



Kalıtsal faktör VII eksikliği olanların klinik sorunları ve uygulanan cerrahi girişimler

Clinical problems and surgical interventions in inherited factor VII deficiency

İD Başak Koç Şenol, İD Bülent Zülfişkar

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Bu konuda bilinenler

Faktör VII eksikliği otozomal çekinik kalıtılan ve ender görülen kalıtsal kanama bozukluklarından. Klinik olarak heterojendir, asemptomatik seyredildiği gibi yaşamsal kanamalara da yol açabilmektedir. Tedavisinde, plazma kaynaklı ve rekombinan FVII konsantreleri kullanılsa da, bunlara erişimin olmadığı ülkelerde hala, düşük miktarda FVII içermelerine rağmen taze donmuş plazma ve protrombin kompleks konsantreleri de kullanılmaktadır. Hastaların acil ve elektif cerrahi girişimleri ise deneyimli uzmanların, hemostaz laboratuvarlarının ve yeterli pıhtılaşma faktörlerinin bulunduğu merkezlerde başarıyla yapılabilmektedir.

Çalışmanın katkısı

Çalışma, semptom ve bulguların değişkenlik gösterdiği FVII eksikliği olgularının klinik izlemlerinin, henüz ortak karar oluşmamış tedavilerinin uygulanması açısından önem taşımaktadır. Deneyimlerimiz nadir faktör eksiklikleri arasında en sık görülen faktör VII eksikliği olgularının gerek duydukları cerrahi girişimlerin yapılabileceği şartları güncellemektedir. FVII eksikliği olan hastaların tedavilerinin planlanması ve izlemi için kılavuz niteliği taşımaktadır.

Öz

Amaç: Faktör VII eksikliği otozomal çekinik kalıtılan ve nispeten sık görülen (1/500 000) kalıtsal pıhtılaşma bozukluklarından. Klinik olarak heterojendir, asemptomatik seyredildiği gibi yaşamsal kanamalara da yol açabilmektedir. Nitekim FVII aktivitesi ile klinik bulguların arasında korelasyon bulunmamaktadır. Tedavisinde, plazma kaynaklı ve rekombinan FVII konsantreleri kullanılırsa da, bunlara erişimin olmadığı ülkelerde düşük miktarda FVII içermelerine rağmen taze donmuş plazma ve protrombin kompleks konsantreleri de kullanılmaktadır. Bu çalışmada, kliniğimizde izlenen FVII eksikliği tanısı almış hastaların klinik özellikleri, tedavileri ve uygulanan cerrahi girişimler sunulmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı'nda Temmuz 1997- Temmuz 2018 tarihleri arasında FVII eksikliği tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri, başvuru yakınmaları, PT, aPTT ve FVII değerleri, kanama tipi, tedavileri ve uygulanan cerrahi girişimler kaydedildi. Hastalarda görülen kanamalar ağırlıklarına göre asemptomatik, minör ve majör olarak sınıflandırıldı.

Abstract

Aim: Factor VII deficiency is one of the hereditary coagulation disorders that has autosomal recessive inheritance and is observed relatively frequently (1/500 000). It is clinically heterogeneous, and may be asymptomatic or lead to life-threatening hemorrhage. Thus, there is no correlation between FVII activity and clinical findings. Plasma-derived and recombinant FVII concentrates are currently used for treatment. In countries where access to these products is lacking, fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrates are also used, though they contain low amounts of factor FVII. In this study, we present the clinical properties, treatments, and surgical interventions used in patients followed up in our clinic with a diagnosis of factor FVII deficiency.

Material and Methods: Patients who were diagnosed as FVII deficiency in Istanbul University Oncology Institute, Division of Pediatric Hematology and Oncology between July 1997 and July 2018, were included in the study. The patients' demographic characteristics, symptoms at presentation, PT, aPTT, and FVII values, types of hemorrhage, and treatments and surgical interventions used, were recorded. The hemorrhages observed in the patients were classified by severity as asymptomatic, minor, and major.

