsantresi verilen hasta) derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişimi bildirmişlerdir. Diğer taraftan, Japonya'da, 2012 yılında, 11 yaşında tromboz gelişen disprotrombinemili, ancak hiçbir kanama sorunu olmayan bir kız çocukta Arg596Leu mutasyonu saptanmıştır. Fonksiyon kazancı olan bu mutasyon, antitrombine karşı artan bir dirence neden olmaktadır. Bu ilk olgunun hemen ardından, her zaman Arg596'yı içeren, ancak Leu yerine Gln veya Trp ile değişimin olduğu yeni olgular da bildirilmeye başlanmıştır. Tüm olguların ortak özelliği hiç kanama gözlenmezken genç yaşlarda (11-27 yaş) tromboz



gelişimidir ve olguların hepsi heterozigot mutasyon taşımaktadır. Diğer yandan, Hindistan'da bir hastada Arg596Gln mutasyonuna bağlı olarak tanımlanan "Prothrombin Amrita"da aynı mutasyon olmasına rağmen ilk venöz tromboz 60 yaşında gelişmiştir. Ayrıca, Fil Yukuhashi, Belgrade ve Padua'da da tromboz gelişimi bildirilmiştir.

Konjenital protrombin eksikliği faktör düzeyine göre de ağır (<%5), orta (%5-10) ve hafif (>%10) olarak sınıflandırılmaktadır.

### **Klinik**

Faktör II aktivitesi %10'un altında olanlarda kanama semptomları genellikle daha ağır olmaktadır. Protrombinin tam eksikliğinin yaşla bağdaşmadığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.

Literatürde protrombin eksikliği ile ilgili veriler oldukça az sayıdadır, en büyük olgu serisi İran'dan olmak üzere, 2018 yılına kadar 150 hasta bildirilmiştir. Gerçek protrombin eksikliğinde mukozal kanama, hemartroz ve hematoma en sık rastlanan kanama bulgularıdır. Literatürde bildirilen 39 olgu değerlendirildiğinde; hastaların %12'sinde intrakraniyal kanama, %60'ında spontan hematoma/ekimoz, %42'sinde hemartroz, %12'sinde gastrointestinal kanama, %36'sında diş çekimi sonrası kanama ve homozigot kadın hastaların %20'sinde menoraji saptanmıştır. Disprotrombinemisi olan olgularda ise kanama bulguları çok değişkendir, çoğu olgu asemptomatiktir ya da sadece hafif kanama problemi, kanama ve tromboz birlikteliği ya da sadece tromboz gelişimi bildirilmiştir.

### **Tanı**

Genellikle protrombin zamanı (PZ) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (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 II düzeyi ölçümü yapılmalıdır. Olası kombine faktör eksiklikleri de dışlanmalıdır. Disprotrombinemili olgularda ELISA testi önemlidir. Protrombin mutasyonlarının saptanması alt tiplendirmede ve kanama/tromboz kliniğini öngörmeye yol gösterici olabilir. Nadiren, antikor varlığına ve lupus antikoagülanı etkisine



bağlı olarak sıklıkla ciddi kanamaların eşlik ettiği edinsel protrombin eksikliği (lupus antikoagülan-hipoprotrombinemi sendromu) olguları da bildirilmiştir, ayırıcı tanıda düşünölmeli ve tanıda inhibitör taraması da yapılmalıdır. K vitaminine bağımlı bir faktör olduğundan prematürelere ve yenidoğanlarda hafif protrombin eksikliği tanısı koymak zordur, anne ve babanın faktör düzeylerinin ölçümü bu aşamada yardımcı olabilir.

### Tedavi

Günümüzde protrombin eksikliği için spesifik bir faktör konsantresi yoktur, protrombin kompleks konsantresi (PCC) ya da taze donmuş plazma (TDP; mümkünse viral inaktivasyon yöntemi uygulanmış) tedavi seçeneklerini oluşturur. PCC 20-40 IU/kg/doz, TDP 15-25 mL/kg/doz olarak önerilir. Protrombinin yarı ömrü yaklaşık 60-72 saattir, 2-3 günde bir verilmesi genellikle yeterli olabilir. Hemostazı sağlamak için yeterli protrombin aktivitesinin hangi düzeyde olması gerektiği netlik kazanmamıştır, minör kanamaları önlemek için en az %10-15, majör travma ve cerrahide ise %20-40 arasındaki çukur düzeylerin yeterli olabileceği bildirilmiştir. Ancak, hayatı tehdit eden kanamalarda ya da majör cerrahide daha yüksek dozlar gerekebilir, protrombin düzey takibi mutlaka yapılmalı, hemostatik düzeylerin sağlandığına emin olunmalıdır [3,6,8,12].

Gerçek protrombin eksikliğinde mukoza kanamalarında antifibrinolitik tedavinin, menorajide ise oral kontraseptiflerin (literatürde FII düzeyi <%3 olan olgularda) destek tedavisinde yeri olabilir.

İngiliz Nadir Pıhtılaşma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2014) ve Fransız kılavuzu (2023); protrombin eksikliği olan hastaların hafif kanama ya da minör cerrahilerinde öncelikle traneksamik asit, ciddi kanama ya da majör cerrahilerinde 20-40 IU/kg PCC sonrası, FII düzeylerini %20'nin üzerinde tutacak şekilde 24-48 saatte bir 10-20 IU/kg PCC kullanımını; FII aktivitesi %20'nin altında olan üçüncü trimesterdeki gebelerde ise doğumda veya sezaryenden önce 20-40 IU/kg tek doz PCC sonrası 48. saatte 10-20 Ü/kg PCC'yi tekrar verip en az 3 gün düzeylerin %20'nin üzerinde tutulmasını önermektedir (kanıt düzeyi 2C). PCC bulanamıyorsa





yerine 15-25 ml/kg TDP'nin verilebileceği bildirilmiştir. Majör cerrahi ve kanamalarda tedaviye traneksamik asit eklenebilir (kanıt düzeyi: 2C) [6,12].

Menegatti ve Peyvandi'nin [8] 2019 yılında yayınlanan hemofili dışındaki nadir faktör eksikliklerinin tedavisi ile ilgili derlemelerinde, protrombin eksikliği olan olgularda kanama ve cerrahi için benzer öneriler olmakla birlikte gebelik ve doğum için kanıtların yetersiz olduğu vurgulanarak öneri verilmemiştir.

Gebelikte ilgili halen yeterli veri yoktur, bu nedenle öneri yapmak zordur. Gebelikte replasman önerilmemekte, ancak doğumda protrombin düzeyinin %20-40 arasındaki çukur değerlerde (ilk kontraksiyonda ya da sezaryen öncesi 20-40 IU/kg PCC ile) ve doğum sonrası en az 3 gün %20'nin üzerinde tutulması önerilmektedir (kanıt düzeyi: 2C) [8,12].

Çocuklarda, özellikle yenidoğan döneminde umbilikal kanama ya da nadiren intrakraniyal kanama bildirilmekle birlikte, yenidoğan döneminde ciddi kanama insidansı genellikle yüksek değildir. Bu nedenle günümüzde primer profilaksi rutin olarak önerilmemektedir. Büyük çocuklarda ise kanama sıklığına ve kanama tipine göre profilaktik tedavi gereksinimine karar verilmelidir. Örneğin; ağır ya da spontan tekrarlayan kanamalar (eklem kanamaları gibi) varsa kronik artropatiyi önlemek için profilaksi başlanması önerilir. Profilaksi endikasyonu konulduğunda genellikle 20-40 IU/kg/doz, haftada bir PCC kullanımı (FII düzeyi  $\geq$  %10 olacak şekilde) önerilmektedir (kanıt düzeyi: 2C) ve profilaktik tedavi hastaya özel olarak bireyselleştirilmelidir [8,12].

## Kaynaklar

1. Ünüvar A. Protrombin (Faktör II) eksikliği. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2013.
2. Lancellotti S, De Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency. Semin Thromb Hemost 2009;35:367-381.
3. Peyvandi F, Bolton-Maggs PH, Batorova A, De Moerloose P. Rare bleeding disorders. Haemophilia 2012;18(Suppl 4):148-153.



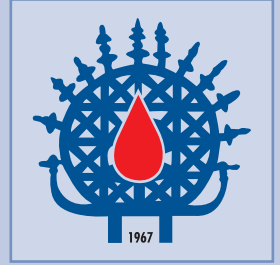
4. Escobar MA. Advances in the treatment of inherited coagulation disorders. *Haemophilia* 2013;19(5):648-659.
5. Lancellotti S, Basso M, Raimondo De Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:596-606.
6. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, Mainwaring J, Mathias M, O'Connell N; BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;167:304-326.
7. Girolami A, Ferrari S, Cosi E, Girolami B, Lombardi AM. Congenital prothrombin defects: they are not only associated with bleeding but also with thrombosis: a new classification is needed. *Hematology* 2018;23:2:105-110.
8. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood* 2019;133:415-424.
9. Menegatti M, Palla R. Clinical and laboratory diagnosis of rare coagulation disorders (RCDs). *Thromb Res* 2020;196:603-08.
10. Shapiro A. The use of prophylaxis in the treatment of rare bleeding disorders. *Thromb Res* 2020;196:590-602.
11. Mansory EM, Bhai P, Stuart A, Laudenschach L, Sadikovic B, Lazo-Langner A. A case of congenital prothrombin deficiency with two concurrent mutations in the prothrombin gene. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5:e12510.
12. Trossaert M, Chamouard V, Biron-Andreani C, Casini A, De Mazancourt P, De Raucourt E, Drillaud N, Frotscher B, Guillet B, Lebreton A, Roussel-Robert V, Rugeri L, Dargaud Y. Management of rare inherited bleeding disorders: Proposals of the French Reference Centre on Haemophilia and Rare Coagulation Disorders. *Eur J Haematol* 2023;110:584-601.

NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ  
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

## FAKTÖR V EKSİKLİĞİ

### III. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ







## FAKTÖR V EKSİKLİĞİ

### Tanım

Faktör V (FV) eksikliği, Owren hastalığı veya parahemofili olarak da bilinen kalıtsal/konjenital veya edinsel olabilen nadir bir kanama bozukluğudur. İlk olarak Dr. Paul Owren tarafından 1947 yılında Norveç'te tanımlanmıştır. Kliniğinde, diğer kanama bozukluklarında olduğu gibi minör mukozal kanamalardan hayatı tehdit eden majör kanamalar dahil olmak üzere her türlü kanama gözlenebilir. Kanamalar genellikle faktör düzeyi ile korelasyon göstermemektedir.

### Sıklık

Kalıtsal/konjenital FV eksikliği oldukça nadir olup sıklığı milyonda 1'dir. Ancak, akraba evliliğinin olduğu toplumlarda diğer toplumlara göre yaklaşık 10 kat daha fazla görülmektedir.

### Genetik/Biyoloji

Kalıtsal FV eksikliği otozomal resesif geçiş göstermektedir. *Faktör 5* genindeki (1q24.2) mutasyon homozigot veya heterozigot geçiş gösterebilir. Şimdiye kadar çoğunluğu missense ve nonsense mutasyonlar olmak üzere 200'e yakın mutasyon tanımlanmıştır. Heterozigot taşıyıcılar asemptomatik iken homozigot veya bileşik heterozigot olanlarda farklı derecelerde kanama görülebilir.

Faktör V, proakselerin veya labil faktör olarak bilinen, pıhtılaşma kaskadında önemli bir role sahip olan non-enzimatik bir proteindir. Faktör V'in %80'i karaciğerde üretilirken kalan %20'si trombosit ve megakaryositlerin alfa granüllerinde sentezlenmektedir.

Faktör V, trombin veya FXa ile aktiflendikten sonra kofaktör olarak protrombinaz kompleksinde yer almaktadır. Bu kompleks ile protrombin trombine dönüşür ve sonrasında faktör XIII'ün katılımı ile fibrinojenden kalıcı pıhtı (fibrin) oluşturulur. Hemostazın sağlanması ile birlikte FV, protein C tarafından inaktif hale dönüşür. Bununla birlikte FV, antikoagülasyonda da önemli rol oynamaktadır. Protein C ile birlikte FVIII'i inhibe ederek protrombinaz aktivitesinin azalmasına ve bunun sonucunda da trombin ve fibrin oluşumunun azalmasına neden olur.



### Sınıflandırma

Hastalık tip 1 (kantitatif-hafif, orta veya ağır faktör seviyesi düşüklüğü) ve tip 2 (kalitatif-faktör seviyesi normal veya hafif düşük olup koagülasyon aktivitesinde düşüklük) olarak sınıflandırılabilir.

Edinsel FV eksikliği, kalıtsal FV eksikliğinden daha az sıklıkta görülmektedir, herhangi bir yaşta belirti verebilmekle birlikte tanı koymak daha güçtür. Antibiyotikler, maligniteler, enfeksiyonlar, karaciğer hastalıkları, otoimmün hastalıklar gibi durumlara sekonder olarak inhibitör gelişmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Kanama semptomlarının nasıl olacağı FV inhibitör seviyesi, PZ, aPTZ ve FV aktivitesi ile ilişkisiz olduğundan kanamanın nasıl seyredeceğini öngörmek mümkün olmamaktadır.

### Klinik

Klinik bulgular tüm kalıtsal faktör eksiklikleri ile benzerlik göstermekte olup hafif kanamalardan hayatı tehdit eden kanamalara kadar geniş bir spektrumda kanama semptomları görülebilir. Sıklıkla epistaksis, menoraji, deri kanamaları, mukozal kanamalar ile post-operatif kanamalar gözlenmektedir. Santral sinir sistemi kanaması ve gastrointestinal sistem kanamalarına daha az sıklıkta rastlanır. Ayrıca, düşük FV seviyelerinde umbilikal kord kanaması, kas ve eklem kanamaları da raporlanmıştır. Faktör V eksikliğinde faktör düzeyi ile kanama fenotipi arasında güçlü bir ilişki bulunmamaktadır. Semptomlar genellikle 6 yaş öncesinde ortaya çıkmakla birlikte hafif olgular erişkin yaşlarda da tanı alabilir.

### Tanı

Kanama bozukluğu şüphesi olduğunda anamnez ve fizik muayene sonrasında sırasıyla pıhtılaşma testleri, inhibitör taraması, faktör ölçümü ve moleküler testler yapılmalıdır. Trombosit kalitatif ve kantitatif bozuklukları da dışlanmalı olmalıdır.

**Pıhtılaşma testleri:** FV koagülasyon kaskadında ortak yolda görev almaktadır. Bu nedenle eksikliğinde hem PZ hem de aPTZ uzaması görülür. Bununla birlikte TZ normaldir. Ortak yolda FV ile birlikte diğer



faktörler (fibrinojen, trombin, FX) de yer aldığından bu yoldaki diğer faktör eksiklikleri dışlanmalıdır. Bununla birlikte karaciğer yetmezliklerinde de faktör üretimi azalacağından PZ ve aPTZ uzamış olacaktır.

**Inhibitör taraması:** PZ ve aPTZ uzamasının faktör eksikliği veya inhibitör varlığına bağlı olup olmadığını ortaya koymak için karışım testi yapılmalıdır. Karışım testinde, normal plazma eklendiğinde PZ ve aPTZ'de düzelme olması faktör eksikliği lehine iken olmaması inhibitör varlığını gösterir. Kesin inhibitör varlığı faktörlere karşı spesifik olarak ortaya konulan Bethesda inhibitör ölçüm yöntemi ile yapılmaktadır.

**Faktör ölçümü:** FV ölçümü düşük saptandığında ek bir faktör eksikliğinin (kombine FV+FVIII, fibrinojen, FX, protrombin gibi) olup olmadığı mutlaka ortaya konulmalıdır.

**Moleküler genetik analiz:** *F5* geni 1q24.2 kromozomunun uzun kolunda bulunur, 25 ekzonu kapsar ve altı alandan (A1, A2, A3, B, C1 ve C2) oluşur. Şimdiye kadar 200'e yakın mutasyon tanımlanmıştır Periferik kandan elde edilen lökositlerdeki DNA'nın ekstrakte edilmesi ile *F5* geni dizilenebilir. Sıklıkla (%61,5) missense mutasyonlar tanımlanmış olup genellikle A2 ve C2 alanındadır. Heterozigot mutasyonlarda FV düzeyi %50 seviyelerinde iken homozigot mutasyonlarda %10-20 civarındadır. Kombine FV ve FVIII eksikliklerinde ise koagülasyon faktörlerinin taşınmasından sorumlu olan MCFD2 ve LMAN1 genlerinde mutasyon görülmektedir.

### Tedavi

Kalıtıl FV eksikliğinin çok nadir görülmesi nedeniyle henüz tedavi için klinik kullanımı onaylanmış bir faktör konsantresi bulunmamaktadır. Ancak, yapılan çalışmalarda klinikte kullanıma geçebilecek olan bir faktör konsantresinin laboratuvar parametrelerini (PZ/aPTZ) düzelttiği gösterilmiştir. Literatürde; intrakraniyal kanama ile prezente olan bir FV eksikliği olgusunda ortotropik karaciğer nakli ile kür sağlandığı bildirilmiştir.

Protrombin kompleks konsantreleri (PCC) ve kriyopresipitat FV içermediğinden günümüzde halen tek tedavi seçeneği TDP'dir



(mümkünse viral inaktivasyon yöntemi uygulanmış). Bazı durumlarda FV içermesi nedeniyle alloimmünizasyon akılda tutularak trombosit süspansiyonu da kullanılabilir. Bununla birlikte çok nadir olsa da TDP kullanımı sonrasında inhibitör gelişen hastalarda ve ağır kanama ile seyreden hastalarda rFVIIa kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Taze donmuş plazma kanadıkça, profilaktik tedavide ve cerrahi girişimlerde kullanılmaktadır. Faktör V yarı ömrü 36 saattir. Kanadıkça tedavi ve profilaksi tedavisinde hedef faktör düzeyi %10'un üzerinde, cerrahi girişimlerde çukur faktör düzeyi %15-25 olarak verilmektedir. Uzun dönem profilaksi gerekliliği genellikle ağır intrakraniyal kanamalar sonrasında olup TDP'nin 20 mL/kg, haftada 2 kez verilmesi önerilmektedir (kanıt düzeyi: 2C). Cerrahi girişimlerden minör cerrahide girişimin tipine göre TDP kullanılmayıp sadece traneksamik asit ile hasta takip edilebilir. Ancak majör cerrahi girişimlerde yara iyileşmesi tamamlanana kadar TDP verilmesi (pre-op 15-25 mL/kg TDP sonrası, 12 saat arayla 10 mL/kg TDP, çukur faktör düzeyi %15-25 olacak şekilde) önerilmektedir. Antitrombotik profilaksi gerekliliği kanama, tromboz riski ve cerrahinin tipine göre belirlenebilir (kanıt düzeyi: 2C).

Düşük FV düzeyi olan kadınlarda postpartum kanama riski yüksektir, bu nedenle TDP replasmanı ile çukur faktör düzeylerinin %15-25'in üzerinde tutulması (en az 3 gün, sezaryen yapıldıysa yara iyileşmesine kadar) önerilir.



**Tablo 1. FV eksikliğinde taze donmuş plazmanın klinik kullanımı [14,23,24]**

	Hedef çukur faktör düzeyleri	Tedavi (TDP)	Tedavi süresi
Kanadıkça tedavi	%10	15-25 mL/kg	Klinik duruma göre karar verilmelidir
Profilaksi	%10	20 mL/kg	Haftada 2 kez
Majör cerrahi	%15-25	Pre-op 15-25 mL/kg Post-op 10 mL/kg, 12 saat arayla	Klinik duruma göre tedavi sürdürülmeli ve ilk 48 saatte pıhtılaşma testlerinin yakın izlemi önemlidir
*Minör cerrahi	%15-20	15-25 mL/kg	1-3 gün

\*Klinik duruma ve cerrahi tipine göre sadece traneksamik asit ile yapılabilir. TDP: Taze donmuş plazma

Sonuç olarak, FV eksikliği oldukça nadir bir kalıtsal kanama bozukluğu olduğundan takip ve tedavisi bu konuda deneyimli merkezler tarafından sürdürülmelidir.

## Kaynaklar

1. Stormorken H. The discovery of factor V: A tricky clotting factor. J Thromb Haemost.2003;1(2):206-213.
2. Owren PA. Parahaemophilia; haemorrhagic diathesis due to absence of a previously unknown clotting factor. Lancet. 1947;1(6449): p. 446-448.
3. Asselta R, Peyvandi F. Factor V deficiency. Semin Thromb Hemost. 2009;35(4):382-389.
4. Stoj KM, Pierro J. Factor V Deficiency, in StatPearls. 2022: Treasure Island (FL).
5. Duga S, Asselta R, Tenchini ML. Coagulation factor V. Int J Biochem Cell Biol. 2004;36(8):1393-1399.
6. Schenone M, Furie BC, Furie B. The blood coagulation cascade. Curr Opin Hematol. 2004;11(4):272-277.
7. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. Blood. 2004;104(5):1243-1252.
8. Lak M, Sharifian R, Peyvandi F, Mannucci PM. Symptoms of inherited factor V deficiency in 35 Iranian patients. Br J Haematol. 1998;103(4):1067-1069.



9. Paraboschi EM, Menegatti M, Peyvandi F, et al. Understanding the impact of aberrant splicing in coagulation factor V deficiency. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):910.
10. Bernal S, Pelaez I, Alias L, et al. High mutational heterogeneity, and new mutations in the human coagulation factor V gene. Future perspectives for factor V deficiency using recombinant and advanced Therapies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9705.
11. Park CH, Park MS, Lee KO, et al. Congenital factor V deficiency from compound heterozygous mutations with a novel variant c.2426del (p.Pro809Hisfs\*2) in the F5 gene: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(5):e18947.
12. Ichinose A, Osaki T, Sourı M. A review of coagulation abnormalities of autoimmune acquired factor V deficiency with a focus on Japan. *Semin Thromb Hemost.* 2022;48(2):206-218.
13. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood.* 2015;125(13):2052-2061.
14. Peyvandi F, Menegatti M, Palla R. Rare bleeding disorders: worldwide efforts for classification, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(6):579-584.
15. Wei Y, He Y, Guo X. Clinical phenotype and genetic analysis of twins with congenital coagulation factor V deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022;44(2):e482-e486.
16. Bulato C, Novembrino C, Boscolo Anzoletti M, et al. "In vitro" correction of the severe factor V deficiency-related coagulopathy by a novel plasma-derived factor V concentrate. *Haemophilia.* 2018; 24(4):648-656.
17. DesPain AW, Kshetrapal A, Kousa YA, et al. Management of intracranial hemorrhage in severe factor V deficiency and definitive treatment with liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2018;22(1).
18. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood.* 2019;133(5):415-424.
19. Kaya Z. Recombinant FVIIa therapy for heavy menstrual bleeding in patients with severe FV deficiency. *Haemophilia.* 2018;24(4):e269-e270.
20. Ardillon L, Lefrançois A, Gravelleau J, et al. Management of bleeding in severe factor V deficiency with a factor V inhibitor. *Vox Sang.* 2014;107(1):97-99.
21. Gonzalez-Boullosa R, Ocampo-Martinez R, Alarcon-Martin MJ, et al. The use of activated recombinant coagulation factor VII during haemarthroses and synovectomy in a patient with congenital severe factor V deficiency. *Haemophilia.* 2005;11(2):167-170.



22. Koc B, Zulfikar B. Inherited rare factor deficiencies: Single-centre experience. Meandros Med Dent J. 2021;22:1-6.
23. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. Blood. 2019;133(5):415-24.
24. Trossaert M, Chamouard V, Biron-Andreani C, Casini A, De Mazancourt P, De Raucourt E, et al. Management of rare inherited bleeding disorders: Proposals of the French Reference Centre on Haemophilia and Rare Coagulation Disorders. Eur J Haematol. 2023;110(6):584-601.

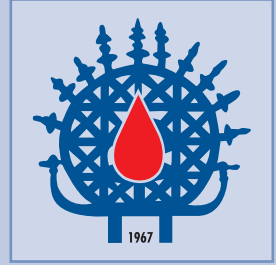


NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ  
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

# FAKTÖR V ve VIII'İN BİRLİKTE EKSİKLİĞİ

## IV. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ







## FAKTÖR V ve VIII'İN BİRLİKTE EKSIKLİĞİ

### Tanım

Doğumsal faktör (F) V ve FVIII'in birlikte eksikliği, ilk kez 1954 yılında Oeri tarafından tanımlanmış, nadir bir faktör eksikliğidir.

### Sıklık

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

### Genetik/Biyoloji

FV ve FVIII'in birlikte eksikliği otozomal resesif geçişli bir kanama bozukluğudur. Faktör V ve VIII'in ayrı ayrı eksikliklerinden tamamen farklı bir durumdur. *FV* ve *FVIII* genlerindeki iki ayrı bozukluğun beraberliği sonucunda değil, tek bir gendeki bozukluk nedeni ile oluştuğu gösterilmiştir. On sekizinci kromozomun uzun kolunda yerleşmiş olan bu gen, ERGIC-53 adlı 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'ün fonksiyon bozukluğu sonucunda bu faktörlerin hücre içinden geçişi ve dolaşıma verilmesi bozulmaktadır, 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 eğilimi vardır, ancak cerrahi ve travma sonrası ağır kanamalar görülebilir. Kolay morarma, burun kanaması ve diş eti kanaması seyrek değildir. Cerrahi, diş çekimi ve travma sonrası kanamalar ve kadınlarda menoreji 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 umbilikal kanama öyküsü alınabilir. 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 1/2-2/3'ünde tanımlanmıştır.

### Tanı

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 düzeyleri ile kanama ağırlığı arasında korelasyon bulunmamaktadır. 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 benzer olduğu için bu dönemde de erken tanı mümkündür.

Ayırıcı tanı temel olarak genetik geçiş ve kanamaların tipine göre yapılır. Hemofili A, X'e bağlı geçiş gösteren, erkekleri etkileyen, kadınların genellikle taşıyıcı olduğu bir durum iken, FV ve FVIII'in birlikte eksikliği hem erkek hem de kadınları etkileyen ve otozomal resesif kalıtımla geçen bir bozukluktur. FV eksikliğinin Tip 1 von Willebrand hastalığı ile birlikteliği hastalığın ayırıcı tanısında yer almalıdır. Yine nadir bir olasılık da olsa FV eksikliği ve hafif hemofili A'nın bir arada olması da akılda bulundurulmalıdır.

### Genetik Tanı

Faktör V ve VIII'in birlikte eksikliği; FV ve FVIII'in endoplazmik retikulumdan Golgi cisimciğine transportunda görevli kompleks oluşturan proteinleri kodlayan *LMAN1* (lectin, mannose-binding protein 1; ERGIC-53) ve *MCFD2* (multiple coagulation factor deficiency protein 2) genindeki iki ayrı mutasyon sonucunda oluşur. Klinik olarak bir farklılık





olmamakla birlikte, MCFD2 mutasyonlarında FV ve FVIII düzeyleri LMAN1 mutasyonlarına göre daha düşük saptanmaktadır. Mutasyon analizi spesifik laboratuvarlarda yapılmaktadır, ancak genetik tanı klinik yaklaşım için şart değildir.

### **Prenatal Tanı**

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

### **Tedavi**

Kanamaların hafif-orta şiddette olması nedeniyle, 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 düzenlenir, plazma yarı ömürlerinin de dikkate alınması gerekir. FV'in yarı ömrü 16-36 saat, FVIII'in yarı ömrü 8-12 saat kadardır. Kriyopresipitat ve protrombin kompleks konsantrelerinde bulunmadığı ve FV içeren spesifik bir konsantrite de olmadığı için FV yerine koyma tedavisi sadece taze donmuş plazma (mümkünse viral inaktivasyon yöntemi uygulanmış) ile yapılabilir (15-25 mL/kg). FVIII yerine koyma tedavisi ise taze donmuş plazma, plazma kaynaklı ya da rekombinant FVIII konsantrisi (20-40 IU/kg) ile yapılabilir (12). Kanama ve cerrahi işlemlerde TDP (FV için) ve FVIII replasman tedavileri birlikte yapılır, tedavi süresi ve sıklığı kanama ve cerrahinin tipine ve faktör düzeylerine göre düzenlenmelidir.

#### **A) FVIII yerine koyma tedavisi**

Önerilen tedavi dozları ile ilgili deneyim kısıtlı olmakla beraber Peyvandi ve ark.'nın bir derlemesinde öneri olarak aşağıda verilen dozlar verilmiştir.

Hafif kanama ataklarının tedavisinde FVIII düzeyi en az %30-50'ye, ağır kanamalarda ise %50-70'e çıkarılmalıdır. Hafif kanamalarda desmopressin intranasal veya 0,3 mikrogram/kg subkütan olarak kullanılabilir. Ancak her hastada ilk tanıda desmopressin testi ile etkinliği denenmelidir. Ağır kanamalarda plazma kaynaklı ya da rekombinant FVIII konsantreleri kullanılır. Traneksamik asit uygulaması hafif kanama



veya minör/majör cerrahilerde tedaviye eklenebilir. Cerrahi işlemlerden önce, FVIII düzeyi %50'nin üzerinde olacak şekilde işlemden 30 dakika önce ve takiben her 12 saatte bir FVIII uygulanmalıdır. Taze donmuş plazma ve FVIII ile durdurulamayan kanamalarda, endikasyon dışı olarak rFVIIa kullanılabilir ancak, bu hasta grubunda kullanımının güvenliliği net değildir.

### **B) FV yerine koyma tedavisi**

Klinik kanama, günümüzde Faktör V'in tek kaynağı olan taze donmuş plazma ile kontrol edilir. Menegatti ve Peyvandi'nin 2019'da Blood'da yayınlamış oldukları ve Avrupa Nadir Kanama Hastalıkları Ağı Çalışması'nın sonuçlarını esas alan derlemelerinde; kanama ve profilaksi için önerilen hedef çukur FV düzeyi %10, FVIII için %40 olarak belirlenmiştir. Ağır FV eksikliği olan hastalarda hemostaz 15-20 mL/kg yükleme dozunu takiben her 12 saatte bir takip eden 10 mL/kg/dozlar ile sağlanabilir (11). Cerrahi tedaviler için FV düzeyinin >%20, FVIII düzeyinin ise >%50 tutulması önerilmektedir. Faktör V donmuş plazmada diğer faktörlere göre daha labil olduğu için 1-2 aydan daha kısa süre beklemiş taze donmuş plazma kullanılmalıdır. TDP hemostazı sağlamada yeterli olmazsa ek olarak trombosit transfüzyonu da (platelet faktör V'den faydalanmak için) düşünülebilir.

### **C) Tedavi komplikasyonları**

FV ve VIII'in birlikte eksikliği olan hastalarda taze donmuş 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, oral kontraseptifler, levonorgestrelli rahim içi araç, faktör yerine koyma tedavisi ile endometriyal 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 olmaz iken, FVIII düzeyleri yükselir. Bu nedenle doğum sırasında ve sonrasında ortaya çıkacak bir kanamanın FV düzeyiyle ilişkili olacağı düşünülebilir., gebeliğin üçüncü trimesterinde FV ve FVIII düzeylerine bakılması önerilir. Bu gebelerin hemofili konusunda deneyimi olan bir hematoloji kliniği ve kadın hastalıkları ve doğum kliniği ile birlikte takibi gerekir. Üçüncü trimesterde FV ve FVIII düzeyleri belirlenerek doğum planı yapılmalıdır. İngiltere Hemofili Merkezi Doktorları Organizasyonu'nun 2014 Kılavuzu'na göre sezaryen ile doğum öncesinde FV aktivitesinin %20-40 olmasının sağlanması ve sonrasındaki 3 gün boyunca da en az %20 düzeyinde tutulacak şekilde 12 saatlik aralıklarla TDP verilmesi önerilmektedir. Menegatti ve Peyvandi'nin [11] 2019 yılındaki derlemesinde de yine doğum döneminde FVIII düzeyinin %50'nin; FV düzeyinin ise %15'in üzerinde tutulması önerilmektedir. Eğer doğum sezaryen ile gerçekleşmişse, FV düzeyi %15'in 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. Literatürde 2 yaşında bir bebekte spontan sefal hematoma bildirilmiştir, ancak intrakraniyal kanama nadirdir ve profilaktik FVIII veya taze donmuş plazma uygulanması önerilmemektedir.

### **C) Profilaksi**

Çok nadir olarak, ağır faktör eksikliği ve tekrarlayan spontan kanaması olan hastalara önerilir [12].