Devamı ➔

Cite this article as: Koç Şenol B, Zülfişkar B. Clinical problems and surgical interventions in inherited factor VII deficiency. Turk Pediatri Ars 2020; 55(2): 184–90.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Başak Koç Şenol E-posta/E-mail: s_basakkoc@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 08.02.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13.04.2020

©Telif Hakkı 2020 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.79069

OPEN ACCESS This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



Bulgular: Ortalama tanı yaşları 9,64±9,63 olan 7'si kız 11'i erkek toplam 18 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama izlem süresi 78,06±54,4 ay idi. Kanamalar klinik olarak sınıflandırıldığında; sekiz hastada (%44.4) herhangi bir kanama gözlenmezken, asemptomatik seyreden sekiz hastanın üçünde FVII düzeyi <10, diğerlerinde %20'nin üzerinde idi. Dokuz (%50) hastada minör kanama, ve bir hastada major kanama kaydedildi. Hastalar asemptomatik ve semptomatik olarak sınıflandırıldığında iki grup arasında FVII düzeyi açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,57). İzlenen 18 hastanın 14'üne (%78) toplam 21 cerrahi girişim uygulandı.

Çıkarımlar: FVII eksikliği gerek klinik olarak gerekse cerrahi girişimlere yaklaşım olarak çok geniş bir yelpazede yer almaktadır. Bu nedenle, FVII eksikliği tanısı almış hastaların, uzmanlaşmış bir kanama bozukluğu merkezi ve birden çok bilim dalı ile yakın işbirliği içinde izlem ve tedavi edilmesi gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Cerrahi, faktör VII, klinik

Giriş

Faktör VII eksikliği otozomal resesif kalıtılan ve ender görülen (1/500 000) kalıtsal pıhtılaşma bozukluklarından (1, 2). Klinik olarak heterojendir, asemptomatik seyredebildiği gibi yaşamsal kanamalara da yol açabilmektedir (3). Nitekim FVII aktivitesi ile klinik bulguların arasında iyi bir korelasyon bulunmamaktadır (1, 4). Çok düşük FVII aktivitesine sahip hastaların bazıları sık kanarken, bazılarında kanama gözlenmez. En sık görülen semptomlar burun kanaması ve anormal uterus kanamalarıdır (menoraji vb). Kas-eklem kanamaları ile yaşamsal kanamalar göreceli olarak enderdir (1, 3, 4). Faktör seviyesinin %10 ve üzeri olduğu hastalarda genellikle kanama gözlenmezken %20 ve üzeri olduğunda ise kendiliğinden kanama beklenmemektedir (4, 5). Protrombin zamanının (PT) uzun, aktifleşmiş parsiyel trombin zamanının (aPTT) normal ve FVII düzeyinin düşük bulunması ile tanı konulur (6). Tedavisinde, plazma kaynaklı ve rekombinan FVII (rFVIIa) konsantreleri kullanılsa da, bunlara erişimin olmadığı ülkelerde düşük miktarda FVII içermelerine rağmen taze donmuş plazma (TDP) ve protrombin kompleks konsantreleri (PCC) de kullanılmaktadır (3, 7). Tedavide kullanılan FVII konsantrelerinin yarı ömürlerinin kısa olması standart profilaktik uygulamaları güçleştirmekte ve profilaktik tedaviyi tartışılır hale getirmektedir. Bu nedenle profilaksi sadece kanamaları sık tekrarlayan ve ağır seyreden hastalarda düşünülmelidir (8). FVII eksikliği hastalarında cerrahi girişimler ve sonuçları ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada, FVII eksikliği nadir görülen bir koagülasyon bozukluğu olup tedavisinde hemofili gibi net fikir birliği olmadığı için, kliniğimizde izlenen FVII eksikliği tanısı almış hastaların klinik özellikleri, tedavileri ve uygulanan cerrahi girişimler sunulmaktadır.

Gereç ve Yöntemler

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı'nda Temmuz 1997–Tem-

Results: A total of 18 patients (7 girls and 11 boys) with a mean age of 9.64±9.63 years were included in the study. The mean follow-up time was found as 78.06±54.4 months. When the hemorrhages were classified clinically, no hemorrhage was observed in eight patients (44.4%). The factor FVII level was found as <10% in three of these eight asymptomatic patients and above 20% in the others. Minor hemorrhage was observed in nine patients (50%) and major hemorrhage was observed in one patient. When the patients were classified as asymptomatic and symptomatic, there was no significant difference between the two groups in terms of FVII level (p=0.57). A total of 21 surgical interventions were performed in 14 (78%) of 18 patients who were being followed up.

Conclusion: FVII deficiency has a very wide spectrum both clinically and in terms of approach to surgical interventions. Therefore, patients with factor FVII deficiency should be followed up and treated by comprehensive care centers with close collaboration of multiple disciplines.

Keywords: Clinic, factor VII, surgery

Tablo 1. Kanamaların sınıflandırılması (9)

Kanamanın derecesi	Tanımlanması
Asemptomatik	Kaydedilmiş kanama olmaması
Minör kanama	Deri, mukoza, yumuşak doku kanamaları (ekimoz, diş eti ve burun kanaması, menoraji, hematüri-GIS kanaması hariç)
Major kanama	Tehlikeli organ kanamaları (kas-eklem kanaması, GIS ve MSS kanaması)

muz 2018 tarihleri arasında FVII eksikliği tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri, başvuru yakınmaları, PT, aPTT ve FVII değerleri, kanama tipi, kanama ağırlığı, tedavileri ve uygulanan cerrahi girişimler dosya kayıtlarından geriye dönük olarak kaydedildi. Hastalarda görülen kanamalar ağırlıklarına göre FVII eksikliği “Yedi Tedavi Değerlendirme Kayıt Sistemi” (Seven Treatment Evaluation Registry) göre asemptomatik, minör ve majör olarak sınıflandırıldı (Tablo 1) (9).

Cerrahi girişimler majör ve minör cerrahi girişimler olarak sınıflandırıldı. Ortopedik, kardiyovasküler, nörolojik sistem girişimleri, açık batın cerrahisi majör; endoskopik girişimler, biyopsi işlemleri ve diş girişimleri minör cerrahi girişimlerdir. Cerrahi girişim sırasında uygulanan faktör tedavi dozları, doz sayısı, tedavi süresi, cerrahi sonrası komplikasyonlar (beklenenden fazla kanama, enfeksiyon, ölüm gibi) kayıt edildi. Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (07.02.2020/294). Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun yapılmıştır.

İstatistiksel Çözümleme

İstatistiksel değerlendirme için Windows SPSS 22.0 programı kullanıldı. Tüm populasyonun klinik özelliklerinin dökümü için tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Sürekli değişkenler için gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi ve sürekli değişkenlerin ko-

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri (n=18)

	n	%
Yaş (yıl) (Ortalama±SS)	9,64±9,6	
Cinsiyet		
Kız	7	39
Erkek	11	61
Kanama fenotipi		
Asemptomatik	8	44
Minör	9	50
Majör	1	6
FVII düzeyine göre gruplar		
<10	6	33
10–20	0	0
>20	12	67

SS: Standart sapma

relasyonu için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Tüm çözümlenmelerde $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan ve ortalama tanı yaşları $9,64 \pm 9,63$ yıl olan yedisi kız 11'i erkek toplam 18 hastanın demografik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Hastaların ortalama izlem süresi $78,06 \pm 54,4$ aydır. Tanı yaşları, başvuru yakınmaları, laboratuvar bulguları Tablo 3'de verilmiştir.

Hastaların başvuru anındaki yakınmaları değerlendirildiğinde; sekiz hastada (%44,4) başvuruda herhangi bir kanama gözlenmezken (asemptomatik) operasyon öncesi yapılan tetkiklerinde PT uzaması nedeniyle incelendikleri zaman tanı konulmuştur. Bu sekiz hastanın üçünde FVII düzeyi %10'un altında (ağır), diğerlerinde ise %20'nin üzerinde idi (hafif).

On hasta kanama nedeni ile başvurdu ve tanı aldı. Dokuz (%50) hastada minör kanama, bir hastada majör kanama kaydedildi. Majör kanama olan hastanın FVII düzeyi %0,2 olup ciddi eklem kanaması görülmüştü. Tüm hastaların PT değerleri uzun, aPTT ise normal idi. Tanı anında ortalama PT değeri 23,23 sn (Aralık: 13,8–68) idi.

Hastalar asemptomatik (8 hasta) ve semptomatik (10 hasta=9 minör kanama, 1 major kanama) olarak sınıflandırıldığında, asemptomatik grubun ortanca FVII düzeyi %28,5 (25. persantil=%7,4, 75. persantil=%33), iken semptomatik grupta ortanca FVII düzeyi %28 (25. persantil=%7,6, 75. persantil=%39,2), olup iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,57$).