## Kaynaklar

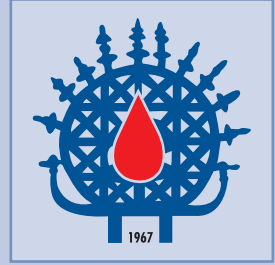
1. Spreafico M, Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia* 2008;14:1201-1208.
2. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, Collins PW, Kitchen S, Dolan G, Mumford AD. The rare coagulation disorders-review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004;10:593-628.
3. Bauer KA. Rare hereditary coagulation factor abnormalities. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2009;1527.
4. Fişgin T, Balkan C, Celkan T, Kılınc Y, Türker M, Timur C, Gürsel T, Kürekçi E, Duru F, Küpesiz A, Olcay L, Yılmaz S, Ozgen U, Ünüvar A, Oren H, Kavaklı K. Rare coagulation disorders: A retrospective analysis of 156 patients in Turkey. *Türk J Hematol* 2012;29:48-54.
5. Torun D, Yılmaz E, Atay A, Kurekci E, Akar N. Two new mutations at ERGIC-53 gene in a Turkish family. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:248-250.
6. Zheng C, Zhang B. Combined deficiency of coagulation factors V and VIII: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:613-620.
7. Mansouritorghabeh H, Shirdel A. Desmopressin acetate as a haemostatic elevator in individuals with combined deficiency of factors V and VIII: a clinical trial. *J Thromb Haemost* 2016;14:336-339.
8. Abdullah WZ, Ismail R, Nasir A, Mohamad N, Hassan R. Developmental haemostasis for factor V and factor VIII levels in neonates: a case report of spontaneous cephal haematoma. *Fetal Pediatr Pathol* 2013;32:77-81.
9. Viswabandya A, Baidya S, Nair SC, Lakshmi KM, Mathews V, George B, Chandy M, Srivastava A. Clinical manifestations of combined factor V and VIII deficiency: a series of 37 cases from a single center in India. *Am J Hematol* 2010;85:538-539.
10. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdhary P, Grainger J, Mainwaring J, Mathias M, O'Connell N; BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014;167:304-326.
11. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood* 2019;133:415-424.
12. Trossaert M, Chamouard V, Biron-Andreani C, Casini A, De Mazancourt P, De Raucourt E, Drillaud N, Frotscher B, Guillet B, Lebreton A, Roussel-Robert V, Rugeri L, Dargaud Y. Management of rare inherited bleeding disorders: Proposals of the French Reference Centre on Haemophilia and Rare Coagulation Disorders. *Eur J Haematol* 2023;110:584-601.

NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ  
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

## FVII EKSİKLİĞİ

V.  
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ







## FVII EKSIKLİĞİ

### Tanım

Faktör VII (FVII) 13. kromozom üzerindeki *F7* geni tarafından kodlanan, karaciğerde sentezlenen, glikoprotein özellikte, K vitaminine bağımlı bir pıhtılaşma faktörü olup vasküler hasar sonucu açığa çıkan doku faktörü ile aktiflenerek sekonder hemostazda önemli rol oynamaktadır.

### Sıklık

FVII eksikliği, nadir kalıtsal pıhtılaşma bozuklukları arasında en yaygın olanıdır ve insidansı homozigotlar için 1:300.000-500.000 iken heterozigotlar için 1:350'dir.

### Genetik/Biyoloji

Otozomal resesif bir hastalık olmasına rağmen kalıtımın yanı sıra çevresel faktörler, yaş, diabetes mellitus, obezite, yağlı beslenme alışkanlığı, yüksek plazma trigliserid ve kolesterol düzeyleri de FVII düzeyini etkileyebilmektedir.

FVII genetiği ile ilgili veriler çok kısıtlı sayıdadır, 50 FVII eksikliği tanısı ile izlenen hastanın incelendiği bir çalışmada, hastaların %38'inde *p.His408Gln* gen mutasyonu saptanmıştır. Yine 30 hastanın genetiğinin incelendiği bir başka çalışmada; hastaların 17'si homozigot, 10'u bileşik heterozigot ve 3'ü heterozigot iken toplamda 12 genetik varyant izole edilmiştir. Bunlar bir promotor varyant c.-30A>C; yedi missense mutasyon (c.215C>G, c.244T>C, c.253G>C, c.904G>A, c.961C>T, c.1109G>T, c.1211G>A), iki delesyon (c.21delG, c.868\_870delATC), bir nonsense c.634C>T ve splice-site varyant c.316+1G>A idi. Tekrarlayan varyantlardan c.1109G>T 17 hastada (12'si homozigot), c.215C>G ise 8 hastada saptandı. Aynı çalışmada bu genetik değişikliklerin klinik ile korele olmadığı da bildirildi.

### Sınıflandırma

Düzyen-kanama fenotipi arasındaki bu belirsiz ilişki, FVII eksikliğinde sınıflama yapılmasını oldukça zorlaştırır. EN-RBD'den elde edilen verilerle International Society on Thrombosis and Hemostasis -



Scientific Standardization Committee (ISTH-SSC) tarafından düzenlenen en son sınıflamada FVII düzeyi  $<10\%$  olan hastalar ağır,  $10-20\%$  arasında olanlar orta,  $20-50\%$  arasında olanlar ise hafif FVII eksikliği olarak tanımlanmıştır.

### Klinik

FVII düzeyi  $<30\%$  olmadıkça genellikle klinik kanama görülmemektedir. Hemofilinin aksine kanamanın şiddeti ve sıklığı FVII düzeyi ile orantılı değilse de ağır eksikliklerde ciddi kanamaların daha sık görüldüğü de bir gerçektir. Bazen bir heterozigot şiddetli kanama fenotipi sergilerken homozigot veya bileşik heterozigotluk asemptomatik olabilir. Bazen aynı homozigot mutasyonlar bile farklı kanama fenotiplerine sahip olabilirler. Kanamalar sıklıkla mukokutanöz kanamalar (epistaksis, menoraji vs.) şeklinde olduğundan üreme çağındaki kadınlarda daha sık görülmesi şaşırtıcı değildir. Ancak bunun yanında kas-iskelet sistemi, gastrointestinal sistem kanamaları ve intrakraniyal kanama gibi hayatı tehdit eden kanamalar da görülebilmektedir. IRF7 (International Registry of Factor VII Deficiency) ve STER (Seven Treatment Evaluation Registry) verilerine göre ise FVII düzeyi  $>10\%$  olduğunda ciddi kanamalar,  $>20\%$  olduğunda spontan kanamaların oldukça nadir olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, STER verilerine göre FVII düzeyi  $5\%$ 'in altında olan hastaların  $26\%$ 'sında santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem kanaması gibi ciddi kanamalar ile hemofilide görülmesi beklenen eklem kanamaları ve bununla ilişkili artropatilerin görüldüğü de bildirilmiştir. Yine FVII düzeyi  $<1\%$  olan hastaların  $90\%$ 'ında ciddi kanamalar görülmüştür.

Nadir pıhtılaşma bozuklukları içinde trombotik fenotipin en sık görüldüğü hastalıklar FXI eksikliği, afibrinojenemi/disfibrinojenemi ve FVII eksikliğidir. Ağır eksiklik bile olsa FVII eksikliği olan hastaların  $3-4\%$ 'ünde tromboz görülebilmektedir. Bu hastalardaki trombofiliye genellikle başka predispoze faktörler de eşlik eder. En sık eşlik eden durumlar intravenöz kateter varlığı, pıhtılaşma faktörü konsantreleri ve bypass edici ajanların kullanımı ile kalıtsal veya edinsel başka prokoagülan durumların varlığıdır. Bir çalışmada Arg294Val ve Arg304Gln mutasyonları saptanan FVII eksikliği tanılı hastalarda klinik





seyrin daha hafif olduğu, ancak bu hastalarda tromboz sıklığında artış olduğu bildirilmiştir.

### Tanı

En önemli tanısal laboratuvar bulguları; uzamış protrombin zamanı, yüksek "international normalized ratio (INR)", düşük FVII aktivite düzeyi, normal aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ve karışım testi ile PZ ve /veya INR'nin düzelmesi olarak sayılabilir. FVII düzeyi, hasta plazmasının PZ reaktifleri (tromboplastin ve kalsiyum) ile muamele edilmesi ile tek aşamalı olarak ölçülerek elde edilen FVII koagülan aktivitesi (FVII:C) olarak ifade edilir. Literatürde genellikle FVII düzeyi <%70 olduğunda FVII eksikliğinden bahsedilir, ancak FVII eksikliği tanısı için sınır değer konusunda kesin bir görüş birliği yoktur.

FVII eksikliği nadiren başka pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği ile birlikte seyredebilir. FX, FII, FIX eksikliklerinin de eşlik ettiği kombine faktör eksikliğinin yanı sıra sadece FX ile birlikte eksikliği de görülebilmektedir. *F7* ve *F10* geni; 13. kromozomun uzun kolunda loküle olduğundan 13q delesyonu olanlarda FVII ve FX kombine eksikliğini gösteren olgu bildirimleri bulunmaktadır.

### Tedavi ve Profilaksi

Tedavide rekombinant aktive FVII (rFVIIa) en sık kullanılan replasman ürünü olup taze donmuş plazma, plazma kaynaklı FVII konsantresi (ülkemizde bulunmamaktadır) ve protrombin kompleks konsantreleri diğer tedavi seçenekleridir. Tedavi doz ve aralıklarına literatürdeki olgu serilerinden ve kayıt sistemlerinden elde edilen bilgiler doğrultusunda, hastanın kanama ciddiyetine ve kanama öyküsüne göre karar verilmekte olup hemofilide olduğu gibi standart tedavi doz ve sıklığı söz konusu değildir.

FVII eksikliğinde cerrahi için eşik değer halen bilinmemektedir. Majör kanama ve travma ile yüksek kanama riski olan cerrahi için hedef FVII düzeyi >%20 olup önerilen rFVIIa dozu 15-30 µg/kg/doz olarak ilk 24 saatte 4-6 saatte bir, daha sonra 8-12 saatte bir olacak şekilde önerilmektedir. STER verilerine göre; majör cerrahi için ilk 24 saatte



minimum 13,3 µg/kg/doz (medyan 18 µg/kg/doz) rFVIIa'nın en az 3 kez verilmesi ve medyan replasman tedavi gün sayısının 3,5 gün olması önerilir.

Kadınlarda obstetrik ve jinekolojik cerrahiler için ise ilk doz minimum 22 µg/kg olmalı ve ilk 24 saate en az 2 doz (minimum 45 µg/kg/gün) uygulama yapılmalıdır. FVII %3'ün altında olan hastalarda majör kanama öyküsü varsa doz sıklığı ve uygulama gün sayısı daha fazla olmalıdır. Cerrahilerin %95'inde perioperatif dönemde 20 µg/kg ile etkili bir hemostaz sağlandığı gösterilmiştir. Majör cerrahiler/kanamalar için tedavi süresi, yara iyileşmesi tamamlanana kadar, minör cerrahi/kanamalar için ise 2-3 gündür. Devamlı rFVIIa infüzyonu da güvenli bir seçenek olabilir.

Minör cerrahiye gidecek olan asemptomatik hastalar için rFVIIa replasmanına genellikle gerek yoktur. Hasta tesadüfen tanı almış ise tedavi seçiminde (rFVII replasmanı, traneksamik asit ya da yakın kanama takibi vs.) hastanın kendisinde veya ailesinde kanama öyküsü varlığına, FVII düzeyine ve uygulanacak işlemin kanama riskine göre karar verilmesi önerilir.

Ağır menstrüel kanamaların çoğu traneksamik aside ve hormon tedavilerine iyi yanıt verir. Bu hastalarda varsa demir eksikliği anemisinin tedavisi de unutulmamalıdır.

MSS kanamaları, gastrointestinal kanamalar, hemartroz, menoraji gibi ciddi veya sık tekrarlayan epistaksis ya da diğer rekürren kanamalarda uzun dönem profilaksi düşünülmelidir. Önerilen profilaksi dozu rFVIIa için ortalama 30 µg/kg/doz, haftada 3 gündür. Ağır menstrüel kanaması olanlarda menstrüasyonun ilk 1-2 gününde rFVIIa uygulamasının menstrüasyon ilişkili kan kayıplarını %80 azalttığı gösterilmiştir. Ailede ciddi FVII eksikliği olan ve kendisinde F7 geninde null mutasyonu olan ve/veya FVII düzeyi <%1 olan yenidoğanlara primer profilaksi önerilir.

Sağlıklı bir gebelik döneminde gebelik ilerledikçe FVII düzeyi normal popülasyona göre 4 kata kadar artar. Heterozigot FVII eksikliklerinde



gebelik ilerledikçe özellikle 3. trimesterde FVII seviyesi hafif-orta eksiklik seviyesine kadar yükselebilir. Bu hastalar için kanama riskinin en yüksek olduğu dönem FVII düzeyinin en düşük olduğu ilk trimester olacaktır. Homozigotlarda ise bu artış gözlenmez.

Genel olarak FVII eksikliği olan gebelerde gebelik boyunca kanama görülebilir ise de en sık kanama peri-partum ve post-partum dönemde olmaktadır. FVII eksikliği düşük ya da ablasyo plasenta riskini artırmaz. Ancak erken gebelikte düşüklere bağlı kanama miktarında artış görülebilir. Ciddi FVII eksikliği olanlarda gebelik sırasında retroplasental hematoma ya da vajinal kanama gibi antepartum kanamalar olabilir. Bu gibi durumlarda gebelik boyunca profilaksi düşünülmelidir. Peripartum profilaksi de hastanın kanama geçmişi ve FVII düzeyine göre planlanmalıdır. Kanama öyküsü ve FVII düzeyi <%20 olan gebeler post-partum hemoraji açısından yüksek risklidir, bu nedenle profilaksi önerilmektedir. Son 10 yılda bununla ilgili az sayıda olgu raporlarında rFVIIa'yı 20-30 µg/kg/doz olarak haftada 3 kez uygulamanın kanamayı önlediği gösterilmiştir. Vajinal doğumlar için ilk doz servikal açılmanın tamamlandığı ya da doğumun başladığı sırada yapılmalıdır. Elektif sezeryanlarda ise cerrahiden 30-60 dakika önce yapılması önerilmektedir. Gebelikte FVII klirensi daha hızlı olacağından doz aralıkları da daha sık olabilir.

FVII eksikliğinde inhibitör gelişimi oldukça nadirdir. Literatürde üç çalışmada inhibitör gelişme insidansı %2,6-8,8 arasında bulunmuştur. Bir çalışmada literatürdeki inhibitörlü FVII eksikliği olan 27 hastadan birinde spontan regresyon görülmüş, diğerlerinde epizodik ya da profilaktik olarak rFVIIa, aktive protrombin kompleks konsantresi, plazma kaynaklı FVII kullanımının yanı sıra steroid, azotiopürin tedavileri kullanılmıştır. Bu hastaların kanamaları inhibitöre rağmen daha yüksek dozlarda rFVIIa kullanımı ile genellikle kontrol altına alınabilmiştir.

Sonuç olarak; FVII eksikliği demografik özelliklerin, laboratuvar değerlerinin, fenotip-genotip korelasyonunun tam olarak ortaya konulmadığı, üzerinde halen çalışılması gereken faktör eksikliklerinden biridir.



## Kaynaklar

1. Robinson KS. An overview of inherited factor VII deficiency. *Transfus Apher Sci* 2019;58:569-571.
2. Akdeniz A, Ünüvar A, Ar MC, Pekpak E, Akyay A, Mehtap Ö, Karadağ FK, Acıpayam C, Doğan A, Ekinci Ö, Köker SA, Albayrak C, Demirci U, Güney T, Kurt M, Karaman S, Kimyon ÖŞ, Albayrak S, Öncül Y, Ünal S, Şahin F, Tuna R, Zulfikar B, Apak BB, Ümit EG, Demir AM. Results of multicenter registry for patients with inherited factor VII deficiency in Turkey. *Scand J Clin Lab Invest* 2022;82:28-36.
3. Mariani G, Dolce A, Batorova A, Auerswald G, Schved JF, Siragusa S, Napolitano M, Knudsen JB, Ingerslev J; STER and the International Factor VII Deficiency Study Groups. Recombinant, activated factor VII for surgery in factor VII deficiency: a prospective evaluation - the surgical STER. *Br J Haematol* 2011;152:340-346.
4. Mariani G, Napolitano M, Dolce A, Pérez Garrido R, Batorova A, Karimi M, Platokouki H, Auerswald G, Bertrand AM, Di Minno G, Schved JF, Bjerre J, Ingerslev J, Sørensen B, Ruiz-Saez A; Seven Treatment Evaluation Registry; International Factor VII Deficiency Study Group. Replacement therapy for bleeding episodes in factor VII deficiency. A prospective evaluation. *Thromb Haemost* 2013;109:238-247.
5. Di Minno MND, Napolitano M, Dolce A, Mariani G; STER Study Group. Role of clinical and laboratory parameters for treatment choice in patients with inherited FVII deficiency undergoing surgical procedures: evidence from the STER registry. *Br J Haematol* 2018;180:563-570.
6. Ramezanzpour N, Zaker F, Biswas A, Dorgalaleh A. Inhibitor in Congenital Factor VII Deficiency; a Rare but Serious Therapeutic Challenge-A Systematic Literature Review. *J Clin Med* 2021;10:211.
7. Jain S, Donkin J, Frey MJ, Peltier S, Gunawardena S, Cooper DL. Phenotypical variability in congenital FVII deficiency follows the ISTH-SSC severity classification guidelines: a review with illustrative examples from the clinic. *J Blood Med* 2018;9:211-218.
8. Sharma R, Jamwal M, Senee HK, Singh N, Kumar N, Hans C, Kler A, Bansal D, Trehan A, Malhotra P, Ahluwalia J, Das R. Molecular spectrum of inherited FVII deficiency in North India revealed a recurrent variant with a founder effect. *Haemophilia* 2023;29:591-599.
9. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood* 2019;133:415-424.



10. Lou C, Jiang J, Chen W, Zhang Z, Xu G, Liu Y, Dai J, Ding Q, Wang X, Wei H, Wu Y, Xu Q, Wu W. Structural and functional characterization of novel F7 mutations identified in Chinese factor VII-deficient patients. *Br J Haematol* 2023;623-635.
11. Mishima K, Shiraishi M, Umeda H. Bilateral cleft lip and palate accompanied by 13q-syndrome with deficiencies of FVII and FX: A case report. *J Clin Pediatr Dent* 2019;43:288-291.
12. Ruiz-Saez A. Occurrence of thrombosis in rare bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(6):684-692.
13. Trossaert M, Chamouard V, Biron-Andreani C, Casini A, De Mazancourt P, De Raucourt E, Drillaud N, Frotscher B, Guillet B, Lebreton A, Roussel-Robert V, Rugeri L, Dargaud Y. Management of rare inherited bleeding disorders: Proposals of the French Reference Centre on Haemophilia and Rare Coagulation Disorders. *Eur J Haematol* 2023;110:584-601.

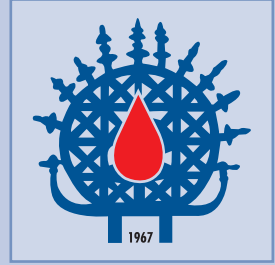


NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ  
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

# FAKTÖR X EKSİKLİĞİ

## VI. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ









## FAKTÖR X EKSİKLİĞİ

### Tanım

Faktör X (FX) eksikliği konjenital veya kazanılmış olarak ortaya çıkabilen, nadir rastlanan pıhtılaşma faktörü eksikliklerindedir. Pıhtılaşma sürecinde ortak yolun ilk serin proteazı olan FX'un ağır eksikliği yaşamı tehdit eden kanamalara yol açabilir. 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. Bugünkü resmi terminolojik ismini ise 1962 yılında almıştır.

### Sıklık

Genel toplumdaki sıklığı yaklaşık olarak 1:10<sup>6</sup> olmakla birlikte akraba evliliklerinin sık olduğu topluluklarda 8-10 kat daha fazla görülebilmektedir. Dünya Hemofili Federasyonu ve Nadir Kanama Bozuklukları Veri Tabanı 2020 verilerine göre dünyadaki tüm nadir kanama bozukluğu olan hastaların (yaklaşık 63.500 hasta) 2300'ünü FX eksikliği olan hastalar oluşturmaktadır.

### Genetik/Biyoloji

Konjenital ciddi homozigot FX eksikliği, otozomal resesif olarak kalıtılan hemorajik bir hastalıktır, 13. kromozom üzerinde yer alan, 8 ekzon içeren 27 kb büyüklüğündeki *F10* geni ile kodlanır. Gen yapısı ve organizasyonu protrombin dışındaki diğer K vitaminine bağımlı proteinler ile homoloji gösterir. İnsan Gen Mutasyon Veri Tabanı'na (HGMD) göre (11 Ağustos 2019 itibarıyla) dünya genelinde 167 farklı genetik mutasyon rapor edilmiştir. Mutasyonların çoğu tek baz değişikliği ile missense ve non-sense (tüm mutasyonların %78'i) mutasyonlardır. FX 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.



## Tanı ve Sınıflandırma

Eş zamanlı olarak uzamış PZ ve aPTZ saptanır. FX eksikliği tanısı FX pıhtılaşma aktivitesinin (FX:C) ölçümü ile konulur. Ayrıca kromojenik çalışma ve plazma FX antijen (FX:Ag) düzeylerinin immünojenik çalışmalarla ölçülmesi, gereğinde istenebilecek diğer laboratuvar testleridir.

FX eksikliğinin sınıflaması hem immünojenik hem de fonksiyonel çalışmaların sonuçlarına göre yapılır. FX:C ve FX:Ag'de 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 salınımı 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 oluşum testi ve fibrin polimerizasyonu gibi diğer incelemelerin de kullanılması gerekebilir.

## 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, heterozigot anne 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 yüksek olduğu, düşük sosyo-ekonomik düzeyi olan ülkelerde belli bir coğrafi bölgedeki tekrarlayan mutasyonların taranması önerilmektedir. İlk genetik taramada özellikle aynı coğrafi bölgeden gelen ailelerde sık görülen FX mutasyonları incelenmelidir.



## Klinik

FX eksikliğinde kanamaya yatkınlık değişkindir. Nadir kanama bozukluğu olan hastalar arasında kliniği en kötü seyredenler, ağır FX eksikliği olanlardır. Kanama ile faktör düzeyi arasında ise paralel bir ilişki vardır. Genel olarak FX aktivitesi %1'in altında olan hastalar ağır eksiklik olarak kabul edilirken son yıllarda Avrupa Nadir Kanama Hastalıkları Ağır'nın (EN-RBD) önerdiği sınıflamada FX aktivitesi <%10 olan hastalar ağır, %10-40 arasında olan hastalar orta FX eksikliği olarak sınıflandırılmıştır. Ağır hastalar çoğu kez umbilikal kanama ya da santral sinir sistemi kanaması ile hayatın erken dönemlerinde tanı almakla birlikte, kanama bulguları her yaşta ortaya çıkabilir. Hafif, orta ya da ağır FX eksikliğinde en sık rastlanan 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 da görülebilir. Bazı hastalar rutin tarama ya da aile taraması sırasında tesadüfen tanı alabilirler. Koruyucu yerine koyma tedavisi uygulanmayan heterozigot bireylerin 1/3'ünde diş çekimi, cerrahi veya doğum sonrasında tedavi gerektiren kanamalar görülebilir.

Vücutun 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. Ayrıca FX'un amiloid materyaline adsorbsiyonu amiloidozda kazanılmış FX eksikliği gelişmesine neden olabilir. Amiloidoza sekonder kazanılmış FX eksikliğinde terapötik FX infüzyonları genellikle etkisiz kalmaktadır. Bu nedenle primer hastalık tedavisi önerilmektedir.



## Tedavi

FX eksikliğinin yönetimi; kanıta dayalı kılavuzların yokluğu nedeniyle zorlaşmaktadır. FX eksikliği olan hastaların tedavisinde güncel olarak kullanılan plazma kaynaklı FX konsantresi (pFX) 2015 yılında FDA tarafından ABD'de ve 2016'da EMA tarafından bazı Avrupa ülkelerinde onaylanmıştır, ancak ülkemizde henüz kullanıma girmemiştir. Faktör X eksikliği olan hastaların tedavisinde ülkemizde kullanılabilen ürünler; taze donmuş plazma (TDP), FX içeren protrombin kompleks konsantreleridir (PCC).

Doğumsal FX eksikliği olan hastaların kanama tedavisinde eğer FX içeren PCC'ye ulaşamaz ise TDP (mümkünse viral inaktivasyon yöntemi uygulanmış) kullanılabilir. FX'un biyolojik yarı ömrü yaklaşık 40 saattir. Peyvandi ve ark.'nın [10] 2021'de yaptıkları bir derlemede hafif kanamalarda 15-20 mL/kg'ı takiben her 12-24 saatte bir 3-6 mL/kg/doz TDP uygulaması ile çukur faktör düzeyi olarak 10-20 IU/dL hedef olarak önerilmiştir. FX düzeyinin 20-30 IU/dL düzeyine gelmesi genellikle kanamanın kontrol altına alınmasını sağlar. Bu düzeyler hemartroz, yumuşak doku kanamaları için yeterli olmakla birlikte ciddi kanama ve majör cerrahide daha yüksek miktarlara ihtiyaç duyulur. TDP özellikle alerjik reaksiyonlar, transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı ve kardiyak hastalığı olan çocuk ve yaşlılarda volüm yükü ve viral bulaş gibi komplikasyonlara neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Bir diğer tedavi seçeneği ise FX içeren PCC'dir. Aktive PCC de kullanılabilir, ancak yüksek FII, FVII ve FIX içerikleri ve preparatlardaki FX düzeylerinin farklılık göstermesi nedeniyle sık infüzyon ya da düzenli olarak koruyucu tedavi uygulanan hastalarda tromboemboli riski anlamlı artmaktadır, genellikle önerilmemektedir. Bu sorunun üstesinden gelmek amacıyla iyi tanımlanmış miktarda FX ve FIX içeren yeni konsantreler de geliştirilmiştir. Elektif bir cerrahi girişim öncesinde PCC içerisindeki FX içeriklerinin incelenmesi gerekir. PCC'ler FIX eksikliği için geliştirilmiş olup kılavuzlarda dozlama sıklıkla FIX konsantrasyonu üzerinden hesaplanır. Sıklıkla önerilen doz 20-30 IU/kg'dır. Kanamanın ağırlığına göre daha yüksek dozlara çıkılabileceği bildirilmektedir. İlk doz



sonrası, hedef faktör düzeyi %20'nin üzerinde olacak şekilde günlük ya da gün aşırı replasman gerekebilir. TDP gibi PCC kullanımında da FX'a karşı antikor gelişimi bildirilmemiştir.

Plazma kaynaklı FX (pFX) Avrupa ve Amerika'da kanama, koruma tedavisinde ve perioperatif dönemde rutin olarak kullanılmaktadır, yarı ömrü 29,4 saattir. Erişkinlerde kanama tedavisinde doz önerisi 25 IU/kg/gün olup gereğinde 24 saatte bir doz tekrarı önerilmektedir. Majör kanama veya cerrahide daha yüksek dozlama (maks: 60 IU/kg) gerekebilir.

### **Profilaktik 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. Öneriler çoğunlukla olgu serilerine dayanmaktadır, doz ve hedef çukur değer için net bir öneri yoktur. Ciddi FX eksikliği ve eklem kanamaları olan bir grupta 30 IU/kg dozda PCC'nin haftada iki gün uygulamada eklem kanamalarını önlediği bildirilmiştir. PCC ile profilaksiste hedef çukur değer erişkinlerde %10'un, çocuklarda %20'nin üzerinde olacak şekilde haftada 1-3 kez ve 18-50,8 IU/kg/doz aralığında uygulanmaktadır. Ülkemizde henüz bulunmamakla birlikte pFX konsantrisinin >12 yaşta haftada iki kez 25 IU/kg/doz, <12 yaşta 40 IU/kg dozda, hedef çukur değer %5'in üzerinde tutulacak şekilde profilaksiste kullanımı önerilmiştir. Dört yıllık takip süresinde tromboembolik olay, inhibitör gelişimi veya ciddi yan etki bildirilmemiştir.

### **Özel Durumlar: Gebelik, Doğum ve Menoraji**

FX eksikliği olan kadınların %50'sinden fazlasında menoraji görülür. FXIII eksikliği ve afibrinojenemisi 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 (endometriyal ablasyon



ve histerektomi) seçenekleri mevcuttur. FX eksikliği olan hastalarda herhangi bir cerrahi girişim sırasında kanama riski artmış olduğundan hemostatik parametreler yakın takip edilmelidir. Özellikle, traneksamik asit her 8 saatte bir (pratik olarak erişkinde her 6-8 saatte bir 1 gr) menstrüel dönem 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 akılda tutulmalı, özellikle de FX dışındaki pıhtılaşma faktörlerini de içeren PCC kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Faktör yerine koyma tedavisi almayan heterozigot bireylerde de doğum sonrasında taze donmuş plazma vermeyi gerektiren kanamalar olabileceği unutulmamalıdır.

### **Kazanılmış Faktör X eksikliği**

Primer amiloidoz, ciddi karaciğer hastalığı veya K vitamini antagonisti tedavisi kazanılmış FX eksikliğine neden olabilir. Standart tedavi önerisi yoktur. Altta yatan hastalığın tedavisinin yanında sınırlı başarıyla, K vitamini ile birlikte TDP, PCC kullanımı bildirilmiştir.

### **Kaynaklar**

1. Menegatti M, Peyvandi F. Factor X deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:407-415.
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 PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, Collins PW, Kitchen S, Dolan G, Mumford AD. 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;1528.
7. Fişgin T, Balkan C, Celkan T, Kılınc Y, Türker M, Timur C, Gürsel T, Kürekçi E, Duru F, Küpesiz A, Olcay L, Yılmaz S, Ozgen U, Ünüvar A, Oren H, Kavaklı K. Rare coagulation disorders: A retrospective analysis of 156 patients in Turkey. Turk J Hematol 2012;29:48-54.
8. 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;10:1938-1943.
9. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. Blood 2019;133:415-424.
10. Peyvandi F, Auerswald G, Austin SK, Liesner R, Kavaklı K, Álvarez Román MT, Millar CM. Diagnosis, therapeutic advances, and key recommendations for the management of factor X deficiency. Blood Rev. 2021;50:100833.
11. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2045.pdf>
12. Trossaert M, Chamouard V, Biron-Andreani C, Casini A, De Mazancourt P, De Raucourt E, Drillaud N, Frotscher B, Guillet B, Lebreton A, Roussel-Robert V, Rugeri L, Dargaud Y. Management of rare inherited bleeding disorders: Proposals of the French Reference Centre on Haemophilia and Rare Coagulation Disorders. Eur J Haematol 2023;110:584-601.



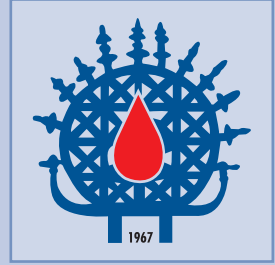


NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ  
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

## FAKTÖR XI EKSİKLİĞİ

## VII. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ







## FAKTÖR XI EKSIKLİĞİ

### Tanım

Kalıtılmal pıhtılaşma faktörü XI (FXI) eksikliği, ilk kez 1953'te bir Amerikan Yahudi ailesinde hemofili C olarak tanımlandı. Aynı zamanda, plazma tromboplastin öncülü (PTA=plazma tromboplastin antesedent) eksikliği veya Rosenthal hastalığı olarak da adlandırılmıştır.

### Sıklık

Nadir, kalıtsal bir kanama bozukluğudur. Otozomal resesif form için prevalans 1/1.000.000 ve otozomal dominant form için 1/30.000'dir. İnsidansına bakıldığında; aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) testi ile kan bağışçılarının %2'sinde, yatarak/ayakta tedavi gören hastaların %0,09'unda FXI eksikliği saptanmıştır. Genel nüfusta ağır FXI eksikliği 1/1.000.000 sıklığındadır.

### Genetik/Biyoloji

Her iki cinsiyeti eşit etkiler. Ağırlıklı olarak otozomal resesif geçişlidir.

Ağır eksiklikte, homozigot veya bileşik heterozigotlarda FXI aktivitesi 20 IU/dL'den azdır. Heterozigotlarda parsiyel eksiklik vardır ve kan düzeyi 30-60 IU/dL arasındadır. Aşkenazi (Doğu Avrupa) Yahudileri'nde tip II veya III mutasyonlar için %8-9 oranında heterozigotluk, %0,2 oranında homozigot/bileşik heterozigotluk saptanır. Birleşik Krallık, batı Fransa ve Türkiye'yi içeren birçok ırksal/etnik grupta da tanımlanmıştır.

FXI eksikliği olanlar, kanama ve inhibitör riski için genetik danışmanlık almalıdırlar. Etkilenen bireyler ve birinci derece akrabalarına genetik testler önerilmelidir. FXI eksikliği dünya çapında nadirdir. İnsidans ve prevalans tahminini artırmak için, klinik rutine genetik testlerin mümkün olduğunca eklenmesi gereklidir.

FXI öncelikle karaciğerde sentezlenir. Disülfit bağıyla birbirine bağlanan iki özdeş alt üniteden oluşan homodimerik bir proteindir. Trombositler, pankreas Langerhans adacıkları ve böbrek tübül hücrelerini içeren diğer hücre tiplerinde de küçük miktarlarda transkript tespit edilmiştir. Kanda normal FXI bulunmadığı zaman dahi trombosit içinde



bulunduğu gösterilmiştir. Ancak bu FXI ekzon V içermez. Trombositler, plazmadaki FXI'e işlevsel ve immünolojik olarak benzeyen, 4 eş subünit tetramerinden oluşan, trombosit membranında yüksek molekül ağırlıklı bir molekül içerir. Bazal durumlarda trombosit FXI seviyeleri normaldir. Bu durum, plazmadaki eksikliği kompanse edebilir. Ancak, travma veya ameliyat sonrası gibi stres durumlarında kanamalar oluşur.