Tablo 3. Hastaların genel özellikleri

No	Cinsiyet	Tanı yaşı (yıl)	Başvuru yakınması	PT (sn)	aPTT (sn)	FVII: C (%)
1	E	1,5	Burun kanaması+Hemartroz	68	23,3	0,2
2	E	29	Kanama yok	26	20,4	6
3	K	38	Menoraji	27,8	27	6,3
4	E	1,5	Kanama yok	17,5	28	7
5	K	1	Burun kanaması	39	27	8
6	E	4	Kanama yok	24	30	8,7
7	K	10	Menoraji	30,2	32	24
8	E	5	Ekimoz	16	33	25
9	E	6	Kanama yok	14	35	27
10	E	5,5	Kanama yok	16	31	30
11	E	4,5	Kanama yok	18,4	26	30
12	E	9	Burun kanaması	16,5	30	31
13	K	12	Kanama yok	13,8	36,4	33,9
14	K	15	Kanama yok	15,2	27	36,5
15	K	6	Burun kanaması	15	30	38
16	E	8	Burun kanaması	18	27	39
17	K	12,5	Menoraji	27	23	40
18	E	5	Burun kanaması	15,9	32	47

aPTT: Aktifleşmiş parsiyel tromboplastin zamanı; PT: Protrombin zamanı; FVII: C: Faktör VII aktivitesi; E: Erkek; K: Kadın



Şekil 1. #1 numaralı hastanın sırtındaki yaygın yara yerleri kanaması

Kadınlarda ortanca FVII düzeyi %33,9 (25. persantil=8, 75. persantil=38), erkeklerde %27 (25. persantil=7, 75. persantil=31) olup, kadın ve erkekler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,497$). Faktör düzeyi ile tanı yaşı arasında da anlamlı ilişki yoktu ($r=0,229$, $p=0,362$).

Hastaların izlemde görülen kanamaları değerlendirildiğinde, faktör VII aktivitesinin %0,2 olduğu #1 numaralı hastada, ilk ağır kanamalar sırttaki yaygın yara yerlerinde (Şekil 1) ve 25 yaşında iken sol dirsek eklemine gelişmiş, kanamalar aPCC kullanılarak kontrol altına alınmış idi. Hastaya tekrarlayan diş eti kanamaları için kanama durumunda tek doz 35 µg/kg/doz rFVIIa kullanılmakta ve çok iyi yanıt alınmakta idi.

Faktör VII aktivitesinin %38 olduğu #15 numaralı hastada 14 yıllık izlemi boyunca 12 burun kanaması atağı, bir kez toraks hematomu ve iki kez ağır mensturasyon kanaması görülmüş ve TDP ile tedavi edilmişti.

Hastalardan #17 no'lu olgu 1 kez ağır mensturasyon kana-

ması nedeniyle tek doz 30 µg/kg/doz rFVIIa kullanmış ve kanaması kontrol altına alınmış idi.

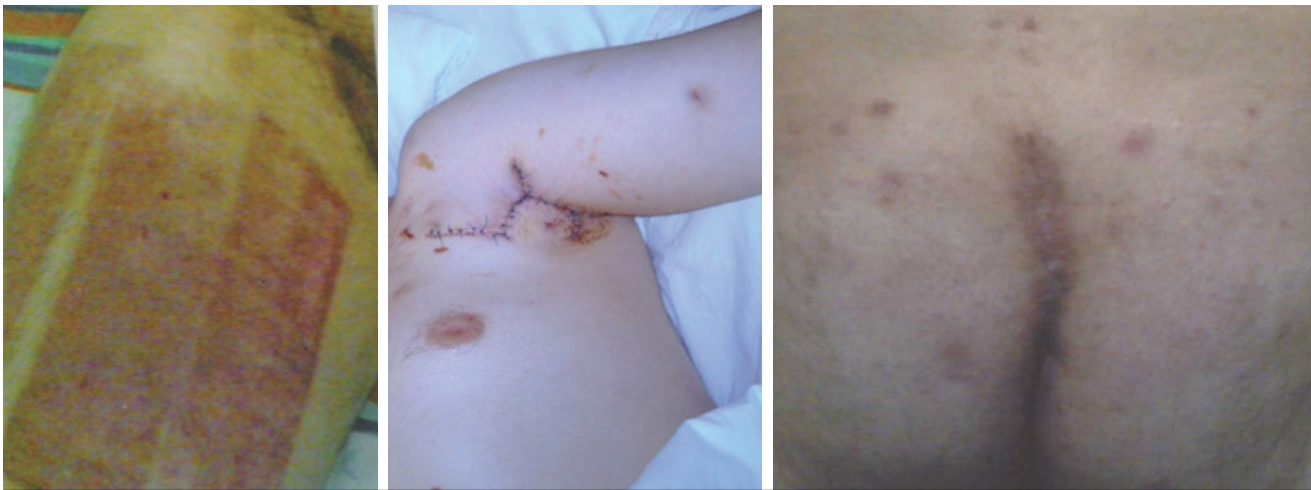
İzlenen diğer hastalarda faktör replasmanı gerektiren ciddi kanamalar gözlenmedi. Gelişen bazı hafif sorunlarda lokal ya/ya da oral traneksamik asit kullanıldı.

İzlenen 18 hastanın 14'üne (%78) toplam 21 cerrahi (7 majör, 14 minör) girişim uygulandı. Hastalara uygulanan cerrahi girişimler Tablo 4'te verilmiştir. Cerrahi girişim yapılan herhangi bir hastada beklenen fazla kanama ya da komplikasyon gözlenmedi.

Tüm işlemlerde ek olarak traneksamik asit 40 mg/kg/gün, üç ya da dört doz olarak verildi.

Çalışmanın #1 numaralı hastasına sünnet operasyonunda, aPCC 7 IU/kg/doz olarak operasyon günü dört kez; izleyen üç günde üç kez (20 IU/kg/gün), beşinci günde iki kez (15 IU/kg/gün), altı ve yedinci günlerde (7 IU/kg/gün) sadece bir kez kullanıldı. Kanama ya da ek komplikasyon gözlenmedi. Aynı hastanın hidradenit eksizyonu ve flep çevirme operasyonunda (Şekil 2) azalan dozlarda toplam 66 gün rFVIIa (28 µg/kg/dozunda; ilk 10 gün 6 saatte bir, 17 gün 8 saatte bir, 11 gün 12 saatte bir, 28 gün ise profilaktik olarak tek doz) kullanıldı. Laparoskopik kolesistektomide ise operasyonun ilk günü altı doz, 2–4. günler arasında dört doz, 5–7. günlerde ise üç doz olacak şekilde 20 µg/kg/dozunda uygulandı. Diş taşı temizliğinde işlem öncesi ve ertesi gün birer doz 35 µg/kg rFVIIa kullanıldı.

Sünnet yapılan #6 ve #8 numaralı hastalarda rFVIIa 35 µg/kg/dozunda, ilk iki gün altı dozda, sonra; dört gün dört dozda, iki gün üç dozda, iki gün iki dozda ve dört gün bir dozda olarak azaltılarak yara iyileşmesi tamamlanana



Şekil 2. Hidradenit eksizyonu ve flep çevirme operasyonu

Tablo 4. Yapılan cerrahi girişimler

No	FVII: C (%)	Cerrahi işlem yaşı (yıl)	Cerrahi işlem	Tedavi	Tedavi gün sayısı ^a	Toplam doz sayısı ^a	Toplam doz (µg/kg) ^a
1	0,2	15	Sünnet	aPCC	7 ^a	17 ^a	96 IU/kg
		20	Hidradenit Eksizyonu +Flep çevirme	rFVII	66 ^a	141 ^a	3948 ^a
		24	Laparoskopik kolesistektomi	rFVIIa	7	27	540
		34	Diş taşı temizliği	rFVIIa	2	2	70
2	6	30	Diş çekimi	rFVIIa	1	1	30
4	7	4	Hipospadias	rFVIIa	2	15	375
		6	Diş çekimi	rFVIIa	1	1	30
6	8,7	5	Sünnet+Sağ inguinal herni	rFVIIa	14	42	1470
7	24	10	Diş çekimi	rFVIIa	1	1	30
8	25	8	Sünnet	rFVIIa	14	42	1470
		8	Diş çekimi	rFVIIa	1	1	30
9	27	9	Diş çekimi	rFVIIa	1	1	30
		13	Kulağa bilateral tüp takılması+Adeneidektomi	rFVIIa	3	11	440
11	30	5	Bilateral inguinal herni	TA	–	–	–
12	31	8	Sünnet	rFVIIa	3	12	360
		8	Diş çekimi	rFVIIa	1	1	30
13	33,9	13	Tolsillektomi +Adenoidektomi	rFVIIa	4	10	400
14	36,5	15	Konka operasyonu	rFVIIa	2	6	180
15	38	11	Diş çekimi	TA	–	–	–
17	40	15	Diş çekimi	rFVIIa	1	1	30
18	47	5	Sünnet	TA+Ankaferd	–	–	–