FXI, trombin oluşumunda ve pro-enflamatuvar kallikrein-kinin sisteminde görev alır. Zimojen olarak dolaşır. Kallikrein-kinin sistemi, zimojenler prekallikrein ve FXII'den oluşur ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK) kofaktördür. FXIIa, FXI'i FXIa'ya dönüştürür. FXI ayrıca trombin tarafından da aktive edilir. FIX, X ve V'in aktivasyonuna ek olarak, trombositlerden doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI)'α'nın ve endotelial hücrelerden TFPIβ'nın inaktivasyonu yoluyla, TF-FVIIa yolunu güçlendirerek trombin üretimini uyarır ve fibrinolizi azaltır. Yaralanma ve enfeksiyona enflamatuvar yanıtta önemlidir. FXI, trombin üretimi ve kallikrein-kinin sistemi gibi pro-enflamatuvar mekanizmalar arasında bir ara elemandır. Ana rolü hemostaz olmayabilir. FXI eksikliği olanlarda, düşük tromboz oranları ve önemli kanama riski olmaması FXI inhibisyonuna ilgiyi artırmıştır. FXI'in derin ven trombozu, iskemik inme ve miyokard enfarktüsü gibi trombozlarda önemli rol oynayan bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Elektif diz ameliyatında, FXI'e karşı geliştirilen antisens oligonükleotid; venöz tromboz gelişimini önlemiştir. FXI inhibisyonuna ilişkin veriler güçlü bir antikoagülan olarak cesaret vericidir.

## Klinik

Plazma FXI aktivitesi %15'in altında ise kanama komplikasyonları ile birlikte olabilir, %15'in üzerinde ise kanama nadirdir. Ancak, konjenital pıhtılaşma faktör eksiklikleri arasında; faktör düzeyi ve semptom şiddeti korelasyonu en düşük olanıdır. Kanama şiddetindeki değişim için; eşlik eden hemostatik bozukluklar (örneğin; von Willebrand hastalığı, trombosit fonksiyon bozukluğu), 0 kan grubu, ilaç alımı, fibrinolyze duyarlılıkla sonuçlanan fibrinolyz inhibitörünün azalmış aktivasyonu



ya da FXI homozigotluğu veya heterozigot taşıyıcılığı önemlidir. FXI eksikliğine eşlik edebilen bu faktörlere aşağıda ayrıntılı olarak yer verilmiştir.

**A. Eşlik eden kanama bozukluğu veya trombotik hastalık:** Kısmi eksikliği olanlarda daha fazla kanama oluyorsa trombosit fonksiyon bozukluğu, düşük von willebrand faktör (VWF) ya da disfibrinojenemi gibi diğer hemostatik anormallikler araştırılmalıdır. FXI ile VWF'nin birlikte eksikliği de olabilir. Trombofilik faktörler ve FXI birlikteliği de kanama sıklık ve şiddeti üzerine etkili olabilir.

**B. FXI genotipi:** Genel olarak, FXI eksikliğinin ciddiyeti klinik kanama ile iyi bir korelasyon göstermese de bazı FXI mutasyonları biraz daha yüksek fenotipik korelasyona sahiptir. FXI eksikliğinden sorumlu genetik bozukluklar (false ya da non-sense mutasyonlar, delesyonlar, insersiyonlar ya da splicing anomaliler) çeşitlidir, 188'den fazla mutasyon tanımlanmıştır ve 4. kromozomda tek kusurlu gen ile meydana gelir. Mutasyonların çoğu pıhtılaşma ve antijenik aktivitede (CRM-) azalmadan sorumludur. Bozulmuş FXI işlevi olanlar (CRM+) FXI eksikliği olarak tanımlanır. FXI eksikliği ile ilgili 4 ayrı mutasyon vardır (tip I-IV). FXI mutasyonları protein sekresyonuna ve/veya stabilitesine etki eder. Bazı genetik varyantlar daha düşük FXI aktivitesine neden olur. Homozigot eksikliği olan birçok hastanın FXI aktivitesi %1'den azdır. Tip II ve tip III genetik varyantları Yahudi popülasyonundaki anormal alellerin %90'ından fazlasını oluşturur. Glu117Stop (tip II) mutasyonu apple 2 domaininde erken bir sonlandırma kodonu üretir. Tip II homozigotlarda FXI aktivitesi %1'den azdır veya bulunmaz. FXI aktivitesi %1'den az olan hastalarda nötralizan antikor gelişme riski yüksektir. Phe283Leu (tip III) mutasyonu dimer oluşumu ilişkili apple 4 domainindedir ve protein sekresyonu azalır. Tip III homozigotlarda FXI düzeyi yaklaşık %10 civarındadır. Bileşik heterozigotlar ara seviyelere sahiptir. Her iki mutasyon için de taşıyıcılar, normalin %50-65'i kadar FXI düzeyine sahiptir. Aşırı kanama olasılığı homozigot ve heterozigotlar için sırasıyla %13 ve %2,6'dır.



**C. FXI inhibitörleri:** Özellikle FXI aktivitesi  $<1\%$  olan, daha önce taze donmuş plazma, FXI konsantrasi ya da immüno globulinlere maruz kalanlarda inhibitör varlığı değerlendirilmelidir. Tip II homozigot bireylerde  $30\%$ 'a kadar inhibitör gelişimi bildirilmiştir. Ancak, tip II mutasyonu olan ve faktör infüzyon öyküsü olmayan hastalarda inhibitör gelişmediği saptanmıştır. Bu nedenle mümkün olduğu kadar bu olgularda FXI'e maruz kalmaktan kaçınılmalıdır. İnhibitör geliştiğinde artmış spontan kanamadan çok, faktör yerine koyma tedavisine yeterli yanıt alınamamaktadır. Tip II homozigot genotipi, plazma kaynaklı faktör kullanan hastalarda araştırılmalıdır. Diğer mutasyonlara sahip olgularda faktör infüzyon öyküsünden bağımsız olarak inhibitör gelişim riski artmamıştır. Geçici inhibitör varlığından bahsedilmemektedir. İnhibitörleri olan hastalarda, plazma veya FXI konsantrelerinin kullanımı kontrendikedir. Traneksamik asit (TXA) ile birlikte düşük doz rFVIIa bu hastalarda ümit vericidir.

**D. Ameliyat yeri ve fibrinoliz:** Fibrinolitik aktivite sergileyen dokulardaki işlemler daha yüksek kanama riski ile birlikte dir. Kanama bu yerlerde ise antifibrinolitik ajanların tek başına veya diğer tedavilerle kombinasyon halinde kullanımı önerilir. FXI eksikliği olanlarda, kanama ataklarının tedavisinde TXA'in faydası; FXI'in erken fibrinolizi önlemede önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. Fibrinolizin düzenleyicisi olan TAFI pıhtılaşmanın uzama aşamasında ortamda yüksek düzeyde trombin bulunmasıyla etkin hale gelir. TAFI etkinleştiğinde fibrinden terminal lizin bölgelerini kopartarak bu bölgelere plazminojen ve plazminojen aktivatörünün bağlanmasını engeller. Dolayısı ile fibrinoliz baskılanır. TAFI'nin etkin hale gelmesinin FXI düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. TAFI'nin kandaki düzeyi değişkendir ve bu değişim klinik olarak fenotip ve birtakım polimorfizmlerle ilişkilidir.

FXI eksikliğinde spontan kanama nadirdir, hastaların çoğu (özellikle FXI düzeyi  $20-60$  arası olan hastalar) genellikle asemptomatiktir. Kanama olursa genellikle hafif-orta şiddette gelişir ve çoğunlukla tedaviye gerek kalmaz. Diğerlerinde ise kanama travma ve/veya cerrahi kaynaklıdır. Ancak, yaşamı tehdit eden kanamalar da gelişebilir.



Kanama özellikle fibrinolitik aktivitenin fazla olduğu bölgelerde (burun, ağız boşluğu, sindirim sistemi mukozası, idrar yolu) gözlenir. Burun kanaması ve menoreji kanamalarının %29'unu oluşturur. Düşük ve doğum sonrasında da kanama riski vardır. Hemartroz, kas kanamaları veya yumuşak doku kanamaları ağır eksiklikte sıklıkla görülmez. FXI eksikliğinde merkezi sinir sistemi kanaması çok nadirdir. Erişkinlerde kanama genellikle antitrombosit ilaç kullanımı sonrasında gelişir ve ilaç kesildiğinde kendiliğinden düzelir. Ürogenital sistem veya orofaringeal kavite (tonsillektomi/geniz eti ameliyatı, burun ve prostat cerrahisi dış çekimi) gibi yüksek fibrinolitik aktiviteye sahip bölgeleri içeren cerrahi, en yüksek kanama riski (%49-67) ile birliktedir. Bu grup hastalar antifibrinolitik tedaviden çok yarar görür. Antifibrinolitik ilaçlar menoreji ve doğum sonrası kanamalarda da kullanılabilir. Cerrahi ya da travma sonrasında beklenilenden daha fazla kanama genellikle yeterli tedavi verilmediğinde gelişir.

### Tanı

FXI eksikliğinde uzun aPTZ, normal PZ, normal FVIII ve FIX aktivitesi bulunur, aPTZ genellikle FXI aktivitesi %30'un altında olduğu zaman uzar. Farklı aPTZ reaktifleri değişken duyarlılık gösterebilir. Normal bir aPTZ ağır eksikliği elerken, kısmi bir eksiklik (FXI aktivitesi %20-60 IU/dL) klinik olarak kanama komplikasyonuna rağmen tespit edilemeyebilir. FXI aktivitesi %15'in altında ise aPTZ normalden en az 2 standart sapma uzundur. Heterozigotlarda, aPTZ testinde kullanılan maddelere bağlı olarak; aPTZ normal olabileceği gibi hafif uzamış olarak da saptanabilir. Şüpheli heterozigotların kesin tanısı genotip incelemesi ile konulabilir.

FXI pıhtı oluşumu sonrası trombin üretimini sürdürür. Bu aktivite pıhtı stabilitesi için önemlidir. Tromboelastografi (TEG®), trombin jenerasyon testi veya rotasyonel tromboelastometri (ROTEM®) acil nöroşirürjikal işlemlerde hızlı sonuçları ile faydalı olabilir.

Aşkenaz Yahudi ailelerinin erkek yenidoğanlarının ailesinde FXI eksikliği varsa, sünnet öncesi FXI düzeyi istenmelidir.



## Tedavi

FXI düzeyi ve kanama öyküsüne bağlı olarak tedavi bireyselleştirilmelidir. Genellikle ağır FXI eksikliği olan hastalarda bile günlük aktiviteler için profilaktik tedaviye gerek yoktur. Ancak majör cerrahi veya travma durumlarında tedavi gerekebilir.

FXI eksikliği tedavisinde karşılaşılan zorluklar arasında; FXI düzeyi ile zayıf korele olan tahmin edilemeyen kanama, dünyanın birçok yerinde FXI konsantrisinin bulunmaması, hemostatik FXI aktivite seviyesini sağlamak için büyük hacimde TDP gerekmesi ve replasman tedavi ürünleri ile gelişebilen trombotik risk yer almaktadır (Tablo 1).

FXI'in yarı ömrü 50-70 saattir. FXI yerine koyma tedavisinde günümüzde TDP (mümkünse viral inaktivasyon yöntemi uygulanmış) veya plazma kaynaklı FXI konsantrisi kullanılabilir. Bunların her birinin riskleri vardır. TDP için enfeksiyöz ajanların potansiyel bulaşması, alerjik reaksiyonlar, transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı ve hemostatik seviyelere ulaşmak için transfüzyonla dolaşımın aşırı yüklenmesi sayılabilir. TDP verilecekse volüm yüklenmesi nedeni ile konjestif kalp yetmezliği açısından değerlendirme ve böbrek fonksiyon testlerinin istenmesi zorunludur. Viral olarak inaktive edilmiş, saflaştırılmış FXI konsantrileri İngiltere ve Fransa'da mevcuttur. Ülkemiz ve ABD dahil diğer ülkelerde bulunmamaktadır. Bu konsantrilerin ciddi trombotik riski (13/256 tedavi) nedeniyle tedavi önerilerine uyularak kullanımı önerilir. Trombotik risk önceden risk faktörleri olan bireylerde yüksektir. FXI konsantrilerine ulaşılamayan durumlarda; traneksamik asit (TXA), TDP ve rFVIIa (endikasyon dışı izin alınarak) kullanılmaktadır. FXI konsantrisi gibi rFVIIa kullanımı da artmış tromboz riskine sahiptir. FXI eksikliğinde tromboz genellikle yaşlı ve kalp damar hastalığı olan kişilerde saptanmıştır. Bu nedenle FXI konsantrilerinin içeriğinde bazı değişiklikler yapılmış ve kullanılabilir dozun üst sınırı, tedavi öncesi tromboemboli açısından riskli hastaların belirlenmesine yönelik bir kılavuz eşliğinde hazırlanmıştır. Özellikle kanser hastaları ile gebeler de tromboz açısından yüksek risklidir. Bu hastalarda faktör kullanımı sırasında çok dikkatli olunmalıdır. Protrombotik etkisi nedeniyle





plazma kaynaklı FXI konsantresi risk/yarar oranı göz önüne alınarak kullanılmalıdır. Uzun yarı ömrü ve trombotik riski nedeniyle, FXI konsantresinin dozu 24 saatten önce tekrarlanmamalı, TXA ile birlikte kullanılmamalıdır.

Orta dereceli eksiklikte yaklaşımlar merkezler arasında değişir. Faktör düzeyi %50 civarında olan hastaların bir kısmında ameliyat sonrası kanama gözlenmesi nedeniyle bazı merkezler bu düzeylerde de faktör desteği yapılmasını önermektedir. Öte yandan, faktör düzeyi %30 olup faktör desteği yapılmadan cerrahi girişim uygulanan ve sonrasında kanama izlenmeyen olgular da bildirilmiştir. Faktör düzeyinden çok hastanın kanama kliniği ve öyküsünün dikkate alınması önerilmektedir. Kısmi eksiklikte cerrahi girişimde; genellikle iyi alınmış bir kanama öyküsü temelinde, fibrin yapıştırıcı gibi lokal etkili ilaçlarla birlikte, 5 gün kadar faktör düzeyini en az %45 düzeyinde tutacak şekilde FXI uygulanması ve antifibrinolitik tedavi verilmesi genellikle yeterli olmaktadır.

IgA eksikliği olanlara ya da plazmaya alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalara rFVIIa seçenek bir ilaçtır. IgA eksikliği olan hastalarda, IgA içermeyen plazma hazırlanması da başka bir seçenektir.

Akraba olmayan 7/118 İsraili hastada inhibitör gelişimi bildirilmiştir. İnhibitörü olanlarda genellikle kendiliğinden kanama gözlenmemiştir. Ancak, ameliyat sonrası şiddetli kanama olabilir.



Tablo 1. FXI eksikliği tedavisinde kullanılan ürünler [1,2,4,9,10,13]

Ürün	Doz	Endikasyonlar	Yan Etkiler	Kontrendikasyonlar
<b>TDP</b>	15-20 mL/kg/gün	Majör hemostatik işlemlerde (örneğin, cerrahi)	Konjestif kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği hastalarında volüm yüklenmesi Hipersensitivite reaksiyonu inhibitör gelişim riski	Konjestif kalp yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında volüm yüklenmesine dikkat edilmelidir. IgA içeren TDP'nin IgA eksikliği ve FXI inhibitörü olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Null alel için homozigot olan hastalarda TDP'ye maruz kalmanın ardından inhibitör gelişebilir.
<b>FXI konsantresi</b>	15-20 IU/kg, FXI aktivitesini ortalama %30 artırır. FXI Dozu (ünite)= Ağırlık (kg) X (hedef FXI aktivitesi-hastanın FXI aktivitesi) X 0.5 ihtiyaç olursa her 48-72 saatte bir tekrar 30 IU/Kg, alterne gün maksimum dozdur.	Majör hemostatik işlemlerde (örneğin, cerrahi)	FXI ürünlerinin içinde antikoagülan bulunmasına rağmen tromboz riski bulunması nedeniyle; özellikle aterosklerotik olayları olan hastalardaki kullanımında, tromboz riski açısından dikkatli olunmalıdır. Null alel için homozigot olan hastalar inhibitör geliştirebilir.	FXI inhibitörü olan hastalarda ve ağır IgA eksikliği olan hastalarda kontrendikedir. Tespit edilemeyen FXI aktivitesi (yüksek inhibitör gelişim riski) var ise kontrendikedir. Eşzamanlı TXA verilir ise tromboz riski artar. FXI aktivitesi >%70'e çıkarılmamalıdır.



Tablo 1. Devamı

Ürün	Doz	Endikasyonlar	Yan Etkiler	Kontrendikasyonlar
rFVIIa	TXA ile 15-20 mg/kg	Öncelikle inhibitörü ağır FXI eksikliği olan hastalarda kullanılır. Yüksek inhibitör riski (örneğin, homozigot Glu117Stop) olan hastalarda, ekzojen FXI maruziyetinden sakınma IgA içermeyen plazma temin edilemiyorsa IgA eksikliği olan ağır FXI eksikliği olan hastalarda kullanılır. Hemofili A veya B için gerekli dozda kullanıldığında trombotik risk artar. Optimum doz henüz belirlenmemiştir.	Daha yüksek dozlarda trombotik risk (90 mg/kg) artar. FDA, inhibitörsüz FXI eksikliği olan hastanın tedavisi için rFVIIa önermez.	
TXA	PO: 1.300 mg X 3/gün (erişkin) 15-20 mg/kg X 3 (pediyatrik) IV: 10 mg/kg X 3-4	Diş çekimi ve kolonoskopi gibi minör işlemler için monoterapi olarak kullanılır. Postpartum kanamanın önlenmesinde Ağır menstrüel kanamada (ort. 5-7 gün) Oral kavite kanaması Majör hemostatik işlemlerde TDP/FXI konsantresi/rFVIIa ile birleşik tedavi	Tromboz	Genitüriner sistem kanamasında kullanılmamalıdır.

rFVIIa: Rekombinant aktive FVII, TXA: Traneksamik asit



**Rekombinant aktive FVII (rFVIIa):** FXI inhibitörü varlığında kullanılabilir. İnhibitörsüz FXI eksikliğinde meydana gelen kanamanın tedavisi ya da önlenmesinde rFVIIa FDA tarafından onaylanmamıştır, endikasyon dışı izin alınmalıdır.

Tekrarlanan TDP transfüzyonu gerektiren majör ameliyat gibi durumlarda volüm yüklenmesi, şiddetli alerjik reaksiyonlar ve viral bulaş riski gibi komplikasyonlardan sakınmak için endikasyon dışı izin alınarak rFVIIa ile tedavi geçerli bir alternatif olabilir. İnhibitörsüz FXI eksikliği olan hastalarda plazma ürünlerinden sakınmak için, cerrahi işlemlerde farklı doz ve sürelerde rFVIIa'nın trombotik komplikasyon olmadan başarılı kullanımı bildirilmiştir. Ayrıca, homozigot Glu117Stop gibi genetik varyantı olan, inhibitör riski yüksek hastalarda (null mutasyonlu, FXI  $\leq$ 1) da düşünülebilir.

Hemostazı sağlamak için tek doz rFVIIa (33-44  $\mu$ g/kg) kullanarak 4 küçük işlem ve düşük başlangıç dozu (33-47  $\mu$ g/kg) ardından düşük doz (3-10,5  $\mu$ g/kg/saat) sürekli infüzyon kullanılarak 4 büyük işlem yapılmıştır. Profilaktik TXA ve ameliyatın hemen ardından tek doz rFVIIa (15-30  $\mu$ g/kg) kullanılarak 5 büyük ameliyat gerçekleştirilmiştir.

Ameliyat geçiren ağır FXI eksikliği olan yetişkin hastalarda, düşük doz rFVIIa'nın güvenliliği ve etkililiği gösterilmesine rağmen trombotik olaylar da bildirilmiştir. Tromboz riski nedeniyle rFVIIa ve TXA'nın birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. Çocuklarda trombozun daha nadir görülmesi nedeniyle, endikasyon dışı rFVIIa, belirli durumlarda bir alternatif tedavi olarak düşünülebilir.

İnhibitörü olan FXI eksikliğinde, rFVIIa perioperatif dönemde kullanılmıştır. Ancak 90 mg/kg uygulandığı zaman artmış trombotik risk bildirilmiştir. İnhibitörlü FXI eksikliği olanlarda, TXA'yı ameliyattan 2 saat önce başlayarak ve tek düşük doz rFVIIa (15-30  $\mu$ g/kg) uygulayarak, ameliyat sonrası da 7-14 güne kadar devam eden TXA ile aşırı kanama veya trombotik atak olmaksızın yeterli hemostaz sağlandığı görülmüştür. Ancak, rFVIIa'nın kısa yarı ömrü (4-6 saat) nedeniyle, klinik kanama belirtilerine bağlı olarak tekrar uygulama gerekebilir.



Doğum ya da cerrahi gibi aşırı kanama riskinde; TDP, FXI konsantreleri veya düşük doz rFVIIa (endikasyon dışı kullanım için izin gerekir) kullanılabilir.

### **Uzun Süreli Profilaksi**

Kanama fenotipi FXI düzeyi ile ilişkili değildir ve menoraji dışında spontan kanama nadirdir. FXI eksikliğinde genellikle uzun süreli rutin profilaksi endikasyonu yoktur.

### **Jinekolojik ve Obstetrik Profilaksi**

FXI eksikliği olan kadınların %21'inde menoraji tanımlanmıştır. Menorajili hastalarda gereğinde oral kontraseptifler ve/veya TXA kombinasyonu önerilebilir. TXA (15-20 mg/kg, 6 saatte bir veya 1 g, 6 saatte bir) menoraji tedavisi için genellikle yeterlidir.

Gebelikte FXI seviyeleri ile ilgili veriler çelişkilidir. Artma, azalma ve değişme olmadığı şeklinde bildirimler vardır. Ağır FXI eksikliği olan kadınlarda hamilelik genellikle sorunsuzdur. Profilaktik tedavi almamalarına rağmen, bu kadınların %70'inde hamilelikte ve post-partum dönemde kanama olmadığı bildirilmiştir. Tedavi kararı kanama öyküsü varlığı/yokluğu temelinde ve 3. trimester FXI seviyelerine göre bireyselleştirilmelidir. FXI seviyeleri gebeliğin sonunda kontrol edilmelidir.

Doğum önemli bir hemostatik zorluktur. FXI eksikliği olan kadınlarda doğumda kanama nadir görülür. Doğumda FXI replasman tedavisi rutin olarak önerilmemekte, genellikle kanama öyküsü olan kadınlara uygulanmaktadır. FXI düzeyi ile kanama riski korelasyon göstermediğinden bu hastaların yönetimi zordur, antifibrinolitik tedavi genellikle yeterli olabilmektedir, anormal kanama durumunda TXA ve TDP ya da FXI konsantresi ile replasman; FXI aktivitesi <%15 olanlara doğum ya da sezaryen öncesi FXI konsantresi (10-15 IU/kg) ya da TDP (15-25 mL/kg) ve TXA (15-20 mg/kg); daha yüksek FXI aktivitesi (%15-70) ve kanama öyküsü olan kadınlara profilaktik TXA (15 mg/kg, 6 saatte bir veya 1 g, 6 saatte bir)  $\geq 3$  gün için önerilmektedir [12].



Replasman tedavisi yapılan kadınlara tromboz profilaksisi de öneriler arasındadır [16].

Doğum elektif sezaryen ile olmak zorunda değildir. Ağır FXI eksikliği olan kadınlarda normal vajinal doğum önerilir. Uygun tedavi yönetimi ile hem operatif vajinal doğum hem de bölgesel anestezi yapılabilir. Ancak, omuriliğe bası yapan öngörülemez spinal hematoma riski nedeniyle yerine koyma tedavisi sağlanmadıkça epidural anestezi yapılmamalıdır. FXI aktivitesi %30'un altında olan kadınlara epidural anestezi önerilmez. FXI aktivitesi >%40 olan kadınlar, profilaktik TDP'yi takiben bölgesel anestezi için güvenli olarak düşünülürler. Bölgesel blok öncesi düşük doz rFVIIa (30 µg/kg) verilen olgular bildirilmiştir.

### **Cerrahi Profilaksi**

Cerrahi işlem yapılacaklarda PZ, aPTZ ve trombosit sayısı normal olmalıdır. Mutlaka inhibitör bakılmalı ve bulunmadığından emin olunmalıdır. Ayrıntılı bir kişisel ve ailevi kanama öyküsü, ameliyattan veya doğumdan önce faktör replasman tedavi ihtiyacının belirlenmesinde yardımcı olabilir. Antikoagülanlar ve antitrombosit ilaçlar gibi kanama riski olan ajanlardan kaçınılmalıdır. Antitrombosit ilaç kullanılıyorsa cerrahi girişimden 1 hafta önce kesilmelidir.

Kanama riski ve FXI plazma seviyesi arasında zayıf bir korelasyon olduğu için, profilaktik tedaviye FXI düzeyi yanında bireyin kanama öyküsü ve ameliyat yerine göre karar verilmesi önerilir. Ağır eksikliği olan hastaların %60'ından fazlasında, orofaringeal veya ürolojik cerrahi sonrası kanama bildirilmiştir. Yüksek fibrinolitik aktiviteli bölgelerdeki majör ameliyatlarda, TDP ya da faktör XI konsantrisi ile replasman gerektirir. Küçük işlemler için 5-7 günlük TXA genellikle yeterlidir. Elektif cerrahilerde, TXA ilk dozu işlemden önce verilmeli ve sonrasında da gecikmiş kanamaları önlemek için birkaç gün tedaviye devam edilmelidir. Tromboz riski nedeniyle TXA FXI konsantrisi ile birlikte uygulanmamalıdır. Replasman tedavisi verilen hastalara endikasyonu varsa tromboprofilaksi önerilir.



Düşük kanama riskine sahip cerrahi işlemler için genellikle replasman tedavisi gerekmez. Replasman tedavisinin fayda-risk dengesi daima iyi değerlendirilmelidir, genellikle FXI düzeyi  $<15$  olan hastalar için düşünülür. FXI aktivitesinin, majör cerrahilerde 10 gün süresince  $40$ 'ın, minör cerrahilerde 5 gün süre ile  $30$ 'un üzerinde tutulması önerilir.

FXI'in yüksek seviyesinin trombotik olaylarla birlikteliği gösterildiğinden uygun terapötik seviye için rutin FXI aktivite ölçümü yapılması önerilmektedir, ağır FXI eksikliği olan hastalara profilaktik tedavi planlanırken aterosklerotik vasküler hastalıkların birlikteliği de araştırılmalıdır.

FXI konsantrelerinin kullanımı, yüksek tromboz insidansı nedeniyle; kanama riskinin yüksek olduğu ve diğer tedavilerin tatmin edici olmadığı olgulara sınırlı tutulur. Azaltılmış dozlar ( $10-15$  IU/kg) önerilmektedir, plazma FXI aktivitesi artmış tromboz riski nedeniyle  $70$ 'i geçmemelidir, beraberinde TXA kullanılmamalıdır. FXI konsantresi mevcut değilse veya yüksek tromboz riski olan bir hasta ise cerrahi işlemlerin çoğu TDP ( $15-20$  mL/kg) ve/veya TXA ile yapılabilir. Çoğunluğu minör ameliyat olan  $73$  cerrahi girişimde tek başına TDP ( $15$  mL/kg) ve/veya TXA ( $10-20$  mg/kg/doz) ile iyi hemostaz sağlanmıştır. Tonsillektomi ve adenoidektomi gibi yüksek fibrinolizis bölgelerinin cerrahilerinde kanama riski yüksektir. Bu bölgelere yapılan cerrahilerde,  $5-7$  gün boyunca FXI seviyelerini  $30$ 'un üzerinde devam ettirecek şekilde tekrarlanan TDP ya da FXI konsantresi,  $10$  gün boyunca da günde  $3$  kez TXA kullanımı önerilir. Herni onarımı ve apandisit gibi minör ameliyatlarda, tek doz TDP veya tek başına TXA genellikle yeterli olur. Diş çekimi, deri biyopsisi ve meme biyopsisi gibi küçük işlemler için TXA gibi antifibrinolitik ajanlar önerilir. Diş çekimi sonrası  $5-7$  gün süreyle TXA kullanılmalıdır. Basit katarakt ameliyatı için genellikle profilaktik tedavi önerilmez. Beklenmeyen kanamalarda ya da sezaryen, abdominoplasti ve kolesistektomi gibi işlemlerde endikasyon dışı izinle düşük doz rFVIIa ( $15-20$   $\mu$ g/kg) ve TXA kullanımı bildirilmiştir.

FXI eksikliği olanlar ideal olarak bir hemofili merkezinde tedavi edilmelidir. Bu mümkün değil ise, nadir kanama bozuklukları yönetimi konusunda deneyimli bir hematolog tarafından yönetilmelidirler.



## Kaynaklar

1. Espinosa-Rodríguez EE, López-Gutiérrez M, Tresserras-Giné G, Pesa-Vendrell N, Martínez-Pérez M. First case of delayed traumatic intracerebral hemorrhage in a patient with undiagnosed factor XI deficiency: diagnosis and management review. *Brain Inj* 2020;34:1541-1547.
2. Lewandowska MD, Connors JM. Factor XI deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 2021;35:1157-1169.
3. Dhaha Y, El Borgi W, Elmahmoudi H, Achour M, Fekih Salem S, Ben Lakhal F, Meddeb B, Gouider E. Factor XI deficiency: About 20 cases and literature review. *Tunis Med* 2022;100:60-65.
4. Zhang X, Lewandowska M, Aldridge M, Iglay K, Wolford E, Shapiro A. Global epidemiology of factor XI deficiency: A targeted review of the literature and foundation reports. *Haemophilia* 2023;29:423-424.
5. Verghese L, Tingi E, Thachil J, Hay C, Byrd L. Management of parturients with Factor XI deficiency-10year case series and review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;215:85-92.
6. Puy C, Rigg RA, McCarty OJT. The hemostatic role of factor XI. *Thromb Res* 2016;141:8-11.
7. Wheeler AP, Gailani D. Why factor XI deficiency is a clinical concern. *Expert Rev Hematol* 2016;9:629-637.
8. Berber E. Molecular characterization of FXI deficiency. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:27-32.
9. Caterina RD, Prisco D, Eikelboom JW. Factor XI inhibitors: cardiovascular perspectives. *Eur Heart J* 2023;44:280-292.
10. Alghamdi MA, Almubarak AO, Alsedrani N, Alshehri WM, Alturki AY. Pretruncal nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage with underlying hemophilia C. *World Neurosurg* 2019;127:109-112.
11. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood* 2019;133:415-424.
12. Shapiro A. The use of prophylaxis in the treatment of rare bleeding disorders. *Thromb Res* 2020;196:590-602.
13. Myers B, Pavord S. Management of parturients with Factor XI deficiency-10 year case series and review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;217:176.





14. Duga S, Salomon O. Congenital factor XI deficiency: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:621-631.
15. Barg AA, Levy-Mendelovich S, Budnik I, Mandel-Shorer N, Dardik R, Avishai E, Brutman-Barazani T, Ifrah AD, Oren-Malek L, Yacobovich J, Gilad O, Nakav S, Fruchtman Y, Revel-Vilk S, Miskin H, Kenet G. Pediatric severe factor XI deficiency: A multicenter study. *Pediatr Blood Cancer* 2022;69:e29545.
16. Trossaert M, Chamouard V, Biron-Andreani C, Casini A, De Mazancourt P, De Raucourt E, Drillaud N, Frotscher B, Guillet B, Lebreton A, Roussel-Robert V, Rugeri L, Dargaud Y. Management of rare inherited bleeding disorders: Proposals of the French Reference Centre on Haemophilia and Rare Coagulation Disorders. *Eur J Haematol* 2023;110:584-601.
17. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia* 2018;24(Suppl 6):29-36.

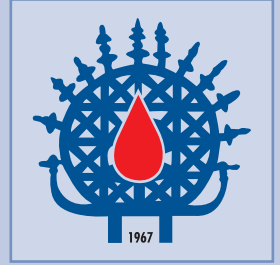


NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ  
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

# FAKTÖR XII EKSİKLİĞİ

## VIII. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ







## FAKTÖR XII EKSIKLİĞİ

### Tanım

Faktör XII (FXII) ilk defa Jane Colopy ve Oscar Ratnoff tarafından John Hageman isimli bir hastada tanımlanmıştır; bu sebeple Hageman faktörü adıyla da anılır.

### Sıklık

FXII eksikliğinin tahmini sıklığı 1:1.000.000'dir. Erkek ve kadında eşit sıklıkta görülür.

### Genetik/Biyoloji

Otozomal resesif olarak kalıtılır, FXII'yi kodlayan gen 5. kromozomun uzun kolunda yer alır. Moleküler ağırlığı 80000-84000 Da civarındadır. Normal aktivite düzeyi %60 ile 130 arasında değişir. Glikoprotein yapısında bir pıhtılaşma faktörü olan FXII'nin eksikliği laboratuvarında (in vitro ortamda) intrinsik pıhtılaşma yolağında fibrin oluşumunu geciktirerek parsiyel tromboplastin zamanının (PTZ) uzamasına yol açarken, hastada (in vivo) klinik olarak kanamaya neden olmaz.

FXII eksikliğinde aPTZ'nin uzamasının nedeni in vitro ortamda FXI'in yeterli etkinleştirilememesi, dolayısıyla intrinsik yolağın çalışmamasıdır. Ancak, insanda FXI sadece FXII üzerinden aktive olmaz; ekstrinsik yolak aktivasyonu ile oluşan trombin de önemli bir FXI aktivatörüdür. Bu nedenle, laboratuvarında aPTZ uzun bulursa da; ekstrinsik yolak/trombin üzerinden etkinleşen FXI nedeniyle klinik olarak kanama görülmez. Tanı genellikle tarama testleri sırasında saptanan izole aPTZ uzamasının araştırılması ile konur.