a: Tedavinin ayrıntısı metin içinde hasta bazlı olarak verilmiştir; FVII: C: Faktör VII aktivitesi; TA: traneksamik asid

kadar kullanıldı. Kanama ya da ek komplikasyon gözlenmedi. Sadece sünnet yapılan #12 numaralı hastada FVII düzeyi >%30 olduğundan rFVIIa üç gün süresince azaltılan dozlarda kullanıldı.

Faktör VII aktivitesi %7 olan ve hipospadias operasyonu yapılan #4 numaralı hastada 25 µg/kg/doz rFVIIa her gün üç doz olarak tedavisi düzenlenmiş ve herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir.

Hastalarımızdan #11 numaralı olanın FVII düzeyi %30 olup daha önce kanama öyküsü olmadığından bilateral inguinal herni operasyonu sadece traneksamik asid ile komplikasyonsuz olarak tamamlandı.

Diş çekimi yapılan tüm hastalarda işlemden 1 saat evvel 30 µg/kg/doz tek doz rFVIIa kullanıldı. Kanama ya da ek komplikasyon gözlenmedi.

Faktör düzeyi ≤30 olan tüm hastaların majör ve minör cerrahi girişimlerinde rFVIIa kullanıldı (#1 nolu hastaya ise ilaveten aPCC'de kullanıldı).

Tartışma

Faktör VII (FVII) prokonvertin adı ile de bilinen, plazmada serbest olarak dolaşan ve serin proteaz ailesine ait olan ve pıhtılaşma sisteminde yer alan etmenlerden biridir. Karaciğerde, K vitamini bağımlı olarak sentezlenir. Yarı ömrü 4–6 saattir. Dolaşımdaki aktif FVII, yaralanmaları takiben açığa çıkan doku faktörüne (DF) bağlanarak pıhtılaşmanın aktivasyonunu sağlar. Doku faktörü ve FVII birlikte, faktör IX ve faktör X'u aktifleştirerek fibrin oluşumunu gerçekleştirirler (6, 10).

Faktör VII eksikliği ilk defa 1951 yılında tanımlanmış tüm dünyada en sık görülen nadir faktör eksikliğidir (11). Kanama belirtileri hem lokalizasyon hem de şiddet açısından oldukça değişken olup asemptomatik durumlardan ciddi/

yaşamsal kanamalara kadar heterojen bir yelpazede seyredebilir. Klinik durum ile FVII düzeyi arasında çok düşük bir ilişki bulunmaktadır (12, 13). Nitekim çalışmamızda da asemptomatik hastalar ile semptomatikler arasında FVII düzeyi açısından fark bulunmamıştır ($p=0,57$).

Peyvandi ve ark. (13) yaptığı Avrupa Nadir Kanama Bozuklukları Ağı (European Network of Rare Bleeding Disorders = ENRBD) sonuçlarına göre 224 FVII eksikliği hastası kaydedilmiş ve hastaların asemptomatik seyretmesi için gerekli FVII seviyesinin >26 olması sonucuna ulaşılmıştır. Bununla birlikte FVII $\%10$ 'un üstünde olduğunda travmatik kanamaların, $\%20$ 'nin üzerinde olduğunda ise spontan kanamaların dahi çok nadir olduğu gösterilmiştir (4). Diğer bir çalışmada FVII düzeyi $\%26$ 'nın üzerinde olan 212 hasta değerlendirilmiş ve $\%65,1$ 'inin asemptomatik, $\%31,6$ 'sında minör, sadece $\%3,3$ 'ünde ise majör kanama olduğu kaydedilmiştir (9). Bizim çalışmamızda ise, FVII aktivitesi >26 olan 10 hastanın beşi ($\%50$) asemptomatik iken, beşinde ($\%50$) minör kanama vardı. Buna karşın FVII aktivitesi <26 olan sekiz hastanın sadece üçü ($\%37,5$) asemptomatik idi ve operasyon öncesi yapılan tetkiklerinde PT uzaması nedeniyle tarafımıza yönlendirilmişlerdi. Spontan ağır kanama ise sadece FVII aktivitesi $\%0,2$ olan ağır FVII eksikliğinde kaydedildi.