FXII yüksek oranda negatif yüklü yapay veya biyolojik yüzeylere temas etmek suretiyle aktifleşir (otoaktivasyon). İn vitro ortamda, kontakt faktörler üzerinden intrinsik yolağı etkinleştirmek için negatif yüklü yapay yüzey olarak plastik, silika, ellajik asit, dekstran sülfat, cam, kaolin, sefalin gibi maddelerden yararlanılmaktadır. Canlıda (in vivo ortamda) kontakt faktörleri etkinleştirecek yüksek oranda negatif yüklü biyolojik yüzeyler arasında ise polifosfatlar (aktive trombositlerden salınan



inorganik polimerler), kollajen, yanlış katlanmış protein agregatları, lipopolisakkaritler (bakteri), glikozaminoglikanlar, nükleik asitler (netozis esnasında), hücre membranının fosfatidil serinden zengin alt katmanı sayılabilir. Otoaktivasyon dışında FXII ayrıca plazma kallikrein aracılığı ile de etkinleşebilir.

FXII prekallikrein, FXI, FVII, plazminojen ve kompleman C1'i parçalayarak aktif hale getirir. FXII ve kallikrein, kontakt sistem 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, antitrombin, antiplazmin ve alfa-2 makroglobulinin de FXII'yi inhibe edebildiği bilinmektedir.

FXII'nin pro-enflamatuvar ve prokoagulan olmak üzere iki fonksiyonu bulunmaktadır. FXII, bir taraftan trombositler tarafından ortama salınan mikropartiküllere/polifosfatlara (negatif yüklü yüzeylere) temas ederek intrinsik yolağı etkinleştirip fibrin oluşumu üzerinden trombosit pıhtısının güçlendirilmesinde önemli bir rol oynarken; diğer taraftan pro-enflamatuvar kallikrein-kinin sistemini aktif hale getirip yüksek moleküler ağırlıklı kininojenden bradikinin oluşmasını, dolayısıyla enflamatuvar yanıtın ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarının ortaya çıkmasını sağlar. Ayrıca, yara iyileşmesi mekanizmalarını başlatır. İn vitro ortamda, FXII'nin klasik kompleman yolağını ve PK üzerinden ürokinaz aktivasyonu yoluyla fibrinolitik sistemi etkinleştirdiği de gösterilmiştir.

### **Tanı**

FXII eksikliği tanısı tarama tetkiklerinde aPTZ'nin uzun, protrombin zamanı (PZ), trombin zamanı (TZ) ve kanama zamanının normal sınırlarda bulunması ile karakterizedir. Aynı laboratuvar bulguları intrinsik yolda görev alan diğer faktörlerin eksikliklerinde de görülür. Kesin tanı için FVIII, FIX, FXI, FXII ve VWF'nin düzeylerine de bakmak gerekir. Ağır FXII eksikliğinde aPTZ genellikle çok yüksektir (>100 saniye). Normal plazma ile 1:1 karıştırıldığında (karışım testi) karışımın aPTZ'si düzelir. Bu durum genellikle FXII'nin konjenital eksikliğini gösterir.



Edinsel FXII eksikliği en sık nefrotik sendromda görülür. Bunun nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır; nefrotik sendromda FXII düzeyi tek başına böbrekten kayıpla açıklanamayacak düzeyde düşüktür. Kontakt faktör sisteminin aktivasyonuna yol açarak edinsel FXII eksikliğine yol açan patolojik durumlar arasında; sepsis, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu, polistemi vera, karaciğer yetersizliği, prokainamid ve klorpromazin gibi ilaçların kullanımı sayılabilir. Daha nadiren FXII'ye karşı gelişmiş otoantikolar (inhibitör) edinsel eksiklik nedeni olabilir. Az sayıda hastada otoimmün hastalığa eşlik eden FXII inhibitörü bildirilmiştir. İnhibitör varlığında karışım testinde aPTZ'de beklenen düzelme gözlenmez. FXII'nin FXI ve VWF ile birlikte eksikliği de rastlanabilecek nadir durumlardan biridir. Gebelik ve oral kontraseptif kullanımının FXII düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir.

### Klinik

Majör ameliyatlarda da dahil olmak üzere FXII eksikliğine bağlı kanama beklenen bir bulgu değildir. Deride morluk ve artmış burun kanaması nadir olarak bildirilmiştir. FXII eksikliği olan kişilerde artmış tromboz riski olabileceğini düşündüren yayınlar mevcuttur. Eksikliğin ilk tanımlandığı kişi olan John Hageman pulmoner emboli sonucu ölmüştür. FXII eksikliğinde artmış inme, miyokard enfarktüsü ve derin ven trombozu riski olduğunu ileri süren gözlemler de vardır. Farklı çalışmalarda FXII eksikliği olanlarda %1-8 oranında ciddi tromboembolik olay sıklığı bildirilmiştir. Bazı yayınlarda FXII eksikliği, tekrarlayan açıklanamayan düşükler ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, söz konusu tromboembolik olayların gerçekten FXII eksikliğine bağlı olup olmadığı kanıtlanamamıştır.

Aksine, son zamanlarda yapılan hayvan çalışmaları FXII eksikliğinin patolojik trombüs gelişimini engellediğini göstermiştir. Bir damar hasarı sonrası hemostazı sağlayacak olan fizyolojik pıhtı oluşumu, açığa çıkan doku faktörü ve ekstrinsik yolak üzerinden üretilen trombin üzerinden gerçekleşmektedir. Farklı olarak venöz trombozda ortaya çıkan patolojik pıhtı oluşumundan, endotel aktivasyonu ve aktive trombositlerden salınan polifosfatların etkinleştirdiği FXII ve intrinsik yolak (FXI) sorumlu



görülmektedir. Buradan yola çıkarak geliştirilen FXII ve FXI inhibitörleri ile kanama riski oluşturmaksızın etkin antikoagülasyon sağlamak mümkün olmuştur.

### Tedavi

FXII eksikliğinde kanama görülmemesi nedeniyle tedavi gerekmez. Sadece laboratuvar bulgusu olarak ortaya çıkan pıhtılaşma bozukluğunu düzeltmek amacıyla yapılacak plazma replasmanı tromboz riskini artırabilir. Özellikle, enflamatuvar durumlar, hareketsizlik, gebelik veya cerrahi işlem gibi protrombotik risk faktörlerinin varlığında bu risk daha yüksek olabilir.

### Kaynaklar

1. Maas C, Renné T. Coagulation factor XII in thrombosis and inflammation. *Blood* 2018;131:1903-1909.
2. Chaudhry LA, El-Sadek WYM, Chaudhry GA, Al-Atawi FE. Factor XII (Hageman Factor) deficiency: a rare harbinger of life threatening complications. *Pan Afr Med J* 2019;33:39.
3. Weitz JI, Fredenburgh JC. Factors XI and XII as targets for new anticoagulants. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:19.
4. Long AT, Kenne E, Jung R, Fuchs TA, Renné T. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *J Thromb Haemost* 2016;14:427-437.
5. Cohen O, Ageno W. Coming soon to a pharmacy near you? FXI and FXII inhibitors to prevent or treat thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2022;2022:495-505.
6. Srivastava P, Gailani D. The rebirth of the contact pathway: a new therapeutic target. *Curr Opin Hematol* 2020;27:311-319.
7. de la Morena-Barrío ME, Corral J, López-García C, Jiménez-Díaz VA, Miñano A, Juan-Salvadores P, Esteve-Pastor MA, Baz-Alonso JA, Rubio AM, Sarabia-Tirado F, García-Navarro M, García-Lara J, Marín F, Vicente V, Pinar E, Cánovas SJ, de la Morena G. Contact pathway in surgical and transcatheter aortic valve replacement. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:887664.
8. Shamanaev A, Litvak M, Gailani D. Recent advances in factor XII structure and function. *Curr Opin Hematol* 2022;29:233-243.
9. Malik RA, Zhou J, Fredenburgh JC, Truong TK, Crosby JR, Revenko AS, Weitz JI. Polyphosphate-induced thrombosis in mice is factor XII dependent and is attenuated by histidine-rich glycoprotein. *Blood Adv* 2021;5:3540-3551.

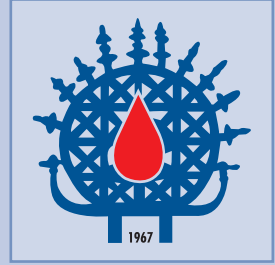


NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ  
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

# FAKTÖR XIII EKSİKLİĞİ

## IX. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ







## FAKTÖR XIII EKSİKLİĞİ

### Tanım

Faktör XIII (FXIII; fibrin stabilizan faktör) pıhtılaşmanın son aşamasında rol oynayan zimojen işlevinde bir pro-g-transglutaminazdır (enzim kodu: EC2.3.2.13). Kalıtsal veya edinsel FXIII eksikliği olan olgular geleneksel pıhtılaşma testlerinde bozulma olmadan (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, trombin zamanı ve fibrinojen düzeyi normal) kanama, yara iyileşmesinde gecikme ve gebelik sorunları (düşükler) gibi klinik bulgularla karşımıza çıkmaktadır.

### Sıklık

Kalıtsal FXIII eksikliği, 2-3 milyonda 1 sıklıkta görülen nadir bir kanama bozukluğudur. Akriba evliliğinin yoğun olduğu toplumlarda daha sık olarak görülebilmektedir. Güneydoğu İran'da daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

### Genetik/Biyoloji

FXIII plazmada heterotetramer (FXIII-A2B2) yapıda ve molekül ağırlığı 320 kDa olan bir pıhtılaşma proteindir. 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 hücrelerde yapılırken, B-alt birimi ise hepatositler tarafından yapılmaktadır. FXIII-A2 alt birimi megakaryositler, trombositler, monosit-makrofajlar ve monosit kökenli hücrelerde sentezlenir. Alt birimler plazmada birleşerek tetramerik özellik kazanır. Matür FXIII-A2 molekülü 731 aminoasitten oluşup, N-terminal ucunun ilk 37 aminoasiti aktivasyon bölgesidir. FXIII-B2 alt biriminin plazmadaki miktarının yaklaşık %50'lik kısmı serbest olarak bulunmaktadır. Trombin ve kalsiyumdan 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 ( $\alpha$ -lizin ve  $\gamma$ -glutamil arasında amino grubu taşınması ile) çapraz bağ oluşturarak fibrin polimerlerini akış stresine



ve fibrinolitik enzimlere karşı korur. Ortalama plazma konsantrasyonu  $105 \pm 28,56$  (protein miktarı olarak ortalama  $22 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) olup, yarılanma ömrü 9-12 gündür.

FXIII'ün hemostaz dışında anjiyogenez, yara iyileşmesi, kemik metabolizması, kalp-damar koruması, vasküler permeabilitenin idamesi ve gebelik durumunda zigotun uterusu yerleşme aşaması ve plasentasyon dönemi gibi yaşamsal önemi olan mekanizmalarda rolü olduğu bilinmektedir.

Kalıtısal FXIII eksikliği otozomal resesif genetik geçiş gösterir. Olguların %95'inde A-alt birim, %5'inde ise B-alt birim eksikliği görülmektedir. *FXIII-A* geni altıncı kromozom (6p24-25; 15 ekzon ve 14 intron bölgesi), FXIII-B geni ise birinci kromozom (1q31-32.1; 12 ekzon ve 11 intron) üzerindedir. *FXIII-A* geninde 150'den fazla mutasyon gösterilmişken, *FXIII-B* geni ile ilişkili sadece 16 mutasyon (missense mutasyon) saptanabilmiştir. *FXIII-A*-alt birimini ilgilendiren genetik bozukluğu %51'i missense mutasyonları şeklinde ortaya çıkmaktadır.

### Sınıflandırma

Oluşan genetik bozukluğa göre iki tip eksiklik tanımlanmaktadır. Tip I eksiklikte molekülün yapımında azalma varken (hem A hem de B alt birimi düşük), Tip II eksiklikte normal veya normale yakın konsantrasyonda, ancak işlev bozukluğu gösteren bir molekül yapımı vardır (A-alt birimi düşük, B-alt birimi normal). Kalıtısal ve edinsel FXIII eksikliklerinin sınıflandırılması, faktör antijen ve aktivite düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir.



Tablo 1. Kalıtsal ve edinysel FXIII eksikliklerinin sınıflandırılması, FXIII antijen ve aktivite düzeyleri

Eksiklik	Plazma FXIII aktivitesi	Plazma FXIII-A2B2 antijen	Plazma FXIII-A2 antijen	Plazma FXIII-B2 antijen	Trombosit FXIII aktivitesi	Trombosit FXIII-A antijen
<b>Kalıtsal FXIIIa eksikliği</b>						
Tip I	<%3	<%3	<%3	>%30	<%3	<%3
Tip II	<%3	%20-70 arası veya normal	%20-70 arası veya normal	>%30	<%3	%20-70 arası veya normal
<b>Kalıtsal FXIIIb eksikliği</b>	%5-10	<%3	%5-10	<%3	Normal	Normal
<b>FXIII inhibitör</b>						
Anti-FXIII-A						
Nötralizan	<%3	%20-70 arası veya normal	%20-70 arası veya normal	>%30	Normal	Normal
Non-nötralizan	<%3	<%3	<%3	>%30	Normal	Normal
Anti-FXIIIb						
<b>Diğer edinysel eksiklikler</b>	%20-70	%20-70	%20-70	%20-70 veya normal	-	-

(Kalıtsal FXIII eksiklikleri, "International Society on Thrombosis and Haemostasis, Factor XIII and Fibrinogen Scientific and Standardization Subcommittee" önerilerine göre düzenlenmiştir).



## Klinik

FXIII eksikliğinin klinik tablosu oldukça değişkendir. Ekimozdan yaşam tehlikesi oluşturan kafa içi kanamalara kadar farklı kanama tabloları görülebilmektedir. Klinik tabloların ortaya çıkışı ile faktör düzeyi arasında oldukça güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Faktör düzeyi ne kadar düşük ise klinik tablo o kadar ağır ve daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Ağır faktör eksikliklerinde (faktör düzeyi %1'in altında) %80 sıklıkta göbük bağı kanaması ve %30 sıklıkta kafa içi kanaması görülmektedir. Sindirim sistemi ve kas-eklem kanamaları genellikle FXIII aktivitesi %10'un altındaki değerlerde görülürken, ekimoz ve menoraji %24'ün altındaki değerlerde bildirilmiştir.

Nadir faktör eksikliklerinde spontan kanama bulgularının ortaya çıktığı en düşük faktör düzeyi (eşik değeri) konusunda veri azlığı nedeniyle bir fikir birliği yoktur. FXIII eksikliğinde önceki dönemlerde eşik değerin %2-5 arasında olduğu bildirilmekte idi. Ancak son yıllarda hasta kayıt sistemlerinden elde edilen verilere dayanarak faktör düzeyi >%3 olan olguların asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Ciddi kanamaları engelleyen eşik değerin ise %15 olduğu bildirilmesine rağmen uluslararası kılavuzlarda bu değerin %10-20 arasında olması gerektiği önerilmiştir.

Edinsel FXIII eksikliği de birbirinden oldukça farklı klinik tablolarla ilişkilendirilmiştir (Tablo 2). FXIII eksikliğinin en erken bulgusu göbük bağı (gecikmiş tipte) kanamasıdır. Bazen majör kanama bulgusu olmadan nedensiz, beklenenden uzun kanama tabloları da görülür. Kanama bulgusu olmayan ve tüm kanama testleri normal olan, ancak yara iyileşmesinde bozukluk ve tekrarlayan düşüşü olan kadınlarda FXIII eksikliği akla gelmelidir. FXIII-B eksikliğinin klinik tablosu FXIII-A eksikliğine göre daha hafif seyirlidir. Kanaması olsun veya olmasın FXIII eksikliği olgularında geleneksel kanama testleri normal sınırlardadır.

Edinsel FXIII eksikliğinde FXIII-A ve B-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'nin işlevini baskılayan A ve B-alt



birimine karşı allo/oto-antikorlar (inhibitör) oluşabilmektedir. Kalıtsal FXIII eksikliklerinde replasman tedavileri sonucunda FXIII'e karşı nadiren de olsa allo-antikorlar gelişebilmektedir. Edinsel olarak ortaya çıkan antikorlar ise oto-antikör niteliğindedir. Antikorlar nötralizan (FXIII işlevlerini bozan-ortadan kaldıran) veya nötralizan olmayan özelliğe sahip olabilir.

**Tablo 2. Edinsel FXIII eksikliği nedenleri**

Durum	Tablolar
Yapım azlığı	Karaciğer parankim hastalığı, lösemi, valproik asit, tocilizumab
Aşırı tüketim	Enflamatuvar bağırsak hastalığı, Henoch-Schönlein purpurası, trombotik olaylar, cerrahi, yaygın damar içi pıhtılaşması, yoğun bakım koşullarında uygulanan ekstrakorporeal membran oksijenasyon tedavisi (ECMO)
İmmün tablolar	Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, önemi bilinmeyen monoklonal gammopati
İlaçlar	İzoniazid, penisillin, fenitoin, praktolol, amiodaron
Diğerleri	Fatal demir entoksikasyonu

### Tanı

Klinik olarak FXIII eksikliği şüphesi olan olgularda global pıhtılaşma testlerinin (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, trombin zamanı ve kanama zamanı gibi) tümü normal sınırlardadır. FXIII eksikliği akla geldiğinde, öncelikle tarama testi yapılmalıdır. En iyi bilinen, hemen hemen her laboratuvarın yapabildiği ve ağır FXIII eksikliğini gösteren tarama testi pıhtı erime testidir (clot solubility test). Yapılması kolay olmasına rağmen, standardizasyonunun tam olamaması, duyarlılığının az olması ve sadece ağır eksiklikleri (<5 aktivite) saptayabilmesi gibi olumsuz yanları vardır. Bu nedenle günümüzde yapılması önerilmemekle birlikte, aktivite testlerine ulaşımın olanaklı olmadığı durumlarda yapılmaktadır. Orta ve hafif eksiklikleri göstermek için mutlaka aktivite testine ihtiyaç duyulmaktadır.

1. 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.

2. FXIII düzeyinin sayısal olarak saptanmasında fotometrik, inkorporasyon veya florojenik FXIII testleri kullanılır. Duyarlılığı yüksek, tekrarlanabilir ve otomatik analizörlerle yapılabilen testler olması nedeniyle mutlaka yapılması gereklidir. Her yöntemin avantaj ve dezavantajları vardır.

3. FXIII-A ve B-alt birimlerinin düzey tayinleri immünojenik yöntemlerle (ELISA ile antijen ölçümü vb.) yapılmaktadır. Tanısının doğrulanması ve tedavisinin yapılabilmesi için gereklidir.

4. FXIII inhibitör tayininde öncelikle karışım testi yapılması, sağlıklı plazma ve hasta plazmasının karışımı sonrası pıhtı erime testinin yapılması önerilir. Karışım testi nötralizan antikoları gösteren bir testtir. Non-nötralizan antikoları göstermek için ise FXIII-A veya B alt birimlerinin bağlama testi (binding assay) yapılmalıdır. FXIII inhibitör titrasyonu için klasik Bethesta yöntemi kullanılır.

5. FXIII genindeki mutasyonları saptayan moleküler metotlarla kalıtsal FXIII eksikliği tanısı doğrulanmış olur.

Laboratuvar tanısının doğru yapılabilmesi için basamaklı tanı yöntemi Şekil 1'de verilmiştir.

### **Tedavi**

FXIII eksikliğinin ana tedavisi replasman (yerine koyma) tedavisidir. Nadir faktör eksikliklerinde veri azlığı nedeniyle hedef değerler ve uygulama sıklığı konusunda belirgin bir fikir birliği oluşmamıştır. Hedef faktör düzeyi ve uygulama sıklığı uzun dönem profilaksi uygulamasına, klinik tablonun ağırlığına ve replasmanda kullanılan ürünün niteliğine göre değişmektedir.

Yerine koyma tedavisinde plazma kaynaklı FXIII (pFXIII), rekombinant FXIII (rFXIII), taze dondurulmuş plazma (TDP) ve kriyopresipitat (KP) kullanılmaktadır. Ülkemizde pFXIII ve rFXIII ruhsatlandırılmamıştır. Özel olarak temin edilmediği sürece sadece TDP veya KP kullanılabilir. Tedavi





**Plazma kaynaklı-FXIII konsantresi:** Pastörizasyon (60 °C-10 saat), adsorbsiyon, defibrinizasyon ve iyon değişim kromatografisi ile viral etkisizleştirme ve inaktivasyon işlemi uygulanmış yüksek saflıkta FXIII konsantresidir. Ülkemizde ruhsatlanmamıştır, yurt dışından temin yolu ile ürüne erişim sağlanabilmektedir. Uygulama dozu ve sıklığı klinik duruma göre değişmektedir.

**Rekombinant-FXIII-A alt birimi (rFXIII):** *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.

#### **A. Uzun dönem profilaksi (kanamadan koruyucu tedavi)**

Profilaksinin ne zaman başlanacağı, ne dozda ve ne sıklıkta yapılacağı konusunda belirgin bir görüş birliği yoktur. Kafa içi kanama geçirmiş veya geçirme olasılığı yüksek olan ağır FXIII eksikliklerinde, aile bireylerinde yaşamı tehlikeye sokan kanama öyküsü varlığında uzun dönem profilaksi uygulanmalıdır. Gerek pFXIII ve gerekse rFXIII ile uzun dönem profilaksi hem etkili-güvenli, hem de FXIII yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle kolay uygulanabilmektedir. FXIII dozu 10 IU/kg 2-6 haftada birden, 40 IU/kg 4 haftada bire kadar değişkenlik göstermektedir. Önerilen pFXIII dozu 20-40 IU/kg dört haftada bir iken, rFXIII dozu ise 35 IU/kg dört haftada birdir. Çukur faktör düzeyinin %15-20 arasında olması tekrarlayan kanama ataklarını engellemeye yeterlidir. Bu ürünlere ulaşılmadığı durumlarda KP ile uzun dönem profilaksi yapılabilir. KP'nin 1 torba/10 kg ve üç haftada bir olarak uygulanması önerilmektedir. Uzun dönem profilaksi TDP ile yapılmamalıdır.

#### **B. Akut kanama tedavisi**

Hafif kanamalar kan ürünlerine ihtiyaç duyulmadan traneksamik asit kullanımı ile kolaylıkla tedavi edilebilmektedir. Traneksamik asit, çocuklarda 20 mg/kg/gün, erişkinlerde ise 2-4 gr/gün iki ila 4 dozda önerilmektedir.



TDP ve KP eskiden bu yana orta ve ağır kanamaların tedavisinde başarı ile kullanılan kan bileşenleridir. Viral etkisizleştirme işlemlerinin olmaması ve bulaş sorunları nedeni ile TDP ve KP yerine artık pFXIII veya rFXIII konsantresi kullanılmaktadır. Trombosit içeriği FXIII'den zengin olduğundan ciddi kanama durumlarında trombosit infüzyonunun da yararlı olabileceği gösterilmiştir. Yaşamı tehlikeye sokan ciddi kanama veya büyük hematomlarda pFXIII 20-40 IU/kg veya 35 IU/kg rFXIII verilmelidir. FXIII'ün yarılanma ömrü kişiden kişiye ve kullanılan ürüne göre 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 gelişimdir. Hemofili A'da  $15-30$  oranında görülürken, FXIII tedavisinde inhibitör görülme sıklığı yaklaşık  $10$  civarındadır.

### C. Jinekolojik ve gebelik sorunları

FXIII eksikliği olan kadınlarda menoraji ( $24-64$  sıklıkta) ve ovülasyon sırasında intraperitoneal kanama (yaklaşık  $20$  sıklıkta) görülme sıklığı değişkenlik göstermektedir. Gerek traneksamik asit kullanımı ve gerekse uzun dönem profilaksi ile bu sorunlar rahatlıkla önlenebilmektedir.

Plasental implantasyon ve gebeliğin devamlılığı ve doğum sonrası kanama (PPH) için FXIII düzeyinin yeterli olması zorunludur. Ağır eksikliği olan olguların yaklaşık yarısı tekrarlayan düşüklere maruz kalırlar. Anne adayı gebe kalmadan önce mutlaka aylık profilaksi almalı, gebelik süresinde devam edilmelidir. Öncesinde profilaksi almayan hastalar için, gestasyonel hafta olarak 5. haftadan itibaren düşüklere önlenmesi amacı ile profilaksi başlanmalıdır. Gebelikte kullanım sırasında gestasyon seyrine ve fetüs gelişimine olumsuz bir yan etki gösterilmemiştir. pFXIII konsantresinin gerekli olduğu durumlarda gebelikte ve laktasyonda kullanılabileceği önerilmektedir.

Gebelikte FXIII klirensi artacağından mutlaka FXIII düzeyi izlenmeli ve FXIII düzeyi  $20$ 'nin üzerinde tutulmalıdır. Gebeliğin devamı ve



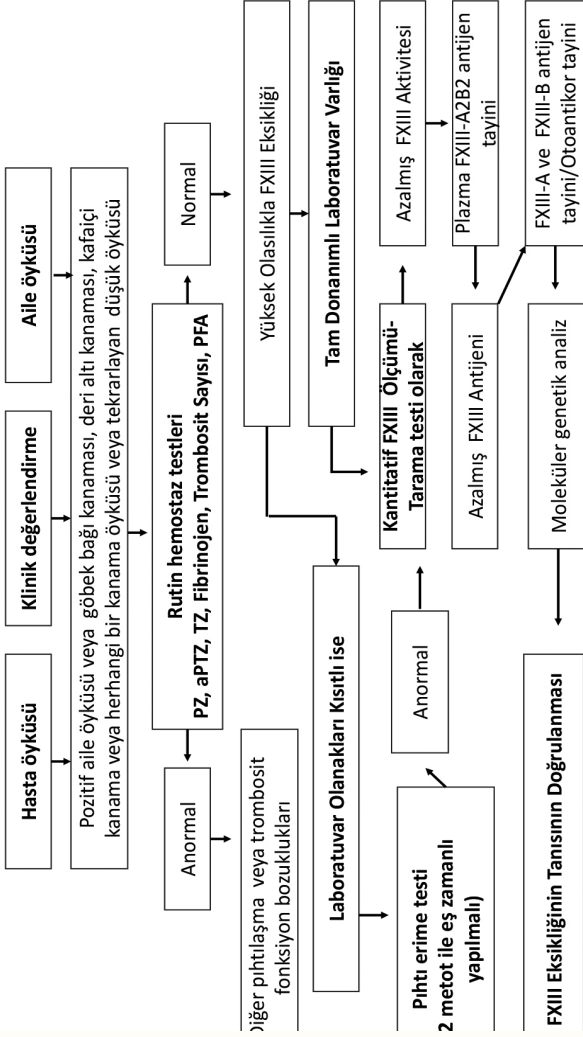
doğum için farklı doz ve farklı sıklıkta uygulamalar içeren öneriler bulunmaktadır. Gebeliğin 22. haftasına kadar aylık, daha sonra faktör düzeyini %30 civarında tutmak için 2-3 haftada bir uygulama önerisi yanındadır; 23. haftaya kadar haftada bir 250 IU, 23. haftadan doğuma kadar haftada bir 500 IU ile hedef faktör düzeyini  $>10$  IU/dL'de tutabildikleri ve doğum sırasında ise 1000 IU tek doz ile faktör düzeyinin %35 olabildiği gösterilmiştir. Bir diğer uygulamada ise 2-4 haftada bir 400-1250 IU dozda doğuma kadar, doğumda ise tek doz 1250 IU ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Doğum süreci başladığında FXIII düzeyinin  $>30$  olması önerilmektedir.

#### D. Cerrahi ve girişimsel işlemler

Cerrahi öncesi hazırlık uygulamaları prensip olarak kanama tedavisine benzerdir. Hafif ve ılımlı eksikliklerde bile cerrah işlem sırasında kanamalar görülebilmektedir. Cerrahi işlem öncesi pFXIII kullanımı önerilmektedir. rFXIII cerrahi işlem öncesi kullanımı konusunda henüz onay almamıştır. Uzun dönem profilaksi alan olgularda cerrahi zamanının bir sonraki profilaksi dozu uygulama gününe yakın bir tarihe göre düzenlenmesi önerilir. Minor cerrahi işlemlerde 10 IU/kg tek doz ve traneksamik asit kullanımı yeterli gelmektedir. Sünnet işleminde ise 30 IU/kg ve traneksamik asit eklenmesi yeterli hemostaz sağlamaktadır. Majör cerrahilerde preoperatif 30 IU/kg tek doz ve operasyon sonrası 3. günde 30 IU/kg uygulanmalıdır. Nöroşirurji operasyonlarında ise preoperatif ve post operatif üçüncü günde 50 IU/kg dozunda uygulama yapılmalıdır.

#### İnhibitörlü FXIII Tedavisi

FXIII inhibitör tanısı olan hastaların morbidite ve mortalitesi yüksektir. İnhibitör tanısı alan hastaların beşte biri ilk bir yıl içinde kaybedilmektedir. İzlem ve tedavisi konusunda bir fikir birliği yoktur. Sıklıkla ilk kullanılan ilaç prednizolondur. Dirençli olgularda siklofosamid ve/veya rituximab kullanılabilir. Yanıt alınamayan olgularda terapötik plazma değişimi denebilir. Plazma değişiminin etkisinin geçici olduğu bilinmelidir.



Şekil 1. FXIII eksikliğinin laboratuvar tanısı için önerilen basamaklı tanı yöntemi



## Kaynaklar

1. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Faktör XIII Eksikliği, 2013.
2. Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, Ariens RA, Muszbek L; Factor XIII and fibrinogen SSC of the ISTH. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost* 2011;9:1404-1406.
3. Trossaert M, Chamouard V, Biron-Andreani C, Casini A, De Mazancourt P, De Raucourt E, Drillaud N, Frotscher B, Guillet B, Lebreton A, Roussel-Robert V, Rugeri L, Dargaud Y. Management of rare inherited bleeding disorders: Proposals of the French Reference Centre on Haemophilia and Rare Coagulation Disorders. *Eur J Haematol* 2023;110:584-601.
4. Shapiro A. The use of prophylaxis in the treatment of rare bleeding disorders. *Thromb Res* 2020;196:590-602.
5. Dorgalaleh A, Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. *Blood Reviews* 2016;30:461-475.
6. Karimi M, Peyvandi F, Naderi M, Shapiro A. Factor XIII deficiency diagnosis: Challenges and tools. *Int J Lab Hem* 2018;40:3-11.
7. Janbain M, Nugent DJ, Powell JS, St-Louis J, Frame VB, Leissing CA. Use of factor XIII (FXIII) concentrate in patients with congenital FXIII deficiency undergoing surgical procedures. *Transfusion* 2015;55: 45-50.
8. Naderi M, Dorgalaleh A, Alizadeh S, Tabibian S, Hosseini S, Shamsizadeh M, Bamedi T. Clinical manifestations and management of life-threatening bleeding in the largest group of patients with severe factor XIII deficiency. *Int J Hematol* 2014;100:443-449.
9. Inbal A, Oldenburg J, Carcao M, Rosholm A, Tehranchi R, Nugent D. Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. *Blood* 2012;119:5111-5117.
10. Sharief LA, Kadir RA. Congenital factor XIII deficiency in women: a systematic review of literature. *Haemophilia* 2013;19:e349-357.
11. Fadoo Z, Merchant Q, Rehman KA. New developments in the management of congenital Factor XIII deficiency. *J Blood Med* 2013;4:65-73.
12. Factor XIII Deficiency-Symptoms, Causes, Treatment|NORD, <https://rarediseases.org/rare-diseases/factor-xiii-deficiency/> [available date: 11.07. 2023].
13. Noitz M, Brooks R, Szasz J, Jenner D, Böck C, Krenner N, Dünser MW, Meier J. Acquired factor XIII deficiency is common during ECMO therapy and



associated with major bleeding events and transfusion requirements. *J Clin Med* 2023;4115:1-10.

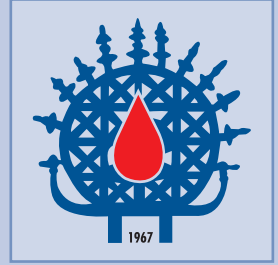
14. Caudill JS, Nichols WL, Plumhoff EA, Schulte SL, Winters JL, Gastineau DA, Rodriguez V. Comparison of coagulation factor XIII content and concentration in cryoprecipitate and fresh-frozen plasma. *Transfusion* 2009;49:765-770.
15. Kerlin B, Brand B, Inbal A, Halimeh S, Nugent D, Lundblad M, Tehranchi R. Pharmacokinetics of recombinant factor XIII at steady state in patients with congenital factor XIII A-subunit deficiency. *J Thromb Haemost* 2014;12:2038-2043.
16. Carcao M, Altisent C, Castaman G, Fukutake K, Kerlin BA, Kessler C, Lassila R, Nugent D, Oldenburg J, Garly ML, Rosholm A, Inbal A. Recombinant FXIII [rFXIII-A2] prophylaxis prevents bleeding and allows for surgery in patients with congenital FXIII A-subunit deficiency. *Thromb Haemost* 2018;118:451-460.
17. Poulsen LH, Kerlin, Castaman G, Molinari CA, Menegatti M, Nugent D, Dey S, Garly ML, Carcao M. Safety and effectiveness of recombinant factor XIII-A2 in congenital factor XIII deficiency: Real-world evidence. *Res Pract Thromb Haemost* 2022;6:e12628.
18. Menegatti M, Peyvandi F Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood* 2019;133:415-424.
19. Bouttefroy S, Meunier S, Milien V, Boucekine M, Chamouni P, Desprez D, Harroche A, Hochart A, Thiercelin-Legrand MF, Wibaut B, Chambost H, Rugeri L; CoDeC study group. Congenital factor XIII deficiency: comprehensive overview of the FranceCoag cohort. *Br J Haematol* 2020;188:317-320.
20. Kerlin B, Brand B, Inbal A, Halimeh S, Nugent D, Lundblad M, Tehranchi R. Pharmacokinetics of recombinant factor XIII at steady state in patients with congenital factor XIII A-subunit deficiency. *J Thromb Haemost* 2014;12:2038-2043.

NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ  
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

K VİTAMİNİNE BAĞIMLI  
FAKTÖRLERİN  
KALITSAL KOMBİNE  
EKSİKLİĞİ

X.  
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ









## K VİTAMİNİNE BAĞIMLI FAKTÖRLERİN KALITSAL KOMBİNE EKSIKLİĞİ

### Tanım

K vitaminine bağımlı faktörlerin (FII, FVII, FIX ve FX) kalıtsal kombine eksikliği otozomal çekinik kalıtılan, klinikte değişken kanama tabloları ile kendini gösteren nadir bir kanama bozukluğudur.

### Sıklık

K vitaminine bağımlı faktörlerin kalıtsal kombine eksikliği son derece nadir rastlanılan bir hastalıktır. Dünyadaki gerçek sıklığı hakkında net bir bilgi yoktur. Literatürde bildirilmiş 50'den az aile mevcuttur.

### Genetik/Biyoloji

FII, FVII, FIX ve FX karaciğerde sentezlenen serin proteaz yapısında proteinler olup işlev görür hale gelebilmeleri için yapılarında bulunan glutamik asit (Glu) rezidülerinin karboksillenerek  $\gamma$ -karboksilglutamata (Gla) dönüştürülmesi gerekir. Gla rezidüleri bu faktörlerin endotel ve trombosit yüzeyindeki fosfolipidlere bağlanmasını (kalsiyum varlığında) sağlar. Glutamik asitin  $\gamma$ -karboksilglutamata dönüşümü (karboksilasyon) gamma glutamil karboksilaz ( $\gamma$ -GK) adı verilen bir enzim tarafından katalize edilir. K vitamini bu enzimin kofaktörüdür. 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 K vitamini 2, 3 epoksit redüktaz kompleksinin (VKOR) denetimindedir. Bu enzimlerden ( $\gamma$ -GK, VKOR) birinin disfonksiyonu pıhtılaşma faktörlerinin yeterli karboksillenememesine ve dolayısıyla etkinliklerinin azalmasına yol açar.

K vitaminine bağımlı faktörlerin kalıtsal kombine eksikliği,  $\gamma$ -GK veya VKOR'da meydana gelen genetik defektlerin neden olduğu bir hastalıktır. Otozomal resesif kalıtılması nedeniyle erkek ve kadınlarda eşit oranda görülmesi beklenir,  $\gamma$ -GK geni 2. kromozom, VKOR geni 16. kromozom



üzerindedir. Etiyolojik sınıflama kolaylığı açısından  $\gamma$ -GK ve VKOR'un genetik defektleri sonucu gelişen K vitaminine bağımlı faktörlerin kalıtsal kombine eksiklikleri sırasıyla tip I ve tip II olarak adlandırılmaktadır.

Karaciğerde sentezlenen doğal antikoagülanlar da (protein C, S ve Z) K vitaminine bağımlı karboksilasyon olmadan işlev göremez.  $\gamma$ -GK ve VKOR enzim defektlerinde bu proteinlerin etkinlikleri de azalır. Ancak K vitaminine bağımlı faktörlerin kalıtsal kombine eksikliğinde tromboza yatkınlık olduğunu gösteren veri yoktur.

$\gamma$ -GK ve VKOR enzimleri karaciğerde sentezlenen osteokalsin, PROX, matrix-Gla protein ve nefrokalsin gibi farklı proteinlerin karboksilasyonunda da rol oynadığından söz konusu enzimlerin genetik mutasyonları iskelet sistemi anomalilerinin de görülmesine yol açabilir.

### Klinik

Klinik belirti ve bulguların çeşitliliği ve ortaya çıkış zamanı; genetik bozukluğun tipi, diyetle alınan K vitamini miktarı ve barsak mikrobiyotasının fonksiyonel durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterir (Tablo 1). K vitamini eksikliğinde klinik tablo artmış kanama eğilimi ile birlikte dir. İlaç kullanımı (antibiyotik, antikonvülzan, vb.), karaciğer yetersizliği, malabsorbsiyon gibi K vitamini yetersizliğine yol açan edinsel nedenlerin eklenmesi kanamaların beklenenden daha ağır ve gürültülü seyretmesine yol açabilir.

**Tablo 1. K vitaminine bağımlı faktörlerin kalıtsal kombine eksikliğinde görülen belirti ve bulgular [1,2,14]**

Göbek kanaması*	Menometroraji
İntrakraniyal kanama*	Yumuşak doku kanamaları
Gastrointestinal kanama*	Hemartroz †
Retroperitoneal kanama*	Deri, mukoza kanamaları
Hipermenore	Cerrahi işlem sonrası uzayan kanama

\*: Ağır faktör eksikliğinde (aktivite <%5) ciddi kanamalar hemen doğum sonrası veya yaşamın ilk aylarında görülebilir; †: Hemartroz nadir görülen bir bulgudur



Kanama belirti ve bulgularının yanı sıra iskelet sistemi deformiteleri, nazal hipoplazi, brakidaktili, ileti tipi işitme kaybı, psödoksantoma elastikum benzeri fenotip, osteoporoz, gelişim ve zeka geriliği gibi klinik bulgular da bildirilmiştir.

K vitaminine bağımlı faktörlerin kalıtsal kombine eksikliğinin benzer laboratuvar ve klinik bulgulara yol açabilecek edinsel ve kalıtsal hastalıklardan ayrılması önemlidir. Ayırıcı tanıda yer alması gereken durumların en önemlileri Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2. K vitaminine bağımlı kalıtsal kombine faktör eksikliğinde ayırıcı tanı [2,14]**

Edinsel nedenler	Kalıtsal nedenler
Neonatal K vitamini eksikliği	Kalıtsal tek faktör eksiklikleri (FII, FVII, FIX veya FX)
Beslenme bozukluğu	Nadir kalıtsal çoklu faktör eksiklikleri (FV+FVIII, FVII+FX)
İntestinal malabsorbsiyon (iltihabi barsak hastalıkları, Çölyak hastalığı, vb.)	
İlaç (antibiyotikler, antikonvülzanlar, varfarin ve fare zehiri gibi uzun etkili varfarinler, vb.)	
Karaciğer yetersizliği	
Edinsel hemofili	
Lupus antikoagülanı	
Faktör VII inhibitörü	

## DİKKAT

Yenidoğan döneminde K vitaminine bağımlı faktörlerin (FII, VII, IX ve X) plazma düzeyleri “gelişimsel hemostaz” nedeniyle, erişkin değerlere göre fizyolojik olarak düşüktür, faktör düzeyleri yaşamın 6. ayında normal erişkin değerlere yaklaşır. Bu durum, hemen kalıtsal eksiklik olarak kabul edilmemelidir. Diğer yandan, “yenidoğanın hemorajik hastalığı” ya da yeni adıyla “K vitamini eksikliğine bağlı kanama” olarak tanımlanan klinik tablo da ayırıcı tanıda akla gelmelidir; erken, klasik



ve geç tip olarak üç alt tipi vardır. Yenidoğanda bağırsaklarda K vitamini sentezleyen bakterilerin yeterli kolonize olmaması, K vitamini epoksit döngüsünün yeterli çalışmaması, artmış kinon metabolizması ve anne sütünde K vitamininin az miktarda bulunması gibi bazı nedenler yenidoğanda K vitamini eksikliği gelişimine zemin hazırlar, bu eksikliği önlemek için de her yenidoğan bebeğe doğumda K vitamini profilaksisi yapılmalıdır. Bu uygulamayla K vitamini eksikliğine bağlı kanamanın görülme sıklığı çok belirgin olarak azalmıştır.

Doğum sonrası ilk 24 saat içinde görülen K vitamini eksikliğine bağlı "erken tip" kanamada altta yatan en sık neden gebe annenin kullandığı bazı ilaçlardır (varfarin, antibiyotikler, antikonvülanlar, antitüberküloz ilaçlar, vb.). Bu bebeklerde doğum sürecindeki travmaya bağlı olarak genellikle yaşamı tehdit eden ciddi kanamalar (sefal hematoma veya kafa içi, göğüs kafesi ve/veya karın içi) gelişebilir.

Klasik tip K vitamini eksikliğine bağlı kanama yenidoğanda yaşamın 1-7. günleri arasında ortaya çıkar ve doğumda K vitamini profilaksisi yapılmamış olan bebeklerde gelişir. Göbek kordonu, sindirim sistemi, deri ve nazofarenks kanamanın en sık görüldüğü yerlerdir.

Geç tip K vitamini eksikliğine bağlı kanama ise postnatal 7. gün-6 ay arasındaki bebekler için tanımlanmış bir klinik durumdur, genellikle malabsorpsiyon veya biliyer sistem hastalıkları ile ilişkilidir. Bu tipte intrakraniyal kanama başta olmak üzere deri ve gastrointestinal sistem kanamaları bildirilmiştir.

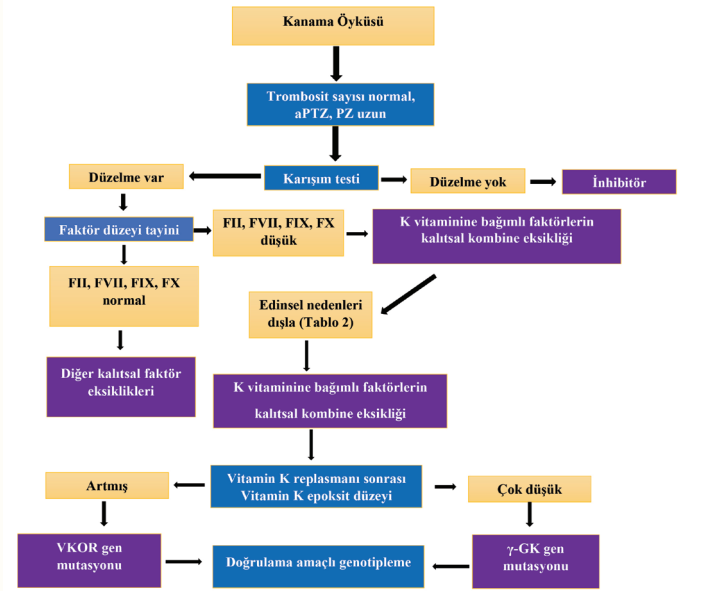
İleri yaşta başvuran ve daha önce belirgin kanama öyküsü olmayan kişilerde edinsel nedenler mutlaka araştırılmalıdır. Bunlardan en önemlileri karaciğer yetersizliği ve antibiyotikler, antikonvülanlar, varfarin ve fare zehiri gibi uzun etkili varfarinlerdir.

### Tanı

K vitaminine bağımlı faktörlerin kalıtsal kombine eksikliği, genellikle kanama öyküsü ve/veya tablosu ve uzamış aPTZ ve PZ saptanması ile karşımıza çıkar. Anamnez, fizik muayene ve rutin tetkiklerle (kan sayımı, biyokimyasal analiz) birçok durum (karaciğer yetersizliği, ilaç kullanımı,



malabsorpsiyon, zehirlenme, vb.) 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 değişkenlik gösterir. Yarı ömrü en kısa olan FVII genellikle en düşük saptanandır. Karışım testinde aPTZ ve PZ'de 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. Ancak ülkemizde birçok merkezde açlık hidrokinon düzeyi testi yapılamamaktadır. Doğumsal eksiklik düşünülen durumlarda  $\gamma$ -GK ve VKOR genotiplenmesi yapılabilir. Literatürde antenatal tanı ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır. Gebeliğin 3. trimesterinde K vitamini uygulanması yenidoğan döneminde ortaya çıkabilecek majör kanamaları önleyebilir. Şekil 1'de K vitaminine bağımlı kalıtsal kombine faktör eksikliğinde tanıya yardımcı bir yol haritası sunulmuştur.



**Şekil 1.** K vitaminine bağımlı faktörlerin kalıtsal kombine eksikliğine tanısal yaklaşım [1,2,14]



## Tedavi

K vitaminine bağımlı faktörlerin kalıtsal kombine eksikliğinde kanamanın önlenmesi veya tedavisinde; K vitamini, K vitaminine yanıt alınamayan hastalarda ise protrombin kompleks konsantreleri (PCC) veya alternatif olarak taze donmuş plazma (TDP) kullanılır.

K vitamininin bilinen üç şekli mevcuttur. Tedavide K1 vitamini kullanılır. Kanama kliniği ve genetik defekt ile K vitamini tedavisine yanıt arasında doğrusal bir ilişki yoktur. Kanama kliniğine göre uzun dönem profilaksi için günlük-haftada bir 5-20 mg dozunda oral veya haftada bir 5-20 mg intravenöz K1 vitamini kullanımı önerilmektedir [1-3,5]. Literatürde haftada bir, 10 mg K1 vitamini ile başarılı sınırlı veri mevcuttur [1]. Antibiyotik veya antikonvülzan ilaç kullanımı, gebelik, malabsorbsiyon veya enfeksiyon gibi vücudun K vitamini gereksiniminin arttığı durumlarda kanama riski artacağından yeterli dozda K1 vitamini verildiğinden emin olunmalıdır. Türkiye'de halihazırda oral K1 vitamini bulunmamaktadır. Piyasada parenteral preparat bulunmaktadır. Her ampulde 10 mg ve 2 mg K1 vitamini bulunan formları mevcuttur.

Hafif kanama veya minör cerrahi girişimlerde K1 vitamininin 10 mg IV ya da subkütan uygulanması önerilir. Alternatif olarak traneksamik asit çocuklarda 15-20 mg/kg ya da erişkinde 4x1 gr uygulanabilir [2,5].

Damar içi 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 15-25 mL/kg olup [2,5], 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. Ciddi kanamalar ve majör cerrahi girişimler için 20-30 IU/kg PCC ile birlikte K vitamininin 5-20 mg dozunda uygulanması önerilir [1,2]. Kanamada ve cerrahi işlemlerde kalıcı hemostaz sağlanana kadar PZ izlemi altında uygun aralıklarla doz tekrarları yapılmalıdır.



K vitaminine bağımlı faktörlerin kalıtsal kombine eksikliği tanılı gebelerin yönetiminde 36. haftadan itibaren günlük 10 mg K1 vitamini replasmanı, normal spontan vajinal doğumdan önce tek doz PCC 20-40 (FIX) IU/kg, eğer sezaryen yapılacaksa 3 gün öncesinden başlanarak günlük yine aynı dozda uygulanması, doğum sırasında enstrüman kullanımından kaçınılması, kordon kanı alınarak PZ, aPTZ, Faktör II, VII, IX, X düzeylerinin ölçülmesi, doğum sonrası intramusküler K vitamini uygulanması (gerekirse 10 dakika soğuk uygulama yapılması) ve kraniyal ultrasonografi ile intrakraniyal kanamanın araştırılması önerilir [4].

### DİKKAT

Aktive PCC kullanımı, tromboza yol açma riski nedeniyle bu hastaların tedavisinde önerilmemektedir.

K vitaminine bağımlı faktörlerin kalıtsal kombine eksikliğinde kanamaların rekombinant aktive FVII ile başarı ile önlenebildiğine dair olgu bildirimleri mevcuttur.

### Kaynaklar

1. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment Blood. 2015;125:2052-2061.
2. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, Bowles L, Chowdary P, Grainger J, Mainwaring J, Mathias M, O'Connell N; BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. B J Haematol 2014;167:304-326.
3. Jain S, Acharya S.S. Management of rare coagulation disorders in 2018. Transfus Apher Sci 2018 ;57:705-712.
4. Ayyash M, Chitlur M, Oldenburg J, Shaman M. Suspected vitamin K-dependent coagulation factor deficiency in pregnancy: A case report. Case Rep Womens Health 2022;34:e00416.
5. Menegatti M, Peyvandi F Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia Blood 2019;133:415-424.
6. Lapecorella M, Napolitano M, Bernardi F, Pinotti M, Sbrighi PS, Marchetti G, Canella A, Caruso P, Orecchioni A, Mariani G. Effective hemostasis during minor surgery in a case of hereditary combined deficiency of vitamin K-dependent clotting factor. Clin Appl Thromb Hemost 2010;16:221-223.



7. Paula HB Bolton-Maggs. The rare coagulation disorders. WFH Treatment of Hemophilia April 2006, No. 39.
8. Mathonnet A, Cunat S, Allias F, Caillot S, Thonnon C, Till M, Attié-Bitach T, Touraine R, Meunier S, Cartellier C, Rossi M, Attia J, Putoux A. GGCX-related congenital combined vitamin K-dependent clotting factors deficiency-1: Description of a fetus with chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet A* 2022;188:314-318.
9. Bhattacharyya J, Dutta P, Mishra P, Dixit A, Srinivas U, Kannan M, Kumar R, Choudhry VP, Saxena R. Congenital vitamin K-dependent coagulation factor deficiency: a case report. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:525-527.
10. Brenner B, Kuperman AA, Watzka M, Oldenburg J. Vitamin K-dependent coagulation factors deficiency. *Semin Thromb Haemost* 2009;35:439-446.
11. Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006;166:391-397.
12. Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Blood* 1999;93:1798-1808.
13. Leissingner CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: A review of the literature. *Am J Hematol* 2008;83:137-143.
14. Napolitano M, Mariani G, Lapecorella M. Hereditary combined deficiency of the vitamin K-dependent clotting factors. *Orphanet J RareDis* 2010;5:1-8.
15. Oldenburg J, von Brederlow B, Fregin A, Rost S, Wolz W, Eberl W, Eber S, Lenz E, Schwaab R, Brackmann HH, Effenberger W, Harbrecht U, Schurgers LJ, Vermeer C, Müller CR. Congenital deficiency of vitamin K dependent coagulation factors in two families presents as a genetic defect of the vitamin K-epoxidoreductase-complex. *Thromb Haemost* 2000;84:937-941.
16. Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding – a mini review. *Wien Med Wochenschr* 2008;158:385-395.
17. Presnell SR, Stafford DW. The vitamin K-dependent carboxylase. *Thromb Haemost* 2002;87:937-946.
18. Rost S, Fregin A, Ivaskевичius V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz HJ, Lappegard K, Seifried E, Scharrer I, Tuddenham EG, Müller CR, Strom TM, Oldenburg J. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427:537-541.

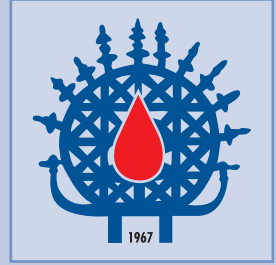


NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ  
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

# PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİ

## XI. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ







## PLAZMİNOJEN EKSIKLİĞİ

Plazminojen damar içi ve dışı fibrinolitik (fibrinin parçalanması), yara iyileşmesi, hücre göçü, doku oluşumu, angiogenez ve embriogeneizde rol oynayan bir proteindir. Arg561-val562 noktalarındaki peptidin kesilmesi sonrasında plazminojen plazmine döner, bu işlemde doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) ya da ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (u-PA) rol oynar. T-PA ile aktive olan plazminojen fibrin erimesinde rol oynarken, u-PA yara yeri iyileşmesi ve doku oluşumunda etkili olur. Plazminin asıl substratı fibrindir. Kanın aşırı pıhtılaşmasını önlemek ana görevidir. Vücuttaki tüm membran yüzeyleri fibrinden fibrinolitik aktivitesi olan plazminojen sayesinde temizlenir ve nemlenir. Vücut sıvılarında plazminojen aktivitesi olmadığına membranlarda fibrinden zengin materyal birikimi olur, membranlar kalınlaşır, odunsulaşır. Bu nedenle sadece konjonktiva değil ağız boşluğu, dil, nazofarenks, bronş ağacı, kadın genital sistemi ve serebral ventrikül sistemi kaplayan membranlarda da odunsu görünümü lignöz konjunktivit (LC) ile birlikte ya da LC gelişmeden önce oluşabilir.

Plazminojen-/-olan farede hem LC'nin hem de insanda olduğu gibi tüm farelerde otitin geliştiği ispatlanmıştır. Ayrıca, 6-12. haftada başta karaciğer olmak üzere tüm organlarda fibrin birikimi izlenmiştir. Ancak büyük damarlarda tıpkı insanlardaki gibi tromboz saptanmamış, küçük damar ve kapillerlerde insanlardan farklı olarak tromboz görülmüştür. Buna karşılık literatürde, kateterlerde fibrinden zengin tıkanıklık problemi (özellikle ventriküloperitoneal şantlarda tekrarlayan, açıklanamayan tıkanıklık varsa) plazminojen eksikliğinde belirtilmektedir. İlk olarak 1982 yılında heterozigot plazminojen eksikliği olan bir hastada tromboemboli olduğu gösterildiyse de daha sonraki çalışmalarda plazminojen eksikliği ile tromboza eğilim olmadığı gösterilmiştir. Homozigot ya da bileşik heterozigot plazminojen eksikliği olan hastalarda şimdiye dek tromboz saptanmamıştır. İnsanlarda fibrin eritilmesinde problem olmasına karşın neden tromboza eğilim olmadığı halen çözümü bilinmeyen bir sorudur. Bu hastaların fibrinojenlerinin plazminojene bağımlı olmayan bir yol



olan, aktive olmuş monositoid hücrelerin içine alınarak parçalanmasının trombozu engellediği düşünülmektedir (mac-1 CD 11b/CD18) [20]. Bazı yazarlar da diğer serin proteazların, azalmış plazmine bağlı fibrinolizi kompanse ettiğini düşünmektedirler.

Plazminojen mutant farelerde lipid dokuda azalma, düşük kilo yanında ölüm riskinin de arttığı gösterilmiştir. Bu farelerde pitüiter bez küçüktür ve kortikosteroid salgılatan hormon düzeyinde artış gözlenir. Bu fare deneyi plazminojenin sistemik nöroendokrin düzenleyici sistemde de etkili olduğunu ispatlamıştır.

### **Tarihçe**

Odunsu konjonktivit ilk olarak 1847'de Bouisson tarafından tanımlandı, 1933'te konjonktivitin adını odunsu olarak koyan ise Borel'dir. Mingers ve Schuster birbirlerinden bağımsız olarak plazminojen eksikliği ile LC arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Drew ve ark. ise deneysel olarak gen mutasyonu sonucunda plazminojen eksikliği gelişen farelerde LC geliştiğini ispatladılar.

### **Histoloji**

Psödomembranların incelenmesi ile bozulmuş epitel artıkları, fibrin birikimi, enflamatuvar hücreler ve fibroblastlar arasında hyalin benzeri madde birikimi olduğu saptanır.

### **Sıklık**

Plazminojen eksikliğinin sıklığı 1/1.000.000 olarak düşünülmektedir.

### **Sınıflandırma**

Tip 1 plazminojen eksikliğinde immünoreaktif plazminojen düzeyi, fonksiyonu ile paralel olarak azalır. Plazminojenin aktivitesi ise normaldir. Heterozigot plazminojen eksikliği olan 265 olguda tromboz 18 olguda (%6,8), bu olguların plazminojen eksikliği göstermeyen aile bireylerinde tromboz sıklığı ise 6/170 (%3,5) sıklıkta saptanmıştır ve aralarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu görüşü destekleyen diğer bir çalışmada da homozigot ya da bileşik heterozigot plazminojen eksikliği olan hastalarda şimdiye dek tromboz saptanmamıştır. Plazminojen



-/- olan farelerde de büyük damarlarda tromboz gösterilmemiştir. Bu farelerde damar içi fibrinolizin plazminojenden bağımsız olan fibrinoliz mekanizmaları (katepsin, elastaz, matriks metalloproteinazlar) sayesinde tromboz geliştirmedeği düşünülmektedir. Bu farelerde büyük damarlarda tromboz yok iken küçük damar ve kapillerlerde tromboz vardır, ancak insanlarda benzer bulgular gösterilememiştir. Buna karşın literatürde kateterlerde fibrinden zengin tıkanıklık (özellikle ventriküloperitoneal ve beyin omurilik sıvısı şantlarında tekrarlayan açıklanamayan tıkanıklık varsa) plazminojen eksikliğinde belirtilmektedir.

Tip 2 plazminojen eksikliği ya da diğer adı ile displazminojemi ilk olarak 1978'de 31 yaşındaki Japon erkek hastada gösterilmiş ve bu mutasyon plazminojen Tochigi olarak adlandırılmıştır. Sonrasında değişik mutasyonlara bağlı Nagoya, Osaki, Kanagawa gibi değişik mutant plazminojenler bulunmuştur. Displazminojeneminin de trombozla ilişkisi gösterilememiştir. Displazminojemi neticesinde plazminojen aktivitesi %1,5-4,8 olsa bile tromboz saptanmaz ve LC oluşmaz. Etiyopatogeneizde düşük lokal plazminojen aktivitesinin bile damar içi ve dışı fibrin ve fibrinogen eritmede yeterli olduğu düşünülmektedir.

Ülkemizden Celkan ve ark.'nın takip ettiği serilerinde; 13 kız, 8 erkek (kız/ erkek oranı =1,62) ve başvuru yaşı ortalama 6, ortanca 3,8 yaş (dağılım: 7 ay-33 yaş) olan plazminojen eksikliği tanılı olguların şikayetlerinin ilk olarak ortalama 4,5 aylıkken (15 gün-12 ay) başlamasına rağmen tanılarını çok geç (3 ay-29 yaş) aldıkları saptanmıştır. On iki hastanın ebeveynlerinin akraba olduğu görülmüştür. Serilerinde genetik mutasyonlar yanında polimorfizmlerin de saptandığı görülmektedir. On üç hastada gözdeki odunsu membran cerrahi olarak temizlenmesine rağmen çok kısa sürede nüks etmiştir. On dört hastaya intravenöz ve göze lokal taze donmuş plazma uygulanmıştır. İki erkek olguda TDP'nin sadece göze uygulanması yeterli olmuştur. Sık transfüzyon yapılan olgularda klinik daha iyi seyretmiştir. İki kız çocuk endoftalmıt sonucunda gözünü kaybetmiştir. Dört ağır olguda, TDP'nin lokal ve göze uygulanmasına rağmen, tekrarlayan cerrahi girişim uygulanması gerekmiştir. Taze donmuş plazmaya klinik yanıt geçici de olsa %64,2



(9/14) olarak bulunmuştur. Tüm olgularda ilk bulguların 1 yaş altında başladığı, erkek çocuklarda bulguların 4-5 yaşta hafiflediği, kızlarda ergenliğe dek devam ettiği belirtilmektedir. Hidrosefali ve duyma kaybı önemli bulgular olarak bildirilmiştir. Solunum sıkıntısı olan bronşiyal tutulum saptanan bir hastaya bronkoskopi ile TDP ve t-PA verilerek membran temizlenmesi ile klinik yanıt alınmasına rağmen kısa sürede nöks gözlenmiştir. Diğer 2 yaş kız hastada ise solunum sıkıntısının intravenöz TDP sonrasında hemen düzeldiği ve tekrarlama olmadığı (hastanın 2-3 haftada bir halen TDP aldığı bildirilmektedir) vurgulanmaktadır. Gingivitis ve konjonktivit birlikteliği olan ve diş eti opere edilen 2 olguda ilginç olarak göz problemlerinin diş eti bulgularının gerilemesi ile azaldığı belirtilmiştir.

Bu serinin hastalarında da literatüre benzer şekilde tromboz saptanmamıştır. Bu olgularda fibrin eritilmesinde problem olmasına karşın neden tromboza eğilimi olmadığı halen cevabı bilinmeyen bir sorudur.-

### Genetik

Plazminojen 6. kromozomda bulunan ve 19 ekzon, 18 introndan oluşan bir gen tarafından kodlanır. Plazminojen DNAsı 2,7 kb ağırlığında, 791 amino asitten oluşan bir proteini kodlar. Plazminojen başlıca karaciğerde sentezlenir, ancak insanlarda korneada da sentezlendiği gösterilmiştir.

Dikkat edilirse literatürdeki plazminojen eksikliği olan serilerdeki hastaların önemli bir kısmı Türk kökenlidir ve mutasyonlar heterojendir. Heterozigot plazminojen eksikliğinin sıklığı için Minnesota'da %0,5, Güney Almanya'da %0,13, İskoçya'da %0,26 ve Japonya'da %0,42 oranları verilmiştir. En sık saptanan genetik bozukluk K19E olan missense mutasyondur (%34), klinik nispeten daha hafiftir ve kanda plazminojen belli oranda saptanabilir. Bu mutasyon sonucunda oluşan plazminojen bir lizin residüsünü kaybeder ve yarılanma ömrü 2 günden 3-5 saate kısılır. Saptanan mutasyonların sonucunda plazminojenin salınımında bozukluk oluşur veya parçalanması artar. Bazen mutasyon saptanmadığı



halde polimorfizmlerin saptanması da ağır klinik tabloya neden olabilmektedir. Teft ve ark.'nın serisinde 50 hastanın 21'i Türk kökenli ve bunların 19'unda da ebeveynler arasında akraba evliliği saptanmıştır. Bu çalışmada genetik olarak mutasyon 50 hastanın 31'inde homozigot ya da bileşik heterozigot olarak gösterilmiştir. Heterozigot mutasyon saptanan olguların 3'ünde mutasyon saptanmayan alelde polimorfizm göstermişlerdir. İlginç olarak çok ağır kliniği olan 12 Türk çocuğunda mutasyon gösterilmemiş, ancak değişik polimorfizmler saptanmıştır. Türk çocuklarında saptanan mutasyonlar da heterojendir. Celkan ve ark.'nın serisinde de bazı olgularda mutasyon saptanmamasına rağmen polimorfizmlerin ağır klinik bulgulara neden olabildiği belirtilmiştir. Plazminojen eksikliğinde mutasyon ve polimorfizmler halen incelenmekte ve fenotip-genotip ilişkisi çözülmeye çalışılmaktadır. Türkiye'den plazminojen eksikliklerinin genetik incelemesinin yapıldığı çalışmada daha önce gösterilmemiş mutasyon ve polimorfizmler de saptanmıştır.

### **Klinik**

Yetmiş dört plazminojen eksikliği olan hastanın toplandığı bir çalışmada ortalama tanı yaşı 9,5 ay (3 gün-61 yaş), kız/erkek oranı 1,43/1 olarak bulunmuştur. Bir diğer çalışmada benzer olarak 106 olgu değerlendirilmiş ve doğumdan 85 yaşa dek tanı alan olgu bildirilmiştir. Bu çalışmada da kız/erkek oranı 1,39'dur. Celkan ve ark.'nın serisinde de kızlar daha fazla saptanmış ve şikayetlerin başlangıç yaşı 15 güne dek inmesine rağmen, ortalama tanı yaşı 6 yıl (3 ay-29 yaş) olarak bulunmuştur.

Plazminojen eksikliği sadece gözü tutmaz, sistemik bir hastalık tablosu oluşturur. Daha nadir olsa da vücuttaki tüm membranlar etkilenebilir. Santral sinir sistemi, deride juvenil kolloid milium, gingiva, solunum yolu, kadın genital yol, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem membranları tutulabilir.

Lignöz konjonktivit (LC, odunsu konjonktivit), gözde kronik yaşarma, kızarıklık, konjonktivit ve psödomembran oluşumu ile karakterizedir.



Göz kapakları içinde beyaz-sarı bazen kırmızı renkte kalın odunsu görünümde olan bir katman saptanması hastalık için tipiktir. Üst göz kapağı daha sık tutulmaktadır. Kornea tutulumu genellikle körlükle sonuçlanacağı için daha dikkatli izlenmelidir. Klinik genellikle süt çocukluğunda başlar. Lokal hasar, enfeksiyon ve göz cerrahisi membran oluşumunu tetikler. Lignöz konjonktivit genelde plazminojen eksikliğinin en rahatsız edici klinik formudur ve plazminojen eksikliği olanlar tanı alana dek bu nedenle değişik göz damlaları ile tedavi edilmektedir (kortikosteroid, siklosporin, hyalüronidaz, heparin, antiviral, antibakteriyal, antifungal, vb). Ancak literatürde değişik sonuçlar verilmekte ise de göz damlalarının odunsu membrana etkisi tartışmalıdır. Tıpkı göz damlalarında olduğu gibi cerrahi membran temizliği de çok kısa süreli iyilik hali sağlar ve işlemin ardından membran gelişimi tetiklenerek daha da artar. Bu hastalarda tedavide topikal lys-plazminojen veya plazminojen konsantratu kullanıldığında başarı elde edilir. Plazminojen sadece karaciğerde değil gözde korneada da sentezlenmekte ve gözyaşı içinde yer almaktadır. Genelde yaşla beraber LC bulguları gerilemekte, hatta bazen kendiliğinden düzelmeye saptanabilmektedir. Uzun süreli takipte kalan olgular incelendiğinde 13 olguda görme bozukluğu izlenirken, sadece 7 olgu kendiliğinden düzelmiştir. Literatürde intravenöz plazminojen tedavisi ile tamamen düzelen olgu bildirilmektedir. Tedavide kullanılan siklosporin, heparin, kortikosteroid damlalarla odunsu membranlarda incelmeye oluşur ve yumuşama gerçekleşir. Cerrahi temizleme sırasında heparinle takviye edilmiş plazma ile yıkama ve sonrasında kortikosteroid kullanımı önerilmektedir. Membranlar T-hücreden ve IL-2 reseptöründen zengin olduğu için immün sistem baskılayıcı siklosporin tedavide bir miktar iyilik hali sağlayabilir. Son yıllarda amniyotik membran transplantasyonu yapılarak düzelen olgular bildirilmiştir. Ancak, Schuster ve ark.'nın [6] bu konuda çekinceleri vardır, transplant materyalinin membran oluşumunu tetikleyeceğini düşünmektedir. Skleral greftleme öneren yazarlar da vardır.

Klinik şikayetlerin değerlendirildiği 74 olguluk seride 60 hastada (%80) lignöz konjonktivit, 22/74 (%30) hastada lignöz gingivitis ve diş





kaybı, 17/74 (%20) hastada üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu (sinüs, larenks, alveol), 11/74 (%15) hastada orta kulak, 7/74 (%9) hastada kadın genital yol (vajen, serviks, fallop kanalı, adneksler, vb.), 2/74 (%2,7) hastada gastrointestinal ve 3/74 (%4) hastada genito-üriner (böbrek taşı) ve 1/74 (%1) hastada deri tutulumu saptanmıştır. Benzer olarak Teft ve ark.'nın 50 olguluk serisinde de LC en sık (%80) saptanan şikayet olarak bildirilmiştir. Bunu sırası ile gingivitis, bronş ağacı tutulumu, kulaklar, vajen ve gastrointestinal mukoza izlemektedir (%34, %16, %14, %8 ve %2). Hidrosefali %8 olguda saptanmış ve şant takılan 4 hastanın 3'ünde şant tıkanıklıkları defalarca tekrarlamasına rağmen hiçbir olguda tromboz klinik olarak saptanmamıştır.

Diğer 106 olguluk seride de oranlar benzerdir. LC en sık olarak palpebrada 90/106 hastada (bulber 23/106, kornea 26/106) saptanmıştır. Üst göz kapağı daha sık tutulmaktadır. Kornea tutulumu genellikle körlükle sonuçlanacağı için daha dikkatli izlenmelidir. Bu serinin 56/106 olgusunda her 2 gözde saptanmıştır. Celkan ve ark.'nın serisinde de LC olgularında lezyonlar her 2 gözde ve üst kapakta daha fazla (10/12) saptanmıştır. Gözden eksizyonel olarak çıkarılan membranların histopatolojik incelemesinde amorf eozinofilik infiltrasyon yanında saç, kirpik toz vb. gibi maddelere de rastlanmıştır. Celkan ve ark.'nın serisinde kız çocuklarının göz bulguları erkek çocuklara göre çok daha ağır bulunmuştur. Olgulardan 2'sinde LC körlükle sonuçlanmıştır. Tedavide kullanılan siklosporin, heparin, kortikosteroid damlalarla odunsu membranlarda inceleme ve yumuşama gerçekleştiği belirtilmektedir, cerrahi temizleme sırasında heparinle takviye edilmiş plazma ile yıkama ve sonrasında kortikosteroid kullanımı önerilmektedir. Membranlar T-hücreden ve IL-2 reseptöründen zengin olduğu için immün sistem baskılayıcı olarak siklosporinin tedavide bir miktar iyilik hali sağlayabileceği belirtilmektedir.

Lignöz konjonktivit sonrasında en sık görülen klinik form lignöz gingivittir (LG). Literatürde bu bulguya dikkat çeken bir Türk patoloğudur. Tedavi yaklaşımı zor olan bir klinik formdur. Genelde diş kaybı ile sonuçlanmaktadır. Celkan ve ark.'nın serisinde de 3 olguda ağır formda



gingivitis bulguları saptanmış ve 4 olguda cerrahi eksizyonla belli ölçüde iyilik hali sağlanmıştır. Son yıllarda varfarin kullanımı ile başarılı sonuç bildiren yazarlar vardır.

İlk olarak 1994'te, 26 aylık bir kız çocuğunda tıkaçıcı tipte oluşmuş hidrosefali, LC ve şant tıkanıklığının etiolojisi araştırılırken plazminojen eksikliği gösterilmiştir. Bu hastada plazminojen kan düzeyi ve aktivitesi gösterilemeyecek kadar düşük saptanmıştır. Daha sonraki yıllarda kan plazminojen düzeyi düşük saptanan hastalarda homozigot ya da bileşik heterozigot plazminojen mutasyonları gösterilmiştir. Diğer hastalıklardan farklı olarak polimorfizmlerin de ağır tablolara neden olması plazminojen eksikliğinin genotip-fenotip incelemesinin henüz tam çözülemediğinin bir göstergesidir. Santral sinir sistemi (SSS) membranlarının tutulması ile hidrosefali ve Dandy-Walker sendromu görülmüştür. SSS tutulumu bazı olgularda LC ve LG'den önce oluşur. Hidrosefali olan olgularda tekrarlayan şant tıkanıklıkları en önemli sorundur.

Lignöz servikovajinit tanı ve tedavisi zorlayıcıdır. Kronik ve tedaviye dirençli servikovajinitli olgularda tanıda gecikme olabilmekte ve istenilen gebelik gerçekleşmemektedir.

Hastalarda gecikmiş yara iyileşmesi de saptanmıştır. Celkan ve ark.'nın serisinde ebeveynler özellikle yara kapanmalarının uzun sürdüğüne dikkat çekmişlerdir.

Akciğer tutulumu gösteren olgularda klinik gidiş daha kötü seyredir. Akciğer ve solunum yollarının tutulması klinik olarak nadir olmakla birlikte literatürdeki olgular genelde Türk kökenli olgulardır. Özçelik ve ark.'nın olgusu hidrosefalili bir bebek olup kısa sürede kaybedilmiştir. Postmortem incelemede özellikle alveol septalarında amorf eozinofilik materyal birikimi histopatolojik olarak saptanmıştır. Bu materyal subepitelyal alanda da birikmiştir. Celkan ve ark.'nın serisinde ağır akciğer enfeksiyonu gözlenen iki kız olgu belirtilmektedir.

Plazminojen eksikliği kliniğinin diğer bir formu ise "Jüvenil kolloid milium"dur. Dermatolojik bir bulgu olup küçük, sarı-kahverengi, şeffaf,



özellikle güneş gören bölgelerde (üst dudak, burun, yanaklar) olan papüller ile karakterizedir. İki-4 yaşta sıktır. En sık güneş yanıkları sonrasında saptanır. Güneşten korunma ile kendiliğinden geçer. Histolojik olarak amorf, eozinofilik kolloid birikimi özellikle dermal papilla içine uzar. Genellikle aile öyküsü vardır.

Homozigot kadın olgular genellikle kanalda fibrine ikincil gelişen enflamasyonla tıkanma ve bozuk ovülasyona bağlı gebe kalamamakta ya da gebe kalsa bile canlı çocuk sahibi olamamaktadır.

Homozigot olgularda plazminojen düzeyi 1-9 mg/dL ve aktivitesi %1-51 oranları arasında saptanmıştır. Plazminojen eksikliği saptanan hastaların sağlıklı gözüken kardeşlerinde bazen plazminojen düzeyi düşük bulunmaktadır. Bu kişilerde bulguların daha sonra ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Heterozigotlar ise kesinlikle asemptomatiktir. Heterozigot plazminojen eksikliği olan 20 ailenin incelenmesi sonucunda diğer tromboz faktörleri kadar olmasa da plazminojen heterozigot taşıyıcı olanların tromboza eğilimli olduğunu Sartori ve ark. öngörmektedir. Ancak, buna karşıt düşüncede olan çalışmalar da vardır. Diğer tromboza yatkınlık taşıyan faktörlerin birlikte bulunması tromboza eğilimi artırabilir.

Plazminojen düzeyinin düşük olması sonucunda fibrin ve fibrinojen temizlenmesinde ve yara iyileşmesinde bozukluk oluşur, enflamasyonun tetiklenmesi ile bir kısır döngü oluşarak membran sürekli patolojik biçimde, odunsu adı verilecek kadar kalınlaşır. Bu grup hastalarda kanama kontrolü amacı ile antifibrinolitik olarak traneksamik asit kullanılması tablonun ağırlaşmasına neden olur, bu nedenle kesinlikle kullanılmamalıdır. Literatürde kemoterapi tedavisi ve plazmaferez sonrasında gelişen edinsel plazminojen eksikliği vardır.

Bazen plazminojen eksikliği düşünülen olgularda kan plazminojen düzeyi ve aktivitesi normal bulunmaktadır. Bu durumda lipoprotein a ve PAI-1 düzeyininin çalışılması uygun olur, çünkü rölaf olarak kan plazminojeni etkisiz hale gelmiş olabilir.



## Tedavi

Hastalığın altta yatan nedeni bilinmesine karşın halen tedavide standart bir klinik yaklaşım yoktur.

Klinik olarak tek bulgu LC ise 10 mM/1 mg/dL plazminojen içeren göz damlası kullanımı ile tüm bulgular gerilemektedir. İtalya ve Amerika'da piyasada olan 2 ilaç formu vardır [43].

Plazminojenin doğal kaynağı plazmadır. Topikal ve subkonjonktival etkili olduğu görülmüştür. Lignöz membranlarda plazminojenle birlikte heparin (1000-5000 ü/mL) kortikosteroid ve alfa kimotripsin kullanımı yeniden membran gelişimini engeller [35,36,39]. Bazı yazarlar ise lokal veya sistemik immüno-supresif (siklosporin ve azotioprin) kullanımı ile tekrar membran oluşumunun engellendiğini belirtmişlerdir. Ağır plazminojen eksikliği olan olgularda göze uygulanan her cerrahi işlemin membran oluşumunu daha da ağırlaştıracağı bilinmeli, mümkün olduğunca girişimden kaçınılmalıdır. Cerrahi olarak membranların temizlenmesi körlüğü önlemek amacı ile yapılan acil müdahaleler haricinde hiçbir zaman önerilmez. Tartışmalı olsa da LC tedavisinde TDP yanında direkt trombin inhibitörü kullanan hekimler de vardır. Çok yeni yayınlanan bir çalışmada (Ked-hPLG Kedrion Clinical Trials NCT01554956) günde 8 kez ile başlayıp giderek azalan sıklıkta göz damlasının düzenli kullanılmasının etkili olduğu belirtilmektedir. Ancak 2 hastada yan etki olarak antiplazminojen antikor gelişiminden de bahsedilmektedir.

Lignöz gingivitte diş kaybı sık görülür ve heparin kullanımının yararı olmadığı bilinmektedir. Varfarinin etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır. Genital bölge odunsu membran gelişiminde de henüz etkin bir tedavi yoktur.

Hidrosefalili olgularda drenajı sağlamak için konulan ventiküloperitoneal şantlarda genellikle tekrarlayan şant tıkanıklıkları saptanır. Bu nedenle şant tıkanıklığının açıklanamadığı durumlarda plazminojen eksikliği ayırıcı tanıda yer almalıdır.



### Hormon Tedavisi

Östrojen, gestajen ve androjenler kan plazminojen düzeyini artırır. Mannucci ve ark. doğum kontrol hapı kullanan kadınlarda kan plazminojen düzeyinin arttığını göstermişlerdir. Sartori ve ark. ise LC olan 2 kadını hormon ile tedavi etmiş ve başarılı olmuştur. Mannucci ve ark. erkek heterozigot bir olguda stanozolol 10 mg/gün tedavi ile plazminojen aktivitesinin 55'ten 84'e, düzeyinin ise 4'ten 91'e yükseldiğini, kadın hastalardakine benzer şekilde ispatlamışlardır, ancak bu yüksek değerler hormon tedavisinin kesilmesinden 1 ay sonra eski düzeyine dönmüştür.

LC ve LG'yi yüksek doz kortikosteroid ile tedavi eden hekimler de vardır (metil prednizolon 25 mg/gün, 20 günden sonra 5 mg/gün). Bu olgularda uzun süreli remisyon elde edilmiştir. Hormon ve kortikosteroidlerin hangi mekanizma ile etkili olduğu henüz tam anlaşılmamıştır. Plazminojen genlerinde hızlandırıcı (enhancer) etki yaptıkları ve t-PA gibi görev aldıkları düşünülmektedir.

### Sistemik Olarak Plazminojeni Yerine Koyma Tedavisi

Lys-plazminojenin düzenli tedavi olarak verilmesi ile 6 aylık homozigot plazminojen eksikliği olan bir kız bebeğin hem enfeksiyonları azalmış, hem de LC'si 4 hafta içinde tam düzelmiştir.

Shapiro ve ark.'nın yaptığı çalışmada intravenöz plazma-kaynaklı plazminojen konsantresi (6,6 mg/kg iv, her 2-4 günde bir, kişinin farmokinetik özelliklerine göre) verilen olgularda kan düzeyi bazal seviyesinin %10'un üzerine çıktığı ve tüm klinik bulguların 14 olguda tamamen düzeldiği rapor edilmiştir. Bu çalışma sonucunda FDA (Ryplazim) kullanılmasını 2020 yılında önermiştir. Olgu bazında kullanımlar yayınlanmaya başlamıştır [81].

### Kaynaklar

1. Schuster V, Hügle B, Tefs K. Plasminogen deficiency. J Thromb Haemost 2007;5:2315-2322.
2. Celkan T. Plasminogen deficiency. J Thromb Thrombolysis 2017;43:132-138.



3. Mehta R, Shapiro AD. Plasminogen deficiency. *Haemophilia* 2008;14:1261-1268.
4. Schuster V, Seregard S. Ligneous conjunctivitis. *Surv Ophthalmol* 2003;48:369-388.
5. Mingers AM, Heimburger N, Zeitler P, Kreth HW, Schuster V. Homozygous type I plasminogen deficiency. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:259-269.
6. Schuster V, Mingers AM, Seidenspinner S, Nüssgens Z, Pukrop T, Kreth HW. Homozygous mutations in the plasminogen gene of two related girls with ligneous conjunctivitis. *Blood* 1997;90:958-966.
7. Drew AF, Kaufman AH, Kombrinck KW, Danton MJ, Daugherty CC, Degen JL, Bugge TH. Ligneous conjunctivitis in plasminogen deficient mice. *Blood* 1998;91:1616-1624.
8. Hidayat AA, Riddle PJ. Ligneous conjunctivitis: a clinicopathologic study of 17 cases. *Ophthalmol* 1987;94:949-959.
9. Çiftçi E, Ince E, Akar N, Dogru Ü, Tefs K, Schuster V. Ligneous conjunctivitis, hydrocephalus, hydrocele, and pulmonary involvement in a child with homozygous type I plasminogen deficiency. *Eur J Pediatr* 2003;162:462-465.
10. Cooper TJ, Kazdan JJ, Cutz E. Ligneous conjunctivitis with tracheal obstruction. A case report with light and electron microscopy findings. *Can J Ophthalmol* 1995;102:57-62.
11. Eriksson PO, Li J, Ny T, Hellstrom S. Spontaneous development of otitis media in plasminogen-deficient mice. *Int J Med Microbiol* 2006;296:501-509.
12. Toker H, Toker MI, Goze F, Turgut M, Yilmaz A. A ligneous periodontitis and conjunctival lesions in a patient with plasminogen deficiency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endo.* 2007;103:35-38
13. Raum D, Marcus D, Alper CA, Levey R, Taylor PD, Starzl TE. Synthesis of human plasminogen by the liver. *Science* 1980;208:1036-1037.
14. Twining SS, Wilson PM, Ngamkitidechakul C. Extrahepatic synthesis of plasminogen in the human cornea is up-regulated by interleukins-1alpha and -1beta. *Biochem J* 1999;339:705-712.
15. Brandt JT. Plasminogen and tissue-type plasminogen activator deficiency as risk factors for thromboembolic disease. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1376-1381.
16. Demarmels Biasiutti F, Sulzer I, Stucki B, Wuillemin WA, Furlan M, Lämmle B. Is plasminogen deficiency a thrombotic risk factor? A study on 23 thrombophilic patients and their family members. *Thromb Haemost* 1998;80:167-170.
17. Aslan AT, Ozcelik U, Dogru D, Olmez A, Turanlı G, Yalcin E, Kiper N, Tefs K, Schuster V. Congenital hydrocephalus as a rare association with ligneous conjunctivitis and type I plasminogen deficiency. *Neuropediatrics* 2005;36:108-111.



18. Weinzierl MR, Collmann H, Korinth MC, Gilsbach JM, Rohde V. Management of hydrocephalus in children with plasminogen deficiency. *Eur J Pediatr Surg* 2007;17:124-128.
19. Aoki N, Moroi M, Sakata Y, Yoshida N, Matsuda M. Abnormal plasminogen: a hereditary molecular abnormality found in a patient with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1978;61:1186-1195.
20. Simon DI, Ezratty AM, Francis SA, Rennke H, Loscalzo J. Fibrin(ogen) is internalized and degraded by activated human monocytoic cells via Mac-1 (CD11b/CD18): a nonplasmin fibrinolytic pathway. *Blood* 1993;82:2414-2422.
21. Tefs K, Tait CR, Walker ID, Pietzsch N, Ziegler M, Schuster V. A K19E missense mutation in the plasminogen gene is a common cause of familial hypoplasminogenaemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:411-416.
22. Schuster V, Mingers AM, Seidenspinner S, Nüssgens Z, Pukrop T, Kreth HW. Homozygous mutations in the plasminogen gene of two unrelated girls with ligneous conjunctivitis. *Blood* 1997;90:958-966.
23. Schuster V, Seidenspinner S, Zeitler P, Escher C, Pleyer U, Bernauer W, Stiehm ER, Isenberg S, Seregard S, Olsson T, Mingers AM, Schambeck C, Kreth HW. Compound-heterozygous mutations in the plasminogen gene predispose to the development of ligneous conjunctivitis. *Blood* 1999;93:3457-3466.
24. Tefs K, Gueorguieva M, Klammt J, Allen CM, Aktas D, Anlar FY, Aydogdu SD, Brown D, Ciftci E, Contarini P, Dempfle CE, Dostalek M, Eisert S, Gökbuget A, Günhan O, Hidayat AA, Hügle B, Isikoglu M, Irkec M, Joss SK, Klebe S, Kneppo C, Kurtulus I, Mehta RP, Ornek K, Schneppenheim R, Seregard S, Sweeney E, Turtschi S, Veres G, Zeitler P, Ziegler M, Schuster V. Molecular and clinical spectrum of type I plasminogen deficiency: a series of 50 patients. *Blood* 2006;108:3021-3026.
25. Schuster V, Zeitler P, Seregard S, Ozcelik U, Anadol D, Luchtman-Jones L, Meire F, Mingers AM, Schambeck C, Kreth HW. Homozygous and compound-heterozygous type I plasminogen deficiency is a common cause of ligneous conjunctivitis. *Thromb Haemost* 2001;85:1004-1010.
26. Bateman JB, Pettit TH, Isenberg SJ, Simons KB. Ligneous conjunctivitis: an autosomal recessive disorder. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1986;23:137-140
27. Lotan TL, Tefs K, Schuster V, Miller J, Manaligod J, Filstead A, Yamada SD, Krausz T. Inherited plasminogen deficiency presenting as ligneous vaginitis: a case report with molecular correlation and review of the literature. *Hum Pathol* 2007; 38:1569-1575.
28. K McCullough, H Nguyen, D Stechschulte, O Tawfik. Ligneous conjunctivitis: a case report with multiorgan involvement. *Histopathol* 2007;50:511-513.



29. Dönmez-Demir, Celkan, Sarper, et al. Novel Plasminogen Mutations In Turkish Patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;27:637-644.
30. Özçelik U, Akçören Z, Anadol D, Kiper N, Orhon M, Göçmen A, Irkeç M, Schuster V. Pulmonary involvement in a child with ligneous conjunctivitis and homozygous type I plasminogen deficiency. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:179-183.
31. ML Ramsby, PC Donshik, GS Makowski. Ligneous conjunctivitis: Biochemical evidence for hypofibrinolysis. *Inflammation* 2000;24:45-71.
32. Kraft J, Lieb W, Zeitler P, Schuster V. Ligneous conjunctivitis in a girl with severe type I plasminogen deficiency. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:797-800.
33. DG Heidemann, GA Williams, M Hartzer, A Ohanian, ME Citron. Treatment of ligneous conjunctivitis with topical plasmin and topical plasminogen Cornea. 2003;22:760-762.
34. Watts P, Suresh P, Mezer E, Ells A, Albisetti M, Bajzar L, Marzinotto V, Andrew M, Massicotle P, Rootman D. Effective treatment of ligneous conjunctivitis with topical plasminogen. *Am J Ophthalmol* 2002;133:451-455.
35. Tabbara KF. Prevention of ligneous conjunctivitis by topical and subconjunctival fresh frozen plasma. *Am J Ophthalmol* 2004;138:299-300.
36. De Cock R, Ficker LA, Dart JG, Garner A, Wright P. Topical heparin in the treatment of ligneous conjunctivitis. *Ophthalmol* 1995;102:1654-1659.
37. Pons V, Olivera P, García-Consuegra R, López-Andreoni L, Martín-Begué N, García A, Hidalgo J, Bosch F, Santamaría A. Beyond hemostasis: the challenge of treating plasminogen deficiency. A report of three cases. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:544-547.
38. Suzuki T, Ikewaki J, Iwata H, Ohashi Y, Ichinose A. The first two Japanese cases of severe type I congenital plasminogen deficiency with ligneous conjunctivitis: successful treatment with direct thrombin inhibitor and fresh plasma. *Am J Hematol* 2009;84:363-365.
39. Ku JY, Lichtinger A, Yeung SN, Kim P, Cserti-Gazdewich C, Slomovic AR. Topical fresh frozen plasma and heparin treatment of ligneous conjunctivitis in a Canadian hospital setting. *Can J Ophthalmol* 2012;47:e27-28.
40. Schott D, Dempfle CE, Beck P, Liermann A, Mohr-Pennert A, Goldner M, Mehlem P, Azuma H, Schuster V, Mingers AM, Schwarz HP, Kramer MD. Therapy with a purified plasminogen concentrate in an infant with ligneous conjunctivitis and homozygous plasminogen deficiency. *New Eng J Med.* 1998;339:1679-1686.
41. Barabino S, Rolando M. Amniotic membrane transplantation in a case of ligneous conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2004;137:752-753.





42. Tefs K, Hügler B, Schuster V. Therapeutic approaches in the treatment of ligneous conjunctivitis, the most common clinical manifestation of systemic disease, caused by severe type I plasminogen deficiency. *Am J Ophthalmol* 2004;137:699.
43. Caputo R, Shapiro AD, Sartori MT, Leonardi A, Jeng BH, Nakar C, Di Pasquale I, Price FW Jr, Thukral N, Suffredini AL, Pino L, Crea R, Mathew P, Calcinai M. Treatment of ligneous conjunctivitis with plasminogen eyedrops. *Ophthalmol* 2022;129:955-957.
44. Tatlipinar S, Akpek EK. Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorder. *Br J Ophthalmol* 2000;89:1363-1367.
45. Berlin AJ, Carim M, Langston RH, Price RL. Scleral grafting in the management of ligneous conjunctivitis. *Ophthalmic Surg* 1982;13:288-291.
46. Baykul T, Bozkurt Y. Destructive membranous periodontal disease (ligneous periodontitis): a case report and 3 years follow-up. *Br Dent J* 2004;197:467-468.
47. Scully C, Gokbuget AY, Allen C, Bagan JV, Efeoglu A, Erseven G, Flaitz C, Cintan S, Hodgson T, Porter SR, Speight P. Oral lesions indicative of plasminogen deficiency (hypoplasminogenemia). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:334-337.
48. Günhan O, Celasun B, Perrini F, Covani U, Perrini N, Ozdemir A, Bostanci H, Finci R. Generalized gingival enlargement due to accumulation of amyloid-like material. *J Oral Pathol Med*. 1994;23:423-428.
49. Günhan O, Günhan M, Berker E, Gürkan CA, Yıldırım H. Destructive membranous periodontal disease (Ligneous periodontitis). *J Periodontol* 1999;70:919-925.
50. Celkan T. Ligneous gingivitis: Hard to diagnose and treat. *Haemophilia* 2020;26:e49-e50.
51. Fine G, Bauer K, Al-Mohaya M, Woo SB. Successful treatment of ligneous gingivitis with warfarin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:77-80.
52. Tefs K, Kobelt L, Ziegler M, Hügler B, Schuster V. Difficulties in mutation screening of the plasminogen (PLG) gene in patients with ligneous conjunctivitis and severe hypoplasminogenemia. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1303.
53. Tefs K, Georgieva M, Seregard S, Tait CR, Luchtman-Jones L, Ziegler M, Hügler B, Schuster V. Characterization of plasminogen variants in healthy subjects and plasminogen mutants in patients with inherited plasminogen deficiency by isoelectric focusing gel electrophoresis. *Thromb Haemost* 2004;92:352-357.



54. Tefs K, Ziegler M, Georgieva M, Hügler B, Schuster V. A nucleic acid exchange in Intron F (Intron F-14T→G) in the human plasminogen gene is only a common polymorphism and not a true mutation. *Thromb Haemost* 2004;91:830-831.
55. Kayıkcıoğlu F, Bulbul D, Celiker S, Kucukali T. Ligneous inflammation of the cervix: a case report. *J Reprod Med* 2005;50:801-804.
56. Pantanowitz L, Fraser JL. Ligneous change of the female genital tract. *Fertil Steril* 2002;78:1123-1124.
57. Karaer A, Mert I, Akınsu F, Tug M, Tefs K, Schuster V, Mollamahmutoglu L. Ligneous inflammation involving the female genital tract. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:581-584.
58. Deen S, Duncan TJ, Hammond RH. Ligneous cervicitis; is it the emperor's new clothes? Case report and different analysis of aetiology. *Histopathol* 2006;49:198-199.
59. Chakravarti S, Pickrell MD, Dunn PJ, Rollason TP. Ligneous conjunctivitis and the cervix. *BJOG* 2003; 110:1032-1033.
60. Ridley CM, Morgan H. Ligneous conjunctivitis involving the fallopian tube. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:791.
61. Rubin A, Buck D, MacDonald MR. Ligneous conjunctivitis involving the cervix. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1228-1230.
62. Celkan TT, Fenercioğlu Ş, Kaçar AG. A peculiar disease in a young woman wanting to get pregnant. *Türk J Haematol* 2021;38:333-334.
63. Babcock MF, Bedford RF, Berry FA. Ligneous tracheobronchitis: an unusual cause of airway obstruction. *Anesthesiol* 1987;67:819-821.
64. Cohen SR. Ligneous conjunctivitis: an ophthalmic disease with potentially fatal tracheobronchial obstruction. Laryngeal and tracheobronchial features. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:509-512.
65. Cooper TJ, Kazdan JJ, Cutz E. Ligneous conjunctivitis with tracheal obstruction. A case report, with light and electron microscopy findings. *Can J Ophthalmol* 1979;14:57-62.
66. Kilinc AA, Tarcin G, Kurugoglu S, Schuster V, Cokugras H, Celkan T. A novel combined treatment for plasminogen deficiency with lung involvement. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55:E1-E3.
67. Chowdhury MM, Blackford S, Williams S. Juvenile colloid milium associated with ligneous conjunctivitis: report of a case and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:138-140.



68. Schuster V, Tefs K, Hügle B. Juvenile colloid milium and ligneous conjunctivitis are caused by severe hypoplasminogenemia--no evidence for causal relationship to non-Hodgkin's lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1368.
69. Sartori MT, Patrassi GM, Theodoridis P, Perin A, Pietrogrande F, Girolami A. Heterozygous type I plasminogen deficiency is associated with an increased risk for thrombosis: a statistical analysis in 20 kindreds. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5:889-893.
70. Shigekiyo T, Kanazuka M, Aihara K, Azuma H, Ohshima Y, Horie H, Nakahira H, Takeichi T, Matsumoto T. No increased risk of thrombosis in heterozygous congenital dysplasminogenemia. *Int J Hematol* 2000;72:247-252.
71. McColl MD, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, Perry DJ. Asymptomatic coinheritance of heterozygous plasminogen deficiency and the factor V Leiden mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8:195-199.
72. Sartori MT, Simioni P, Patrassi GM, Theodoridis P, Tormene D, Girolami A. Combined heterozygous plasminogen deficiency and factor V Leiden defect in the same kindred. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000;6:36-40.
73. Diamond JP, Chandna A, Williams C, Easty DL, Scully C, Eveson J, Richards A. Tranexamic acid-associated ligneous conjunctivitis with gingival and periteneal lesions. *Br J Ophthalmol* 1991;75:753-754.
74. Priest JR, Ramsay NK, Bennett AJ, Krivit W, Edson JR. The effect of L-asparaginase on antithrombin, plasminogen, and plasma coagulation during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1982;100:990-995.
75. Smith CD, Latortue R, McFarland JG, Menitove JE. Plasminogen deficiency and thrombosis after plasmapheresis therapy for multiple sclerosis. *Neurology* 1986;36:1410-1411.
76. Lecame M, Conan S, Le Jeune V, Dit Dinard BM. Treating a ligneous conjunctivitis with false membrane through a local tri-therapy: a glucocorticoid, an anticoagulant and an immunosuppressor. *J Pharm Clin* 2001;20:25-27.
77. Mannucci PM, Kluft C, Traas DW, Seveso PD, Angelo A. Congenital plasminogen deficiency associated with venous thromboembolism: therapeutic trial with stanozolol. *Br J Haematol* 1986;63:753-759.
78. Teresa Sartori M, Saggiorato G, Pellati D, Casonato A, Spiezia L, Pontara E, Gavasso S, Girolami A. Contraceptive pills induce an improvement in congenital hypoplasminogenemia in two unrelated patients with ligneous conjunctivitis. *Thromb Haemost* 2003;90:86-91.
79. Shapiro AD, Nakar C, Parker JM, Albert GR, Moran JE, Thibaudeau K, Thukral N, Hardesty BM, Laurin P, Sandset PM. Plasminogen replacement therapy for the



treatment of children and adults with congenital plasminogen deficiency. *Blood* 2018;22:1301-1310.

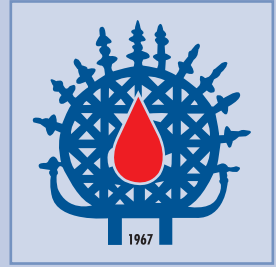
80. Shapiro AD, Menegatti M, Palla R, Boscarino M, Roberson C, Lanzi P, Bowen J, Nakar C, Janson IA, Peyvandi F. An international registry of patients with plasminogen deficiency (HISTORY). *Haematologica* 2020;105:554-561.
81. Tenbrock K, Lehmann S, Schrading S, Moran J. Replacement therapy with Glu-plasminogen for the treatment of severe respiratory and auditory complications of congenital plasminogen deficiency. *Acta Haematol* 2019;141:146-147.

NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ  
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

# ALFA-2-ANTİPLAZMİN EKSİKLİĞİ

## XII. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ







## ALFA-2-ANTIPLAZMİN EKSIKLİĞİ

### Tanım

Konjenital alfa-2-antiplazmin eksikliği ( $\alpha 2$ -AP), plazmin aktivitesinde artış ve fibrinoliz ile sonuçlanan, prevalansı belirsiz, çok nadir bir kanama bozukluğudur. Karaciğer tarafından sentezlenen 70 kDa'lık tek zincirli bir glikoprotein olan  $\alpha 2$ -plazmin inhibitörü, plazminin birincil fizyolojik inhibitörüdür. Konjenital  $\alpha 2$ -antiplazmin eksikliği, tipik olarak travma veya invaziv/cerrahi prosedürleri takiben yeniden kanama olarak ortaya çıkan, hemostatik tıkaçların erken çözünmesine bağlı klinik kanama ile karakterize, nadir görülen bir durumdur.  $\alpha 2$ -antiplazmin, plazminojenin lizin bağlama bölgesine bağlanarak plazminojenin fibrine bağlanmasını tamamen inhibe eder. Fibrinolizi önlemek için aktive faktör XIII (FXIIIa) aracılığıyla fibrine kovalanır. Plazmin ile stabil bir inaktif kompleks oluşturarak plazmin tarafından fibrinolizin inhibe edilmesini sağlar.

### Genetik ve Sınıflandırma

$\alpha 2$ -AP geni, 17. kromozomda bulunur. Kalıtım otozomal resesiftir.  $\alpha 2$ -antiplazminin homozigot eksikliği, heterozigot eksikliğinden daha şiddetli bir kanama fenotipine neden olur.  $\alpha 2$ -antiplazmini kodlayan gende, plazma seviyelerinde hem antijen hem de aktivitede azalma ile karakterize edilen kantitatif eksiklik (tip I) ve normal antijen seviyelerine rağmen düşük fonksiyonel aktivite ile karakterize kalitatif eksiklik (tip II) olmak üzere iki farklı  $\alpha 2$ -antiplazmin eksikliğine neden olan mutasyonlar tanımlanmıştır.