Faktör VII eksikliğinde profilaksi, FVII'nin yarı ömrü kısa olması nedeniyle hemofili A ve B hastalarının aksine rutin kullanımda değildir. Profilaksi; gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi kanaması geçiren olgularda yani seçilmiş olgularda kullanılmaktadır (14). Önerilen doz $90 \mu\text{g/kg}$ dozun haftada iki ya da üç kez uygulanması şeklindedir (7). Profilaksi ile ilgili klinik deneyim, çoğu kez olgu raporları ile sınırlıdır (8, 15). Bizim çalışmamızda ağır ve kontrol altına alınamayan kanama öyküsü olmayıp profilaksi alan hastamız bulunmamakta idi.

Faktör VII eksikliği olan hastalarda kanamalarda ve cerrahi girişimlerde ideal replasman tedavisi rFVIIa (NovoSeven RT®) ile olmalıdır. Ancak rFVIIa'nın bulunmadığı ülkelerde tedavide plazma kaynaklı faktör veya aPCC verilebilir. Faktör erişiminin olmadığı ülkelerde TDP diğer bir seçenektir (16–18). Bizim ülkemizde de rFVIIa'ya 2001 yılından itibaren erişilebildiğinden TDP kullanılmıştır. Hasta grubumuzda traneksamik asit ile kontrol altına alınamayan burun kanaması ve torakal hematoma olan bir hastada TDP kullanıldı. Bununla birlikte rFVIIa öncesi dönemde ağır FVII eksikliği olan hastamızda eklem kanaması, sünnet operasyonu ve yara yeri kanamaları ise aPCC ile tedavi edildi.

Kanama ve cerrahi girişimlerdeki tedaviler, olgu serileri ve çok uluslu-çok merkezli hasta verilerinin kaydedildiği

sistemlerden çıkarılan uzman görüşlerine göre sürdürülmekte olup rFVIIa dozu kanamaların çoğunda $30-60 \mu\text{g/kg/gün}$ olarak önerilmektedir (19). Ağır kanama, travma ya da cerrahi girişimler için önerilen rFVIIa dozu, hedef FVII düzeyi >20 olacak şekilde $15-30 \mu\text{g/kg}$ olup dozlar ilk 24 saat boyunca 4–6 saat, sonra 8–12 saatte bir uygulanmasıdır (7). Serimizde, ağır FVII eksikliği olan hastanın dış eti kanamalarında ve menarajisi olan bir hasta da aynı şekilde tek doz $30 \mu\text{g/kg}$ rFVIIa kullanmış ve kanama yanıtı çok iyi olarak kaydedilmiştir.

Faktör VII eksikliği olan hastaları için oluşturulan kayıt sisteminde (Seven Treatment Evaluation Registry-STER) yer alan ve cerrahi işlem yapılan hastalarda rFVIIa'nın kullanımını 34 hastada 41 elektif cerrahi işlemde (24 major, 17 minör) değerlendirmiş ve majör cerrahi girişimlerde rFVIIa ile hemostaz için operasyonun ilk gününde en düşük etkili dozun $13 \mu\text{g/kg}$ olduğu ve en az üç doz gerektiği gösterilmiştir (20). Uluslararası, çok merkezli başka bir çalışmada 95 hastaya uygulanan 110 cerrahi girişim (61 major, 49 minör) incelenmiş, ne FVII seviyesinin, ne de yapılan cerrahi girişimin rFVIIa replasman tedavisini etkilediği sadece hastanın kanama fenotipinin yapılan replasman tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (21). Aynı çalışmada asemptomatik olan hastalarda da minör cerrahi öncesi faktör replasmanı yapmanın etkin ve güvenliği olduğu gösterilmiş ve önerilmiştir (21). Çalışmamızda da asemptomatik seyreden dört hastanın dış tedavisi öncesinde bir doz rFVIIa verilmiş ve herhangi bir komplikasyon kaydedilmemiştir.