### Klinik

Alfa-2-antiplazmin eksikliği olan kişilerde pıhtılaşma sistemi ve trombositler normal şekilde çalıştığından, travma sonrası ilk kan pıhtılaşması genellikle normaldir ve etkilenen kişilerde tipik olarak gecikmiş kanama görülür. Hemofiliyi taklit eden uzun süreli kanama da oluşabilir.

Homozigot eksiklik dış çekimi ve cerrahi sonrası ağır kanamalarla ortaya çıkabilir. Epistaksis, gastrointestinal ve ağır menstrüel



kanamaların yanı sıra nadiren de olsa intramedüller hematom gibi birçok kanama bölgesi bildirilmiştir.

Heterozigot  $\alpha 2$ -AP eksikliği olan bireylerde de en sık görülen kanama semptomları ameliyat sonrası ve travma sonrası görülen kanamalardır. Ayrıca, heterozigot  $\alpha 2$ -AP'li bireylerde gastrointestinal sistem kanaması ve göbek kordonu kanaması gibi şiddetli kanama eğilimleri de tanımlanmıştır. Heterozigot bireylerin tümü, yaklaşık %50'lik  $\alpha 2$ -AP seviyelerine sahiptir. Edinilmiş  $\alpha 2$ -AP eksikliği olan hastalarda yapılan bir çalışma,  $\alpha 2$ -AP plazma seviyesinin ancak %60'ın altında klinik hiperfibrinolizin meydana geldiğini göstermiştir. Bu durum heterozigot bireylerdeki kanama eğilimini açıklamaktadır.

Özetle, homozigot  $\alpha 2$ -AP eksikliği şiddetli kanama eğilimi ve özellikle kadınlarda yüksek oranda kanama sorunları ile ilişkilidir. Heterozigot  $\alpha 2$ -AP eksikliği olan bireylerde kanama belirtileri literatürde daha az tanımlanmıştır, ancak onlarda da ortaya çıkabilir.

Ayrıca, aşağıdaki bazı hastalıklarda da edinilmiş alfa-2-antiplazmin eksikliği bildirilmiştir:

- Amiloidoz
- Sentezin bozulmasına neden olan ciddi karaciğer hastalığı
- Böbrek atılımının artmasına neden olan nefrotik sendrom
- Tüketimin artmasına neden olan yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC)
- Akut promyelositik lösemi
- Malignite
- Abdominal aort anevrizması
- Kafa travması
- Trombolitik tedavi sonrası tüketime bağlı

### Tanı

$\alpha 2$ -AP eksikliğinin nadir görülmesi tanının atlanmasına neden olabilir. Bunun en önemli nedeni tarama amaçlı koagülasyon testlerinde bozukluk görülmemesidir. Euglobulin pıhtı erime süresi genellikle





normalden kısadır, ancak hem taşıyıcılarda hem de homozigot hastalarda normal olabilir.

$\alpha$ 2-AP eksikliği için bu düşük duyarlılığın bir nedeni, plazmanın asitleştirilmesinden sonra Euglobulin fraksiyonunda  $\alpha$ 2-AP'nin zenginleştirilmemesi olabilir. Kısalmış pıhtı erime süresine ve/veya şüpheli öyküye dayalı olarak bir eksiklik düşünüldüğünde,  $\alpha$ 2-AP'ye özgün doğrulama testleri yapılmalıdır.

$\alpha$ 2-AP majör fizyolojik plazmin inhibitörüdür. Dolayısıyla bir hastanın plazma örneğinin bilinen miktarda plazmini inhibe etme yeteneği,  $\alpha$ 2-AP aktivitesinin bir ölçüsü olarak kullanılabilir. Test sırasında, bir plazma numunesi fazla miktarda plazmin içeren bir reaktifle karıştırılır ve inkübe edilir. Daha sonra kalan plazmin aktivitesi, plazmin aracılı sindirim üzerine paranitroanlin salgılayan sentetik bir kromojenik substrat kullanılarak ölçülür. Bölünmüş substratın miktarı numunedeki  $\alpha$ 2-AP konsantrasyonuyla ters orantılıdır. Test sonucu, minör plazmin inhibitörü olarak görev yapan alfa-2 makroglobulinden etkilenebilir.

Sağlıklı yenidoğanlar yetişkinlerin  $\alpha$ 2-AP düzeyinin yaklaşık yarısına sahiptir. Seviyeler yaşamın ilk yedi gününde yetişkin aralığına ulaşır.  $\alpha$ 2-AP, plazminojen aktivasyonu ile ilişkili tüketim durumlarında azalır. Bunlar; yaygın damar içi pıhtılaşma, sepsis ve ameliyatları içerir. Ayrıca karaciğer yetmezliği ve L-asparaginaz tedavisi gibi durumlar protein sentezini azaltarak  $\alpha$ 2-AP'yi düşürebilir.

### Tedavi

Kanama ataklarının tedavisi antifibrinolitik ajanları (traneksamik asit gibi) içerir. Antifibrinolitik ajanlar ayrıca invaziv prosedürlere önce profilaktik olarak da kullanılabilir. Taze donmuş plazma (TDP) kullanımı ile ilgili yayınlar vardır, ancak  $\alpha$ 2-AP'nin TDP'deki değişken aktivitesi ve olası dilüsyonel koagülopatiyi indükleme riski ve volüm yüklenmesi gibi yan etkileri TDP kullanımını tartışmalı kılmaktadır. Günümüzde, birçok ülkede TDP yerini omniplasmaya bırakmaktadır, ancak omniplasma TDP ile karşılaştırıldığında daha düşük  $\alpha$ 2-AP seviyelerine ve %50'den daha kısa ROTEM erime süresine sahiptir. Bu nedenle  $\alpha$ 2-AP eksikliğinin



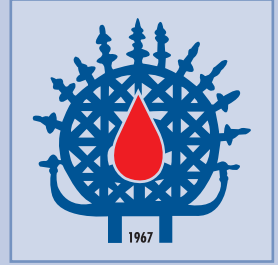
tedavisinde omniplasma kullanımı önerilmemektedir. Desmopressin asetat, plazminojen aktivatörünün salgılanmasını indükleyebilir ve bu nedenle kullanımından kaçınılmalıdır.

NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ  
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

PLAZMİNOJEN  
AKTİVATÖR  
İNİHİTÖRÜ-TİP 1  
(PAI-1) EKSİKLİĞİ

XIII.  
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ







## PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖRÜ-TİP 1 (PAI-1) EKSIKLİĞİ

### Tanım

Plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 (PAI-1), doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinazın (uPA) başlıca inhibitörüdür.  $\alpha$ 2-AP gibi, PAI-1'de serpin ailesinin bir üyesidir. Hepatositler, adipositler ve endotel hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücreler PAI-1'i sentezler. PAI-1'in temel işlevi fibrinolizin inhibisyonudur. Ancak, akut faz proteini olarak enflamasyonda başka işlevleri de vardır. Düşük PAI-1 düzeylerinin aksine, yüksek PAI-1 düzeyleri ateroskleroz ve koroner arter hastalığı, metabolik sendrom, fibrozis ve çeşitli kanser türlerinde kötü prognoz ile ilişkilidir.

Bir hastayı PAI-1 eksikliği açısından değerlendirirken, eksiklik hem kalitatif hem de kantitatif olabileceğinden hem antijen hem de aktivite seviyeleri analiz edilmelidir. Kantitatif PAI-1 eksikliğine bağlı ilk kanama bozukluğu olgusu Schleef ve ark. tarafından 1989'da bildirilirken, 1991'de ilk kalitatif eksiklik olgusu bildirilmiştir. PAI-1 eksikliğinin prevalansı bilinmemektedir, sadece olgu sunumlarında tanımlanmıştır. Bununla birlikte, iki çalışma sağlıklı toplumun %10-13'ünde PAI-1 aktivitesinin  $<1,0 \text{ U mL}^{-1}$  ve %21'inde  $<2,0 \text{ U mL}^{-1}$  olduğunu göstermektedir. Bu veriler düşük PAI-1 aktivitesine sahip birçok kişinin asemptomatik olduğunu düşündürmektedir. Şu anda mevcut olan aktivite testlerinin doğrulamasının yapılamaması, kesin tanıya ulaşmada zorluklar getirmektedir.

### Genetik

*PAI-1* geni, 7. kromozomda bulunur ve ekspresyonu, insülin gibi çeşitli faktörler tarafından indüklenebilir. Otozomal resesif kalıttır. Heterozigot bireyler, ameliyatlardan sonra bile anormal kanama göstermez iken, homozigot eksikliği olan bireylerde sadece cerrahi veya travma sonrası gecikmiş kanamalar görülmüştür, bu da başlangıçtaki hemostatik yanıtın normal olduğunu, ancak aşırı fibrinoliz nedeniyle trombüs oluşumunun erken parçalandığını düşündürür. Başka bir çalışmada, *PAI-1* genindeki



farklı bir mutasyonun ise PAI-1'in tam eksikliğine yol açarak ciddi kanama bozukluğu ile sonuçlandığını bildirmiştir.

### **Klinik**

Hem kalitatif hem de kantitatif eksiklikler dahil olmak üzere PAI-1 eksikliği olan çoğu hastada travma sonrası ve ameliyat sonrası kanama atakları görülmüştür. Kadın hastalarda menoraji sık rastlanan bir semptomdur. PAI-1 eksikliği olan kadınlarda obstetrik komplikasyonların da sıklıkla ortaya çıktığı görülmektedir. Bunun nedeni tam olarak açık değildir, ancak hayvan çalışmalarında PAI-1 ve eşlik eden proteolitik sürecin yumurtlama sırasında foliküler duvarın parçalanmasında ve ayrıca fertilizasyon, embriyo implantasyonu, embriyogenez ve anjiyogenezde rol oynadığı öne sürülmüştür. Literatürde tanımlanmış gebeliklerin sonuçlarına bakıldığında; gebeliklerin sadece %24'ü terme ulaşırken, yüksek oranda abortus, preterm doğum, vajinal kanama, doğum sonrası kanama gibi komplikasyonlar görülmüştür. PAI-1 eksikliği olan bireylerin aileleri tarandığında heterozigot bireylerin yalnızca az bir bölümünde semptom görüldüğü fark edilmiştir. Ancak, literatürde hemartroz da dahil olmak üzere şiddetli kanama semptomları olan heterozigot bireyler tanımlanmıştır. Özetle, homozigot PAI-1 eksikliği majör kanama sorunları ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkilidir, heterozigot PAI-1 eksikliği ise genellikle asemptomatiktir.

### **Tanı**

PAI-1 eksikliğinin teşhisi, normal tarama testlerinde bulgu vermemesi ve hastalık farkındalığının az olması nedeniyle genellikle gecikir. Euglobulin pıhtı erime zamanı kısa olmasına ve tromboelastogram gibi tam kan pıhtılaşma testleri anormal olmasına rağmen, tanı antijenik (enzim bağlantılı immünosorbent testi, ELISA) ve fonksiyonel (kromojenik test) PAI-1 testlerinin sonuçlarına dayanır. PAI-1 aktivitesi için şu anda mevcut olan testler, bu testlerin normal limiti sifıra ulaştığından, en düşük aralıkta ayırt edici değildir. PAI-1 antijen seviyelerinin yorumlanması daha da zordur, çünkü bu testler kompleks PAI-1 ve serbest PAI-1 arasında ayırım yapamamaktadır. Ayrıca, sabah



erken saatlerde en yüksek ve öğleden sonra en düşük seviyelere sahip olan PAI-1'in günlük varyasyonu, tanı koymayı daha zor hale getirebilir. PAI-1 Euglobulin fraksiyonunda zenginleştirilmiş olmasına rağmen Euglobulin pıhtı erime süresinin her zaman kısaltılması, PAI-1 eksikliğinin teşhisini daha da karmaşık hale getirir. Ayrıca tPA aktivitesi yüksek olabilir, ancak normal bir değer tanıyı dışlamaz.

### Tedavi

PAI-1 eksikliğinin tedavisi de antifibrinolitikleri içerir. Akut kanama tedavisinde, invaziv bir işlemden önce profilaktik olarak, menstrüel kanama veya burun kanaması miktarını sınırlamak için kullanılabilirler. Traneksamik asit (TXA) gibi antifibrinolitik ajanlar, akut kanama tedavisinin temelidir. Menoraji, hormonal tedavi ve gerekirse uzun süreli profilaktik antifibrinolitik tedavi ile etkili bir şekilde yönetilebilir. Kanamaların önlenmesi ve tedavisi için tedavi süresi genellikle minör kanamalar/ameliyatlar için 3-4 gün ve majör kanamalar/ameliyatlar için 7 gündür. Plazminojen aktivatörünün endotelial sekresyonunu indükleyebileceği için desmopressin asetattan kaçınılmalıdır.

### Kaynaklar

1. Carpenter SL, Mathew P. Alpha2-antiplasmin and its deficiency: fibrinolysis out of balance. *Haemophilia* 2008;14:1250-1254.
2. Koie K, Kamiya T, Ogata K, Takamatsu J. Alpha2-plasmin-inhibitor deficiency (Miyasato disease). *Lancet* 1978;2:1334-1336.
3. Griffin GC, Mammen EF, Sokol RJ, Perrotta AL, Stoyanovich A, Abildgaard CF. Alpha 2-antiplasmin deficiency. An overlooked cause of hemorrhage. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15:328-330.
4. Favier R, Aoki N, de Moerloose P. Congenital alpha(2)-plasmin inhibitor deficiencies: a review. *Br J Haematol* 2001;114:4-10.
5. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev* 2015;29:17-24.
6. Okajima K, Kohno I, Soe G, Okabe H, Takatsuki K, Binder BR. Direct evidence for systemic fibrinogenolysis in patients with acquired alpha 2-plasmin inhibitor deficiency. *Am J Hematol* 1994;45:16-24.



7. Saes JL, Schols SEM, van Heerde WL, Nijziel MR. Hemorrhagic disorders of fibrinolysis: a clinical review. *J Thromb Haemost* 2018 May 30.
8. Smith AA, Jacobson LJ, Miller BI, Hathaway WE, Manco-Johnson MJ. A new euglobulin clot lysis assay for global fibrinolysis. *Thromb Res* 2003;112:329-337.
9. Shaz, BH, Hillyer CD, Roshal M, Abrams CS. Laboratory techniques in fibrinolysis testing. *Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects: Second Edition* 2013;881-886.
10. Shahian DM, Levine JD. Open-heart surgery in a patient with heterozygous alpha 2-antiplasmin deficiency. Perioperative strategies in the first reported case. *Chest* 1990;97:1488-1490.
11. van Beers JJ, van Egmond LT, Wetzels RJ, Verhezen PW, Beckers EA, van Oerle R, Spronk HM, Straat RJ, Henskens YM. Increased coagulation and fibrinolytic potential of solvent-detergent plasma: a comparative study between Omniplasma and fresh frozen plasma. *Vox Sang* 2016;11:33-42.
12. Lijnen HR. Elements of the fibrinolytic system. *Ann NY Acad Sci* 2001;936:226-236.
13. Yasar Yıldız S, Kuru P, Toksoy Oner E, Agirbaşı M. Functional stability of plasminogen activator inhibitor-1. *Sci. World J* 2014;2014:858293.
14. Iwaki T, Urano T, Umemura K. PAI-1, progress in understanding the clinical problem and its aetiology. *Br J Haematol* 2012;157:291-298.
15. Agren A, Wiman B, Stiller V, Lindmarker P, Sten-Linder M, Carlsson A, Holmström M, Odeberg J, Schulman S. Evaluation of low PAI-1 activity as a risk factor for hemorrhagic diathesis. *J Thromb Haemost* 2006;4:201-208.
16. Santamaría A, Borrell M, Mateo J, Vallve C, Fontcuberta J. What is the clinical impact of low plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity? A case report and study of the incidence of low PAI-1 antigen in a healthy population. *J Thromb Haemost* 2007;5:1565-1566.
17. Mehta R, Shapiro AD. Plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency. *Haemophilia* 2008;14:1255-1260.
18. Heiman M, Gupta S, Shapiro AD. The obstetric, gynaecological and fertility implications of homozygous PAI-1 deficiency: single-centre experience. *Haemophilia* 2014;20:407-412.
19. Iwaki T, Tanaka A, Miyawaki Y, Suzuki A, Kobayashi T, Takamatsu J, Matsushita T, Umemura K, Urano T, Kojima T, Terao T, Kanayama N. Life-threatening hemorrhage and prolonged wound healing are remarkable phenotypes manifested by complete plasminogen activator inhibitor-1 deficiency in humans. *J Thromb Haemost* 2011;9:1200-1206.





20. Bajou K, Herkenne S, Thijssen VL, D'Amico S, Nguyen NQ, Bouché A, Tabruyn S, Srahna M, Carabin JY, Nivelles O, Paques C, Cornelissen I, Lion M, Noel A, Gils A, Vinckier S, Declerck PJ, Griffioen AW, Dewerchin M, Martial JA, Carmeliet P, Struman I. PAI-1 mediates the antiangiogenic and profibrinolytic effects of 16K prolactin. *Nat Med* 2014;20:741-747. Epub 2014;15. Erratum in: *Nat Med*. 2014;20:1217. Erratum in: *Nat Med*. 2015;21:537.
21. Iwaki T, Nagahashi K, Kobayashi T, Umemura K, Terao T, Kanayama N. The first report of uncontrollable subchorionic and retroplacental haemorrhage inducing preterm labour in complete PAI-1 deficiency in a human. *Thromb Res* 2012;129:161-163.
22. Smith C, Thornton YS. Pregnancy complicated by plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency. *South Med J* 2010;103:1259-1260.
23. Repine T, Osswald M. Menorrhagia due to a qualitative deficiency of plasminogen activator inhibitor-1: case report and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10:293-296.
24. Iwaki T, Nagahashi K, Takano K, Suzuki-Inoue K, Kanayama N, Umemura K, Urano T. Mutation in a highly conserved glycine residue in strand 5B of plasminogen activator inhibitor 1 causes polymerisation. *Thromb Haemost* 2017;117:860-869.
25. Hirose J, Takedani H, Kubota M, Kinkawa J, Noguchi M. Total hip arthroplasty and total knee arthroplasty in a patient with congenital deficiency of plasminogen activator inhibitor-1. *Haemophilia* 2016;22:237-239.
26. Angleton P, Chandler WL, Schmer G. Diurnal variation of tissue-type plasminogen activator and its rapid inhibitor (PAI-1). *Circulation* 1989;79:101-106.
27. Jankun J, Skrzypczak-Jankun E. Bleeding diathesis is associated with an A15T heterozygous mutation in exon 2 of the plasminogen activator inhibitor type 1. *Exp Ther Med* 2010;1:575-577.
28. Zhang ZY, Wang ZY, Dong NZ, Bai X, Zhang W, Ruan CG. A case of deficiency of plasma plasminogen activator inhibitor-1 related to Ala15Thr mutation in its signal peptide. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:79-84.
29. Matsui H, Takahashi Y, Matsunaga T, Tanaka-Horie T, Minowa H, Sugimoto M, Tsukino R, Mii Y, Giddings J, Yoshioka A. Successful arthroscopic treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee in a patient with congenital deficiency of plasminogen activator inhibitor-1 and recurrent haemarthrosis. *Haemostasis* 2001;31:106-112.
30. Minowa H, Takahashi Y, Tanaka T, Naganuma K, Ida S, Maki I, Yoshioka A. Four cases of bleeding diathesis in children due to congenital plasminogen activator inhibitor-1 deficiency. *Haemostasis* 1999;29:286-291.



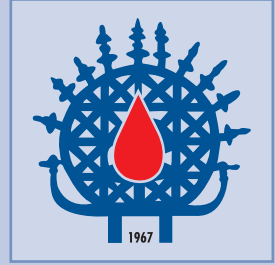
31. Iwaki T, Nagahashi K, Takano K, Suzuki-Inoue K, Kanayama N, Umemura K, Urano T. Mutation in a highly conserved glycine residue in strand 5B of plasminogen activator inhibitor 1 causes polymerisation. *Thromb Haemost* 2017;117:860-869.
32. Jain S, Acharya SS. Inherited disorders of the fibrinolytic pathway. *Transfus Apher Sci* 2019;58:572-577.

NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ  
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

# EHLERS-DANLOS SENDROMU

XIV.  
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ







## EHLERS-DANLOS SENDROMU

### Tanım, Tarihçe ve Sınıflama

Ehlers-Danlos Sendromu (EDS), klinik ve genetik olarak heterojenite gösteren, eklem hipermobilitesi, deri hiperekstensibilitesi, yara iyileşmesinde gecikme, doku fragilitesi ve kanama eğilimi gibi bulgularla karakterize, kalıtsal bağ dokusu bozukluğunu içeren bir grup sendromdan oluşmaktadır. Bu sendromu ilk kez 1892'de Tschernogubow tarif etmiş, 1908'de Ehlers ve 1936'da Danlos ayrı bir antite olarak sendromu tanımlamışlar ve 1936'da Parkes-Weber, Ehlers-Danlos Sendromu (EDS) adını önermiştir. İlk sınıflama 1960 yılında yapılmıştır, 1988'de revize edilen sınıflama "Berlin Nosology" adı ile yayınlanmıştır. Bu sınıflamada klinik ve genetik özelliklerle 11 alt tip belirlenmiştir. 1998'de yayınlanan Villefranche nosolojisinde ise majör ve minör özelliklerle 6 alt tip belirlenmiştir. Uluslararası EDS konsorsiyumu 2017'de uluslararası EDS sınıflamasını oluşturmuş ve 13 alt tip belirlemiştir. Bu sınıflama, karakteristik klinik özellikler ve her EDS alt tipine özgü moleküler ve genetik varyantlara dayalı bir sınıflamadır. Genetik varyantı bilinmeyen tek alt tip eskiden tip III EDS diye adlandırılan hiper mobil EDS'dir (hEDS) ve sınıflamada belirlenen klinik kriterlerle tanı konulmaktadır (Tablo 1). Günümüzde bu sınıflamaya bir alt tip (klasik benzeri tip 2 EDS; cEDS2) ve bu alt tipe yol açan bir gen varyantı (AE-binding protein 1; AEBP1) eklenmiş ve alt tip sayısı 14'ü bulmuştur (Tablo 2). Eklem hipermobilitesi sendromu (EHS) ise 1967'de Kirk ve ark. [8] tarafından bildirilen ve hEDS ile benzer şekilde generalize eklem hipermobilitesi (GEH) ile seyreden, sık görülen bir klinik tablodur. Beighton skoru (0-9 arası), eklem hipermobilitelerini değerlendirmede kullanılan en güvenilir ölçektir. Revize EHS'de generalize eklem hipermobilitesi (Tablo 3), 3 ayı geçen sürede, 4 veya fazla eklemde enflamasyon olmadan kronik ağrı olması şeklinde tanımlanmaktadır. Günümüzde ise semptomatik eklem hipermobilitesi olan ve 2017 tanısal kriterleri ile hEDS tanısını karşılamayan bireyler için EHS terimi yerine hiper mobilite spektrum bozukluğu (HSB) terimi kullanılmaktadır. Bu spektrumdaki hastaları ve hEDS'yi ayırd eden bir genetik belirteç henüz bildirilmemiştir.



### **Etiyopatogenez ve Sıklık**

Fibriler kollajen tip I, III, V ve bu proteinleri modifiye eden ve işleyen enzimleri kodlayan ve/veya proteoglikanların glikozaminoglikan zincirlerini modifiye eden enzimleri kodlayan 20 değişik gendeki varyantlar tüm doku ve organlardaki ekstraselüler matrisin fiziksel özelliklerini etkiler, bağ dokusu fonksiyon bozukluğuna yol açarak EDS tablolarının oluşmasına neden olurlar (Tablo 2).

Dünya çapında 5000'de 1 insanı etkilediği ve etnik ayırım olmadığı düşünülmektedir. Klasik tip ve hEDS en sık görülen tipler olup sıklıkları 1/2500-1/5000 arasında değişmektedir. EHS ve hEDS birbiri içine geçen ve moleküler genetik tanısı olmayan bir spektrumdur, bu nedenle hEDS'nin sıklığını tahmin etmek zordur. Vasküler EDS (vEDS) prevalansı 1/10000-1/25000 arasında olup tüm EDS olgularının %5-10'unu kapsamaktadır. Diğer tipler daha nadirdir. hEDS kadınlarda erkeklere göre sık bildirilmekte, diğer tipler her iki cinsten eşit görülmektedir.

### **Klinik Bulgular ve Ayırıcı Tanı**

EDS alt tipe göre değişmekle birlikte, çoğunlukla çeşitli derecelerde eklem hiper mobilitesi, deride hiperekstensibilite, deride, yumuşak dokularda ve bazı iç organlarda frajilite (barsak perforasyonu, herniler ve arteriyel rüptürler) ile seyrederek. EDS'nin bulguları Marfan sendromu veya osteogenezis imperfekta gibi diğer bağ dokusu bozuklukları ile benzerlik gösterir. EDS çok sayıda genetik defektten birine bağlı olarak kolay morarma ve rüptüre olan damarlardan hemorajiler ile karakterizedir. Erken çocukluk çağında bağ dokusu frajilitesi ve eklem hiper mobilitesi bulgularının normal sınırlar içinde değerlendirilmesi, semptom prezantasyonunda ve ciddiyetinde değişiklikler, genetik belirteç olmaması hEDS'de tanıyı 14 yaşına kadar geciktirebilir ve olguların %25'i 28 yaşından sonra tanı alır. hEDS tanısı günümüzde 2017 sınıflamasında belirtilen klinik kriterlerle konulur (Tablo 2). Bu kriterler daha çok erişkin hastalar için uygundur. Bulguların bazıları yaş ilerledikçe ortaya çıktığından tanı çocukluk çağından daha ileri yaşlara kayabilir. Hiper mobilitesi olan hastaların tanısında kullanılmak üzere bir kontrol listesi geliştirilmiştir (<https://www.ehlers-danlos.com/>)



heds-diagnostic-checklist/). hEDS kriterlerini tam olarak kapsamayan, ancak hipermobilitesi ve ağrısı olan hastalar “EDS spektrumunda hipermobilité sendromu” olarak sınıflanabilirler. Hipermobilitesi olan ama ağrısı ve diğér bağı dokusu bozukluğu objektif kriterleri olmayan hastalar “asemptomatik eklem hipermobilitesi” olarak sınıflandırılırlar. EDS; generalize, periferik (sadece el ve ayaklara lokalize), lokalize (tek bir eklem veya vücut bölgesinde lokalize) veya historik (hipermobilitesi geçmiş olan) EDS olarak da tanımlanabilir. Vasküler EDS’de özellikle tip III kollajen sentezindeki genetik defektler kolay morarma, yara iyileşmesinde gecikme, kanama atakları gibi bulgulara yol açar. Bu hastalar arteriyel anevrizma formasyonu, spontan arteriyel diseksiyon ve kadınlarda doğum ve puerperium döneminde kanamalara meyillidirler. Epistaksis, peteşi, hematüri, hemoptizi ve hemartroz genelde görülmez. vEDS’de deri ince, kırışık, kıvrımlıdır, morarma çok yaygın olabilir ve vasküler rüptür sonucu ölüm görülebilir. Vasküler komplikasyonlar nedeni ile en kötü prognoza sahip tiptir, medyan sürvi 50 yaş civarındır. Primer ölüm nedeni arterlerin diseksiyonu ve organ (kolon veya uterus) rüptürüdür. Tanı genetik inceleme (*COL3A1* geninde mutasyonu) veya tip 3 kollajen defektinin gösterilmesi ile konur.

### EDS’de Kanama Bozukluğunun Nedenleri

1. Kollajen defektinin damar duvarı bütünlüğünü ve damarı destekleyen bağı dokusunun frajilitesini etkilemesinin ve ince deri dokusuna yol açmasının deri-mukoza kanamalarına yol açtığı düşünülmektedir.

2. Kollajendeki yapısal bozukluk nedeni ile kollajen-VWF ve kollajen-trombosit etkileşiminin bozulması: VWF ve trombositler primer hemostazın temel komponentleridir ve subendotelyal matrikste bulunan tip I, III ve tip IV kollajenle etkileşime girerler. Kollajenin hemostazda iki önemli görevi vardır. İlki kan damarlarının yapısal bütünlüğünü oluşturmadaki rolüdür. İkincisi ise damar bütünlüğü bozulduğunda primer hemostazı başlatmak için VWF ve trombositler için adezyon yüzeyi olarak görev almasıdır. Damar duvarının yırtılması ile ekstrasellüler matriksin yapısal parçası olan kollajen açığa çıkar, açığa çıkan tip I ve



III kollajen VWF'nin A3 domainine bağlanır. Kollajene bağlanan VWF yapısal olarak değişime uğrar ve düz bir yüzeyden küresel bir yüzeye dönüşür, A1 domaini açığa çıkar. A1 domaini trombosit Gp1b ve kollajen IV ve kollajen VI ile bağlanır. VWF-A1 domaininin trombosit Gp1b-IX-V kompleksine bağlanması, trombosit aktivasyonu ve degranülasyonunu sağlar. Farklı araştırmalarda EDS'li hastalardan alınan kollajenin kontrol grubundakilere azalmış trombosit agregasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Trombositler, trombosit glikoprotein VI ve integrin  $\alpha 2\beta 1$  yoluyla kollajene bağlanırlar. Anormal veya azalmış GpVI olan hastalar kollajene bozulmuş yanıt verirler ve bu da hafif bir kanama eğilimine yol açar.

**1. Trombosit disfonksiyonu:** 1965'lerin başında EDS'de elektron mikroskopik inceleme ile trombosit yapısında anormallikler saptanmıştır. Trombosit fonksiyon bozuklukları genelde hafif kanama fenotipine yol açmasına rağmen, EDS'de görülen trombosit fonksiyon bozukluklarında kanama fenotipi daha şiddetli olabilir. EDS hastalarında kanamaların nedeni eklem hipermobilitesi, ince deri dokusu, kolay morarma, düşük faktör VIII düzeyi, düşük VWF düzeyi ve trombosit agregasyon bozukluğu olabilir. Son zamanlarda vasküler EDS'de trombosit disfonksiyonu olduğu bildirilmiştir. Kapsamlı bir çalışmada da EDS'li hastalarda anlamlı trombosit fonksiyon anormallikleri saptanmıştır.

**2. Faktör eksiklikleri:** Von Willebrand hastalığı (VWH) yaygın görülmesi nedeni ile EDS'li bir hastada koinsidental olarak olabilir ve EDS olmayan bir bireye göre daha şiddetli kanama bozukluğu yaratabilir. Hall ve ark., 21 olguda eklem hipermobilitesi ve 5 olguda da EDS ile VWH birtikliliğini bildirmişlerdir ve eklem hipermobilitesinin kanama bulgularını artırdığına inandıklarını belirtmişlerdir. EDS'li hastalarda hafif hemofili A, Faktör XI ve FXIII eksikliği gibi diğer doğumsal kanama bozuklukları ve edinsel von Willebrand sendromu da bildirilmiştir. Bu bildirilen olguların çoğu rastlantısal birtiklilikler olup, kanama bozukluğunun herediter kollajen hastalığı ile birtikliliği kanama fenotipini ağırlaştırmaktadır.





3. EDS hastalarında mast hücre aktivasyon bozukluğu (MHAB) da bildirilmiştir. Mast hücreleri sinir lifleri, kan damarları ve lenfatikler çevresindeki bağ dokusunda yer alırlar ve disregüle olduklarında nöropati ve bağ dokusu disfonksiyonlarına yol açarlar. hEDS hastalarının bir grubunda MHAB olduğu ve bu nedenle gastrointestinal bozukluklar, astım, nöropsikiyatrik bulgular ve ortostatik intolerans gibi komorbiditeler yaşadıkları bildirilmiştir. Bu semptomlara mast hücrelerindeki granüllerden salınan triptaz yol açmaktadır. Disotonomi semptomları ve bağ dokusu anomalileri olan kişilerde alfa triptazı kodlayan TPSAB1 geni kopya sayısında artış mevcuttur. Triptaz, fibrinojenin  $\alpha$  zincirini proteolizise uğratarak fibrinojeni trombin için uygun olmayan bir substrat haline getirir, bu da kanamayı artırır. EDS ve MHAB olan hastalarda kanama diyatezi edinsel vWH, edinsel primer veya sekonder hemostaz bozuklukları ve fibrinolizise sekonder gelişmektedir. Mast hücrelerinin degranülasyonu ile histamin, heparin, vazoaktif intestinal polipeptid, prostanoidler, antitrombin, doku plazminojen aktivatörü, faktör VIII ve triptaz salınarak pro-enflamatuvar mediatörler olarak kanamada rol alırlar. Anormal kanamalar ve uzamış PZ/aPTZ ile prezente olan EDS hastalarında mastositoz ve anafilaksi görülebilir. Mast hücre bozukluğu ve EDS olan hastalarda heparin benzeri bileşikler gibi başka mediatörler de kanama semptomlarını artırır. Bu durum özellikle altta yatan konjenital kanama bozukluğu olmayan hastalarda belirgindir. TDP, trombosit transfüzyonu ve K vitamini gibi standart hemostatik tedaviler; mast hücre hiperaktivitesi ve kontrolsüz degranülasyonu olan hastalardaki kanama bulgularının tedavisinde yetersiz kalır. Nörolojik komorbidite olan hEDS de bazen plazmaferez ile tedavi edilebilir.

### Laboratuvar

Kanamaya zamanı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, trombosit sayısı ve fibrinojen değerleri genellikle normaldir. Pozitif kapiller fragilite testi (sinonimleri Rumpel-Leede veya Hess testi) saptanabilir. Bazı hastalarda kanama zamanı uzamıştır. Trombositlerde yapısal veya fonksiyonel bozukluklar bildirilmiştir. Özellikle kollajente trombosit agregasyonu bozulmuş bulunabilir.



## Tedavi

DDAVP, endotelial hücrelerden VWF salınımını artırarak trombositin subendotelial bölgeye adezyonunu güçlendirir. Diş çekimi sonrası artmış kanama komplikasyonlarının engellenmesi için, aşırı kanama semptomları veya anlamlı perioperatif kanama öyküsü olan hastalarda perioperatif dönemde DDAVP ve antifibrinolitik kullanımı önerilir. hEDS'de kanama semptomları yaşla artar, ancak DDAVP yaşlı hastalarda sıvı retansiyonuna bağlı komplikasyonlar ve eşlik eden renal yetmezlik, hipertansiyon, ateroskleroz nedeniyle daha az tercih edilen bir tedavidir. RFVIIa ve traneksamik asit gibi ajanların kullanımı da bildirilmiştir. Ancak bu ajanların yaşla artan tromboz riski düşünülerek bu tedavi opsiyonları dikkatle değerlendirilmelidir.

Bazı yazarlar kollajen çapraz bağlarını desteklemek ve böylece kapiller fragilite ve kanama semptomlarını azaltmak için C vitamini kürleri önermektedir. Doku fragilitesi olan hEDS ve klasik EDS olan hastalarda yaraların gerginlik olmadan sütürlerle kapatılması, sütürlerin normalden uzun süre tutulması, dikişler alındığında nazik davranılması önerilir. Aşırı menstrüel kanamanın tedavisi kişinin semptomlarına özeldir. Menstrüasyonun ilk 5 günü antifibrinolitikler, dismenore ile başvuranlarda oral kontraseptif ajanlar, mast hücre aktivasyon bozukluğu ve EDS olan hastalarda akut kanama tedavisi için mast hücre mediator blokörleri, stabilize edici ajanlar ve steroidler kullanılabilir. EDS'de eşlik eden kalıtsal kanama bozukluğu varsa, onun spesifik tedavisi ayrıca uygulanır.



Tablo 1. EDS alt tipleri ve özellikleri

Alt tip	Genetik geçiş	Genetik varyant	Protein	Klinik özellikler	Hematolojik bulgular
Klasik	OD	COL5A1 COL1A1	Tip V kollajen Tip I kollajen	Deri hiperekstensibilitesi ve frajilitesi GEH	Kolay morarma Arteriyel rüptür
Klasik benzeri tip	OR	TNXB	Tenascin XB	Klasik tip ile benzer	Kolay morarma
Kardiyak-Valvüler	OR	COL1A2	Tip I kollajen	Progresif kardiyak-valvüler hastalık Deri hiperekstensibilitesi ve frajilitesi GEH	Kolay morarma
Vasküler	OD	COL3A1 COL1A1	Tip III kollajen Tip I kollajen (nadir)	Vasküler rüptür Spontan kolonik perforasyon 3. trimesterde uterin rüptür Karotit-kavernöz fistül	Kolay morarma (özellikle yanaklar ve sırt gibi beklenmeyen bölgelerde) Erken başlangıçlı variköz venler Translüsen deri
Hipermobil	OD	Bilinmiyor	Bilinmiyor	GEH	Kolay morarma
Artrokalasya	OD	COL1A1 COL1A2	Tip I kollajen	Konjenital bilateral kalça dislokasyonu GJH Deri hiperekstensibilitesi	Kolay morarma

**Tablo 1. devamı**

Alt tip	Genetik geçiş	Genetik varyant	Protein	Klinik özellikler	Hematolojik bulgular
Dermatoparaksis	OR	ADAMTS2	ADAMTS-2	İleri derecede deri frajilitesi Karakteristik kraniofasyal özellikler Bileklerde, deride fazlalıklar Artmış palmar kırışıklık	Ciddi morarmalar Subkütan hematomlar
Kifoskolyotik	OR	PLOD1 FKBP14	LH1 FKBP22	Konjenital kas hipotonisi Erken dönemde kifoskolyoz GEH	Kolay morarma Orta çapta arterlerde rüptür/anevrizma
Brittle Kornea Sendromu	OR	ZNF469 PRDM5	ZNF469 PRDM5	İnce kornea Keratokonus Mavi sklera	
Spondilodisplastik	OR	B4GALT7 B3GALT6 SLC39A13	β4GalT7 β3GalT6 ZIP13	Kısa boy Kas hipotonisi Ekstremitelerde eğrilik Deri hiperekstensibilitesi	
Muskulo-kontraktural	OR	CHST14 DSE	D4ST1 DSE	Multipl konjenital eklem kontraktürleri Karakteristik yüz görünümü Translüsen deri	Büyük subkütan hematomlar



Tablo 1. devamı

Alt tip	Genetik geçiş	Genetik varyant	Protein	Klinik özellikler	Hematolojik bulgular
Miyopatik	OR/OD	COL12A1	Tip XII Kollajen	Kas hipotonisi Proksimal eklem kontraktürleri Hiper mobil distal eklemler	
Periodontal	OD	C1R C1S	C1r C1s	Dirençli periodontit Pretibial hiperpigmentasyon	Kolay morarma
Klasik benzeri tip II	OR	AEBP1	ACLP	Deri hiperrekstensibilitesi ve atrofik skarlar, Jeneralize eklem hiper mobilitesi Ayak deformiteleri Erken başlangıçlı osteopeni	

GEH: Generalize eklem hiper mobilitesi, OD: Otozomal dominant, OR: Otozomal resesif



**Tablo 2. Uluslararası EDS konsorsiyumu 2017 sınıflamasında hEDS için genetik analize dayanmayan klinik tanı kriterleri**

1. Generalize eklem hiper mobilitesi varlığı
2. Aşağıdakilerden ikisi
A. Bağ dokusu fonksiyon bozukluğu gösteren 12 objektif bulgudan en az 5'inin olması
1. Alışılmadık şekilde yumuşak ve kadifemsi deri
2. Hafif deri hiperekstensibilitesi
3. Beklenmedik bölge ve durumlarda sitraller
4. Bilateral piezojenik papüller,
5. Rekürren veya multipl abdominal herniler
6. Atrofik skarlar
7. Pelvik, uterin, rektal prolapsus (çocuk erkek veya doğum yapmamış kadınlarda, obezite veya başka risk olmadan)
8. Dental bozukluklar, düz, yüksek damak
9. Araknodaktili
10. Artmış kulaç uzunluğu/boy oranı ( $\geq 1,05$ )
11. Mitral valv prolapsusu
12. Aortik kök dilatasyonu
B. hEDS için birinci derece akrabalarda aile öyküsü olması
C. Kas-iskelet bulgularından en az biri
-En az 3 ay süreyle 2 veya daha fazla ekstremitede kas ve iskelet ağrısı
-En az 3 ay süren yaygın ağrı
-Rekürren eklem dislokasyonu veya travma olmadan eklem instabilitesi
3. Semptomlara yol açacak başka nedenin yokluğu, diğer tanıların ekarte edilmesi. Gerçek araknodaktili, biküspit aortik kapak, ileri derecede miyopi ve aortik dilatasyon, Loey's-Dietz veya Marfan Sendromu veya diğer bağ dokusu hastalıklarını düşündürür. Gelişme geriliği ve otizm spektrum bozukluğu, Frajil X veya diğer sendromik hiper mobilite nedenlerini düşündürür. Arteriyel diseksiyon ile erken ölüm öyküsü olan aile bireyleri olması vasküler EDS veya diğer bozuklukları düşündürür.

**Tablo 3. Generalize eklem hipermobilitesi kriterleri**

• Beighton skoru: Klinik olarak eklem hipermobilitesini ölçmede kullanılır. Vücutun her bölümü için 5 eklem değerlendirilir:

- a. 5. metokarpal eklem dorsifleksiyonu  $>90^\circ$
- b. Başparmağın pasif olarak ön kol iç yüzüne değmesi
- c. Dirseğin hiperekstansiyonu  $>10^\circ$
- d. Dizin hiperekstansiyonu  $>10^\circ$
- e. Ayakta ve diz ekstansiyonda iken el ayasının yere değmesi

GEH için skorun eşik değeri yaşa göre farklıdır;

prepubertal çocuk ve adölesanlar için 6 ve üzeri

Elli yaşa kadar erişkin erkek ve kadınlar için 5 ve üzeri

Elli yaşından büyük erkek ve kadınlar için 4 ve üzeri

• Beighton skoru yaş ve cinsiyete göre sınırın 1 puan altında ise aşağıdaki 5 maddeden ikisine evet yanıtı mevcut olmalı

-Şimdi (veya önceden herhangi bir zamanda) ellerinizi dizlerinizi bükmeden yere düz olarak koyabilir misiniz?

-Şimdi (veya önceden herhangi bir zamanda) ön kolunuza dokunmak için başparmağınızı bükebilir misiniz?

-Çocukken vücudunuzu garip şekillere sokarak arkadaşlarınızı eğlendirdiniz mi ya da split hareketi yapabilir misiniz?

-Bir çocuk veya genç olarak omzunuz veya diz kapağınız birden fazla kez çıktı mı?

-Kendinizi aşırı oynak eklemli buluyor musunuz?

İki veya daha fazla "Evet" yanıtı %80-85 duyarlılık ve %80-90 özgüllükte eklem hipermobilitesini düşündürür.



## Kaynaklar

1. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, Bloom L, Bowen JM, Brady AF, Burrows NP, Castori M, Cohen H, Colombi M, Demirdas S, De Backer J, De Paepe A, Fournel-Gigleux S, Frank M, Ghali N, Giunta C, Grahame R, Hakim A, Jeunemaitre X, Johnson D, Juul-Kristensen B, Kapferer-Seebacher I, Kazkaz H, Kosho T, Lavallee ME, Levy H, Mendoza-Londono R, Pepin M, Pope FM, Reinstein E, Robert L, Rohrbach M, Sanders L, Sobey GJ, Van Damme T, Vandersteen A, van Mourik C, Voermans N, Wheeldon N, Zschocke J, Tinkle B. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:8-26.
2. Forghani I. Updates in Clinical and Genetics Aspects of Hypermobile Ehlers Danlos Syndrome. *Balkan Med J* 2019;36:12-16.
3. Parapia LA, Jackson C. Ehlers-Danlos syndrome--a historical review. *Br J Haematol* 2008;141:32-35.
4. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick VA, Opitz JM, Pope FM, Pyeritz RE, Rimoin DL, Sillence D, Spranger JW, Thompson E, Tsipouras P, Viljoen D, Winship I, Young I. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988;29:581-594.
5. Beighton P, de Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998;77:31-37.
6. Jesudas R, Chaudhury A, Laukaitis CM. An update on the new classification of Ehlers-Danlos syndrome and review of the causes of bleeding in this population. *Haemophilia* 2019;00:1-9.
7. Blackburn PR, Xu Z, Tumelty KE, Zhao RW, Monis WJ, Harris KG, Gass JM, Cousin MA, Boczek NJ, Mitkov MV, Cappel MA, Francomano CA, Parisi JE, Klee EW, Faqeih E, Alkuraya FS, Layne MD, McDonnell NB, Atwal PS. Bi-allelic Alterations in AEBP1 Lead to Defective Collagen Assembly and Connective Tissue Structure Resulting in a Variant of Ehlers-Danlos Syndrome. *Am J Hum Genet* 2018;102:696-705.
8. Kirk JA, Ansell BM, Bywaters EG. The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. *Ann Rheum Dis* 1967;26:419-425.
9. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 1973;32:413-418.





10. Hakim AJ, Sahota A. Joint hypermobility and skin elasticity: the hereditary disorders of connective tissue. *Clin Dermatol* 2006;24:521-533.
11. Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:148-157.
12. Malfait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers PH. The Ehlers-Danlos syndromes. *Nat Rev Dis Primers* 2020;30;6:64.
13. Steinmann B, Royce P, Superti-Furga A. The Ehlers-Danlos Syndrome. In: Royce P, Steinmann B, (eds). *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*, 2nd edition. Wiley-Liss, Inc, 2002.
14. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:32-41.
15. Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, Ghali N, Giunta C, Kapferer-Seebacher I, Kosho T, Mendoza-Londono R, Pope MF, Rohrbach M, Van Damme T, Vandersteen A, van Mourik C, Voermans N, Zschocke J, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:70-115.
16. Knight DRT, Confiado SM, Bruno KA, Fairweather D, Seymour-Sonnier AM, Jain A, Gehin JM, Whelan ER, Culberson JH, Muniipalli B, Dawson NL, Rozen TD, Wick JJ, Kotha A. Establishing an Ehlers-Danlos Syndrome Clinic: Lessons Learned. *SN Compr Clin Med* 2022;4:138.
17. Callewaert B, Malfait F, Loeys B, De Paepe A. Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008 Mar;22:165-89.
18. Jesudas R, Chaudhury A, Laukaitis CM. An update on the new classification of Ehlers-Danlos syndrome and review of the causes of bleeding in this population. *Haemophilia* 2019;25:558-566.
19. Byers PH. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, (eds). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1494/>
20. Byers PH, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeunemaitre X, Johnson D, Pepin M, Robert L, Sanders L, Wheeldon N. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:40-47.
21. Falcone GJ, Woo D. Genetics of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2017;48:3420-3424.
22. Manon-Jensen T, Kjeld NG, Karsdal MA. Collagen-mediated hemostasis. *J Thromb Haemost* 2016;14:438-448.



23. Springer TA. von Willebrand factor; Jedi knight of the bloodstream. *Blood* 2014;124:1412-1425.
24. Kashiwagi H, Riddle JM, Abraham JP, Frame B. Functional and ultrastructural abnormalities of platelets in Ehlers-Danlos Syndrome. *Ann Intern Med* 1965;63:249-254.
25. Español I, Hernández A, Pujol RM, Urrutia T, Pujol-Moix N. Type IV Ehlers-Danlos syndrome with platelet  $\delta$  -storage pool disease. *Ann Hematol* 1998;77:47-50.
26. Onel D, Ulutin SB, Ulutin ON. Platelet defect in a case of Ehlers-Danlos syndrome. *Acta Haematol* 1973;50:238-244.
27. Bertin P, Treves R, Julia A, Gaillard S, Desproges-Gotteron R. *Ann Rheum Dis* 1989;48:953-956.
28. Busch A, Hoffjan S, Bergmann F, Hartung B, Jung H, Hanel D, Tzschach A, Kadar J, von Kodolitsch Y, Germer CT, Trobisch H, Strasser E, Wildenauer R. Vascular type Ehlers-Danlos syndrome is associated with platelet dysfunction and low vitamin D serum concentration. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:111.
29. Artoni A, Bassotti A, Abbattista M, Marinelli B, Lecchi A, Gianniello F, Clerici M, Bucciarelli P, La Marca S, Peyvandi F, Martinelli I. Hemostatic abnormalities in patients with Ehlers-Danlos syndrome. *J Thromb Haemost* 2018;16:2425-2431.
30. Hall SA, Meier ER, Gupta S, Nakar C, Rampersad A, Bakeer N, Hardesty B, Kumar M. Clinical features of children, adolescents, and adults with coexisting hypermobility syndromes and von Willebrand disease. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:27370.
31. Clough V, MacFarlane IA, O'Connor J, Wood JK. Acquired von Willebrand's syndrome and Ehlers-Danlos syndrome presenting with gastro-intestinal bleeding. *Scand J Haematol* 1979;22:305-310.
32. Bertin P, Treves R, Julia A, Gaillard S, Desproges-Gotteron R. Ehlers-Danlos syndrome, clotting disorders and muscular dystrophy. *Ann Rheum Dis* 1989;48:953-956.
33. Anstey A, Mayne K, Winter M, Van de Pette J, Pope FM. Platelet and coagulation studies in Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Dermatol* 1991;125:155-163.
34. Gamba G, Gatti V, Longoni P, Grignani G, Rizzo SC, Cetta G. Type IV Ehlers Danlos syndrome and factor IX deficiency: a case report. *Haematologica* 1986;71:139-141.
35. Umekoji A, Fukai K, Hosomi N, Ishii M, Tanaka A, Murakami K, Kamoi H, Mizoguchi M, Utani A. Vascular type of Ehlers-Danlos syndrome associated with mild haemophilia A. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:101.



36. Carvalhosa AB, Aouba A, Damaj G, Canioni D, Brouzes C, Gyan E, Durupt S, Durieu I, Cathebras P, Costédoat-Chalumeau N, Launay D, Pilmis B, Barete S, Frenzel L, Lortholary O, Hermine O, Hermans C, Chandesris MO. A French National Survey on Clotting Disorders in Mastocytosis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:1414.
37. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008;112:946-956.
38. Seidel H, Molderings GJ, Oldenburg J, Meis K, Kolck UW, Homann J, Hertfelder HJ. Bleeding diathesis in patients with mast cell activation disease. *Thromb Haemost* 2011;106:987-989.
39. Araki M, Lin Y, Ono H, Sato W, Yamamura T. Application of immunotherapy for neurological manifestations in hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. *Ther Adv Neurol Disord* 2018 18;11:1756286418793766.
40. Frick PG, Krafchuk JD. Studies of hemostasis in the Ehlers-Danlos syndrome. *J Invest Dermatol* 1956;26:453-457.
41. Mast KJ, Nunes ME, Ruymann FB, Kerlin BA. Desmopressin responsiveness in children with Ehlers-Danlos syndrome associated bleeding symptoms. *Br J Haematol* 2009;144:230-233.
42. Stine KC, Becton DL. DDAVP therapy controls bleeding in Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:156-158.
43. Faber P, Craig WL, Duncan JL, Holliday K. The successful use of recombinant factor VIIIa in a patient with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:1277-1279.
44. Lindsay H, Lee-Kim YJ, Srivaths LV. Perioperative Hemostatic Management in Ehlers-Danlos Syndrome: A Report of 2 Cases and Literature Review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38:158-160.
45. Baban A, Castori M. Pharmacological resources, diagnostic approach and coordination of care in joint hypermobility-related disorders. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11:689-703.
46. Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, Colombi M, Lavallee ME, Malfait F, Francomano CA. Ehlers-Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:27-39.
47. Prieto-García A, Castells MC, Hansbro PM, Stevens RL. Mast cell-restricted tetramer-forming tryptases and their beneficial roles in hemostasis and blood coagulation. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:263-281.

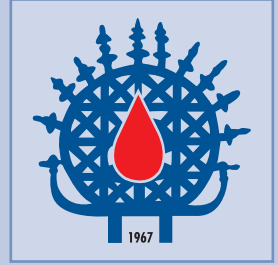


NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ  
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

HEREDİTER HEMORAJİK  
TELANJIEKTAZİ  
(OSLER-WEBER-RENDU  
SENDROMU)

XV.  
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ







## HEREDİTER HEMORAJİK TELANJEKTAZİ (OSLER-WEBER-RENDU SENDROMU)

### Tanım

Herediter hemorajik telanjektazi (HHT), diğer adı ile Osler-Weber-Rendu sendromu mukokutanöz telanjektazi ile karakterize otozomal dominant geçişli bir kalıtsal vasküler hastalıktır. Hastalar tipik olarak burun kanaması, gastrointestinal (Gİ) kanama ve demir eksikliği anemisi ile başvururlar. Ek olarak pulmoner, hepatik ve serebral arteriyovenöz malformasyonlar (AVM) eşlik eder. Çoğu hastada aile öyküsü vardır.

### Sıklık

HHT prevalansı 1,5 ila 2 kişi/100.000'dir. Karayip sakinleri gibi bazı popülasyonlarda daha yüksek bir prevalansa sahiptir.

### Genetik/Biyoloji

Hastalarda üç ana gende mutasyon vardır. HHT1'de, endoglin (*ENG*; OMIM #187300) geninde mutasyon vardır. HHT2, ALK1 olarak da bilinen aktivin A reseptörü benzeri kinaz tip 1'de (*ACVRL1*; OMIM #600376) mutasyon içerir. *ENG* mutasyonları hastaların %61'inde görülür ve *ACVRL1*, HHT'ye neden olduğu bilinen mutasyonların yaklaşık %37'sini oluşturur. Yakın zamanda büyüme farklılaşma faktörü 2'de (*GDF2*) de daha önce genetik testleri negatif olan hastalarda mutasyonlar bulunmuştur. Bunlar endoglin ve *ACVRL1*'e bağlanan proteini kodlar. Son olarak, bazı hastalarda *SMAD4*'te, dönüştürücü büyüme faktörü-beta (*TGF-beta*) reseptöründen sinyal ileten bir proteini kodlayan mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyon olguların sadece %2'sinde görülür ve juvenil Gİ polipozis ile birlikte olabilir. Hastalıkta görülen mutasyonlar, vasküler endotel hücrelerinde *TGF-beta* aracılı yolları bozar. Bu yolaktaki bozulma, aşırı kırılmalığa ve arteriyovenöz malformasyonlara yol açan anormal kan damarı gelişimine neden olur.

### Klinik

HHT'nin en sık belirtisi genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde (ortalama 12 yaşında) başlayan epistaksistir (%90). Epistaksise nazal



mukozadaki telanjiektaziler neden olur. Deri ve mukozada telanjiektaziler hastaların %90'ında vardır, genellikle ergenlik sonrasına kadar bazen de yetişkinliğe kadar ortaya çıkmayabilir. Telanjiektaziler genellikle yüz, dudaklar, dil, avuç içi, periungual bölge ve tırnak yatağı dahil olmak üzere parmaklarda görülür.

Hastalıkta görülen AVM'ler, kılcak sistemi bypass eden arterler ve damarlar arasındaki anormal bağlantılardır. HHT'li hastalar vücutta birden fazla AVM'ye sahiptir. Bununla birlikte, klinisyenlerin taraması gereken en önemli AVM yerleri beyin, akciğer, Gİ sistem ve karaciğerdir. Akciğer ve beyindeki AVM'ler asemptomatik olabilir.

Pulmoner AVM'ler paradoksal emboliye bağlı hipoksemi, kanama ve serebral apse veya felçlere neden olabilir. Hastaların yaklaşık %15-50'sinde sağdan sola şant oluşabilir. Hipoksemi, ikincil polisitemi, sağ kalp yetersizliği, inme, şanta bağlı septik emboli, serebral apse, clubbing görülebilir. Soliter pulmoner AVM olan hastaların %36'sında HHT vardır. Çok sayıda pulmoner AVM olan hastaların ise %57'sinde HHT gösterilmiştir. Bu nedenle pulmoner AVM olan hastalarda mutlaka HHT tanısı düşünülmelidir.

Serebral AVM'ler bebeklikten itibaren ölümcül intrakraniyal kanamaya yol açabilir. HHT hastalarının %25'inde görülürler. Süt çocuklarında hidrosefali ve makrosefaliye neden olabilirler.

Spinal AVM'ler çocuklarda ortaya çıkabilir ve akut paraplejiye neden olabilir.

Gİ kanama mukozal telanjiektaziler ya da AVM'lerden kaynaklanabilir ve tipik olarak 40'lı yaşlardaki yetişkinlerde görülür. Hastalar sıklıkla demir eksikliği anemisi ile başvururlar.

Karaciğer AVM'leri yüksek çıkışlı kalp yetmezliğine, portal hipertansiyona ve biliyer hastalığa yol açabilir ve hastaların %70-80'inde görülür, ancak hastaların %10'undan azında semptomatiktir.

### **Tanı**

Tanıda Çuraçao kriterleri kullanılır. Üç veya daha fazla klinik kriter karşılanırsa, birey kesin HHT'ye sahiptir. Sadece 1 veya 2 kriteri





karşılıyorsa, HHT'den şüphelenilir. Klinik kriterler; spontan tekrarlayan epistaksis, karakteristik mukokutanöz telanjiektaziler (dudak, oral kavite, parmaklar gibi), viseral telanjiektaziler/AVM'ler ve birinci derece akrabada HHT'dir. Hastaların %90'ından fazlası 40 yaşına kadar bu kriterleri karşılayacaktır. On altı yaşından genç hastalar için bu kriterler valide değildir.

Viseral AVM'leri olan bir hastada oluşabilecek hayatı tehdit eden komplikasyonlar nedeniyle, uygun tanı testlerinin istenmesi önemlidir.

- **Pulmoner AVM'ler:** Transtorasik kontrastlı ekokardiyografi istenmelidir. Negatif ise tekrar tarama zamanı ergenlikten sonra, planlanan bir gebelikten önceki 5 yıl içinde, gebelikten sonra veya bu dönemler dışında her 5 ila 10 yılda bir düşünülmelidir. Bu test şüpheli veya doğrulanmış HHT için endikedir. Pozitif ise, yüksek çözünürlüklü toraks BT ile doğrulama yapılmalıdır.

- **Beyin AVM'leri:** Gadolinyumlu ve gadolinyumsuz beyin MRG'si, şüpheli ve doğrulanmış HHT için istenmelidir. Epidural anestezi öncesi spinal tarama önerilir.

- **Karaciğer AVM'leri:** HHT ve anormal karaciğer enzim testleri veya yüksek çıkışlı kalp yetmezliği, portal hipertansiyon ve kolestaz dahil olmak üzere karaciğer AVM'lerinden kaynaklanan komplikasyonların klinik kanıtı olan tüm hastalarda Doppler ultrasonografi veya BT ile tarama önerilir.

- **Anemi:** Otuz beş yaşın üzerindeki HHT hastalarında hemoglobin ve hematokrit düzeylerine bakmak için yıllık kan testleri yapılmalıdır.

- SMAD4 mutasyonları olan hastalarda rutin olarak kolonoskopi önerilir.

- **Genetik analiz:** Etkilenen birinci derece akraba nedeniyle risk altında olan veya klinik olarak HHT'ye sahip olduğundan şüphelenilen kişilerde ENG ve ACVRL1 ± SMAD4 ve/veya GDF2 için bir tarama yapılmalıdır.



### Ayırıcı Tanı

Benign herediter telanjiektazi, örümcek anjiyomları, Ataksi-Telanjiektazi (AT), Bloom sendromu ve Rothmund-Thompson sendromu HHT ayırıcı tanısında yer almaktadır. Benign herediter telanjiektazide deri lezyonları HHT'ye benzer, ancak mukozada telanjiektazi yoktur ve kanama görülmez. Bloom sendromu nadir otozomal resesif bir hastalıktır. İlk 1 yaşta güneş alan yerlerde telanjiektaziler ortaya çıkar. AT'de telanjiektaziler önce bulbar konjonktivada görülür, HHT'de ise palpebral konjontiva tutulur.

### Tedavi

Hastaların birçoğunda hayat kalitesini ciddi derecede etkileyen her gün veya oldukça sık burun kanamaları görülür. Bir hastanın hemoglobin ve hematokrit değeri düşükse, anemi epistaksis ile orantısız ise üst Gİ sistem endoskopisi yapılmalıdır. Bu kanamalar transfüzyon gerektirir ya da dirençli olur ise tedavi gerektirir. Tedavi seçenekleri arasında topikal tedaviler (nazal nemlendirme, salin, merhemler, jel, humidifikasyon), oral traneksamit asit, ablatif tedaviler, sistemik tedaviler ve nadiren cerrahi sayılabilir. Oral veya intravenöz (İV) demir tedavisi de gerekebilir. Sık kanaması olan hastalarda düzenli demir tedavisi gerekir.

Bevacizumab, vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) inhibe eden bir antianjiyojenik ajandır. Önemli kronik kan kaybı (epistaksis veya Gİ lezyonlardan) olan HHT hastalarında çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir. Advers olaylar arasında eklem ağrısı, baş ağrısı, proteinüri sayılabilir. HHT Uluslararası Kılavuzu, seçili hastalarda (topikal, ablatif ve traneksamit asit tedavisine yanıtız) epistaksis ve Gİ kanamada önermektedir. İntravenöz bevacizumab, indüksiyonda 5 mg/kg 2 haftada bir 4-6 doz, ardından idame olarak 5 mg/kg, 1-3 ayda bir önerilir. Yakın zamanda geçirilmiş tromboz, trombofili ve atriyal fibrilasyon başlıca kontrendikasyonlarını oluşturur.

Oral talidomid ve lenalidomid, antianjiyojenik ve immünomodülatör özelliklere sahip ilaçlardır. Epistaksis ve Gİ kanamada faydalı oldukları gösterilmiştir. Talidomid HHT için EMA tarafından yetim ilaç tanımına



alınmıştır. Hastalar burun kanamasında azalma bildirmiş, ancak birçok hasta uyusukluk, periferik nöropati, mide bulantısı ve kabızlığı içeren yan etkiler nedeniyle ilacı bırakmıştır, bu nedenle uzun dönem kullanımı sınırlıdır. Potansiyel faydalar ve yan etkiler birlikte değerlendirilmelidir. Septodermoplasti veya nazal kapama gibi cerrahi alternatifler düşünülebilir.

Randomize, plasebo kontrollü çalışmaların 2018 yılındaki bir meta-analizinde, tamoksifen, plaseboya üstün olduğu gösterilen tek sistemik ajan olarak bildirildi. Epistaksis şiddetini ve sıklığını azaltmıştır. Tamoksifen ayrıca traneksamik asit, bevacizumab ve raloksifen ile karşılaştırıldığında olumlu bir yan etki profiline sahiptir. Daha önce venöz tromboembolizm (VTE), atriyal fibrilasyon, venöz veya arteriyel tromboembolizm geçiren kişilerde kullanılması önerilmez.

Tekrarlayan Gİ kanaması olan hastalarda İV demir tedavisi, oral traneksamit asit, sistemik tedaviler, endoskopik ablasyon ve/veya embolizasyon ya da cerrahi, tedavi seçenekleri arasındadır. Düzenli iv demir tedavisi ihtiyacı olan hastalar genellikle orta-ağır Gİ sistem kanaması olarak sınıflandırılır ve sistemik tedavi adayı olabilirler.

Transkateter embolizasyon, pulmoner AVM'li tüm yetişkinler ve semptomatik çocuklar için ve asemptomatik çocuklar için olgu bazında önerilmektedir. Tekrarlayan embolizasyonun faydasız olduğu bilateral yaygın hastalığı olan kişiler akciğer nakli adayı olabilir. Akciğer AVM hastalarına antibiyotik profilaksisi önerilir.

Merkezi sinir sistemi (MSS) AVM'leri için tedavi stratejileri embolizasyon, mikrocerrahi ve stereotaktik radyocerrahi içerir. Beyin AVM'leri oldukça tartışmalı olduğundan, yönetim için bir nöroşirürjiye de yönlendirilmelidir.

Karaciğer AVM'leri olan hastalarda, embolizasyon sonrası nekroz ve ölüm riski göz önüne alındığında embolizasyon önerilmez. Cerrahi müdahale sadece semptomatik hale gelirse veya komplikasyon geliştirirse düşünülmelidir. Önemli hepatik AVM tutulumu olanlar için parsiyel karaciğer rezeksiyonu güvenli bir tedavi seçeneğidir.



Dirençli yüksek debili kalp yetmezliği, biliyer iskemi veya komplike portal hipertansiyonu olan seçilmiş hastalarda karaciğer nakli tedavi seçeneğidir, ilgili merkeze değerlendirme için sevki gerekir. Karaciğer AVM'lerine bağlı semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda öncelik karaciğer transplantasyonunda olmakla birlikte hazırlık döneminde sistemik bevacizumab kullanımı önerilir.

### Prognoz

Sağlık hizmetlerine yeterli erişimi olan çoğu HHT hastasında normal yaşam beklentisi vardır. HHT'de mortalite, özellikle beyin, akciğer ve GI sistemdeki AVM'lerin komplikasyonları ve geç tanı ile ilişkilidir.

### Kaynaklar

1. Jackson SB, Villano NP, Benhammou JN, Lewis M, Piseigna JR, Padua D. Gastrointestinal Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): A Systematic Review of the Literature. *Dig Dis Sci* 2017;62:2623-2630.
2. Morgan T, McDonald J, Anderson C, Ismail M, Miller F, Mao R, Madan A, Barnes P, Hudgins L, Manning M. Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics* 2002;109:12.
3. Westermann CJ, Rosina AF, De Vries V, de Coteau PA. The prevalence and manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of the Netherlands Antilles: a family screening. *Am J Med Genet A* 2003;116A:324-328.
4. Guttmacher AE, Marchuk DA, White Jr. RI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995;333:918-924.
5. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, Spears J, Brown DH, Buscarini E, Chesnutt MS, Cottin V, Ganguly A, Gossage JR, Guttmacher AE, Hyland RH, Kennedy SJ, Korzenik J, Mager JJ, Ozanne AP, Piccirillo JF, Picus D, Plauchu H, Porteous ME, Pyeritz RE, Ross DA, Sabba C, Swanson K, Terry P, Wallace MC, Westermann CJ, White RI, Young LH, Zarrabeitia R; HHT Foundation International-Guidelines Working Group. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73-87.



## NOTLAR

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---







# Türk Hematoloji Derneği



*56. yıl*

[www.thd.org.tr](http://www.thd.org.tr)

**ISBN: 978-625-99322-5-5**

**Dernek Adresi:** Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı  
7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

**Her Türü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:**

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı 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