Sonuç olarak; FVII eksikliği gerek klinik olarak gerekse cerrahi girişimlere yaklaşım olarak çok geniş bir yelpazede yer almaktadır. Bu nedenle, FVII eksikliği tanısı almış hastaların, uzmanlaşmış bir kanama bozukluğu merkezi ve multidisipliner bir ekiple yakın işbirliği içinde izlem ve tedavi edilmesi gerekmektedir.

Etik Kurul Onayı: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (07.02.2020/294). Helsinki Bildirgesi'ne uygun yapılmıştır.

Hasta Onamı: Helsinki Bildirgesi'ne uygun yapılmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - B.Z., B.K.; Tasarım - B.Z., B.K.; Denetleme - B.Z.; Malzemeler - B.Z., B.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - B.K.; Analiz ve/veya Yorum - B.Z., B.K.; Literatür Taraması - B.K.; Yazıyı Yazan - B.Z., B.K.; Eleştirel İnceleme - B.Z.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek aldıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: The study was approved by İstanbul University İstanbul Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee (07.02.2020/294).

Informed Consent: In accordance with the Declaration of Helsinki.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - B.Z., B.K.; Design - B.Z., B.K.; Supervision - B.Z.; Materials - B.Z., B.K.; Data Collection and/or Processing - B.K.; Analysis and/or Interpretation - B.Z., B.K.; Literature Review - B.K.; Writing - B.Z., B.K.; Critical Review - B.Z.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, et al. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 2005; 93: 481–7.
- Perry DJ. Factor VII deficiency. *Br J Haematol* 2002; 118: 689–700.
- Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood* 2015; 125: 2052–61.
- Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 615–21.
- Herrmann FH, Wulff K, Auerswald G, et al. Factor VII deficiency: clinical manifestation of 717 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 7 gene. *Haemophilia* 2009; 15: 267–80.
- Sevenet PO, Kaczor DA, Depasse F. Factor VII deficiency: from basics to clinical laboratory diagnosis and patient management. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; 23: 703–10.
- Mariani G, Konkle BA, Ingerslev J. Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII – a critical appraisal. *Haemophilia* 2006; 12: 19–27.
- Napolitano M, Giansily-Blaizot M, Dolce A, et al. Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: indications, efficacy and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER). *Haematologica* 2013; 98: 538–44.
- Di Minno MN, Dolce A, Mariani G; STER Study Group. Bleeding symptoms at disease presentation and prediction of ensuing bleeding in inherited FVII deficiency. *Thromb Haemost* 2013; 109: 1051–9.
- Mariani G, Bernardi F. Factor VII Deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 400–6.
- Alexander B, Goldstein R, Landwehr G, Cook CD. Congenital SPCA deficiency: a hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions. *J Clin Invest* 1951; 30: 596–608.
- Napolitano M, Siragusa S, Mariani G. Factor VII deficiency: clinical phenotype, genotype and therapy. *J Clin Med* 2017; 6: 38.
- Peyvandi F, Mannucci PM, Asti D, Abdoullahi M, Di Rocco N, Sharifian R. Clinical manifestations in 28 Italian and Iranian patients with severe factor VII deficiency. *Haemophilia* 1997; 3: 242–6.
- Siboni SM, Biguzzi E, Mistretta C, Garagiola I, Peyvandi F. Long-term prophylaxis in severe factor VII deficiency. *Haemophilia* 2015; 21: 812–9.
- Salcioglu Z, Akcay A, Sen HS, et al. Factor VII deficiency: a single-center experience. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 588–93.
- Lapecorella M, Mariani G; International Registry on Congenital Factor VII Deficiency. Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. *Haemophilia* 2008; 14: 1170–5.
- De Moerloose P, Schved JF, Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. *Haemophilia* 2016; 22: 61–5.
- Robinson KS. An overview of inherited factor VII deficiency. *Transfus Apher Sci* 2019; 58: 569–71.
- Mariani G, Napolitano M, Dolce A, et al. Replacement therapy for bleeding episodes in factor VII deficiency. A prospective evaluation. *Thromb Haemost* 2013; 109: 238–47.
- Mariani G, Dolce A, Batorova A, et al; 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: 340–6.
- Di Minno MN, 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: 563–70.