

# Faktör 7 Eksikliği Saptanan ve Daha Önce Vajinal Doğum Öyküsü Olan Miadında Bir Gebenin Yönetimi

## Management of a Term Pregnant Women who has Diagnosed with Factor 7 Deficiency which Previous Pregnancy was Resulting at Vaginal Childbirth

Osman Balcı, Adeviye Elçi

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Konya

### Özet

Konjenital Faktör VII eksikliği otozomal resesif geçiş gösteren, toplumda ortalama 1/300.000 ile 1/500.000 arasındaki sıklıkta karşılaşılan nadir bir koagülasyon bozukluğudur. Bütün konjenital kanama bozukluklarının %0,5'ini oluşturmaktadır. Faktör 7 eksikliği, konjenital faktör eksiklikleri içerisinde Faktör 8, faktör 9 ve Von Willebrand Faktör eksikliklerinden sonra dördüncü sırada gelmektedir. Erkek ve kadınlar eşit olarak etkilenmektedir. Hastaların önemli bir kısmı ileri yaşlara kadar asemptomatik olup, genellikle tesadüfen yapılan tetkiklerinde kanama parametrelerinden sadece PT'nin uzun olup, APTT'nin normal olması nedeniyle araştırılarak tanı almışlardır. Kanama profilaksisi ya da tedavisinde taze donmuş plazma (TDP)'nin yanı sıra, protrombin kompleks konsantreleri (PCC), plazma derived faktör 7 (pdF7) ve rekombinant aktive Faktör 7 (rF7a) konsantreleri kullanılmaktadır. Bu olgu sunumunda, ilk gebeliği sorunsuz bir şekilde vajinal doğumla sonuçlanan, fakat ikinci gebeliğinde tesadüfen faktör 7 eksikliği saptanan ve miada kadar problemsiz olarak gelen bir gebenin sezaryen operasyonuna rekombinant aktive Faktör 7 (rF7a) ile hazırlanması ve postoperatif yönetimi sunulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Gebelik, faktör 7, kanama.

### Abstract

Congenital factor VII (FVII) deficiency is an uncommon bleeding disorder with an estimated incidence of 1/300.000-1/500.000. Congenital Factor VII deficiency is an autosomal recessively inherited and 0.5% of all congenital coagulation disorders. Factor 7 deficiency is the fourth of all congenital factor deficiencies in the Factor 8, Factor 9, and lack of the Von Willebrand Factor. It affects men and women in the same proportions. Although there is no correlation between FVII level and bleeding risk. An important part of the patients are asymptomatic until advanced age, often by chance, is investigating the bleeding parameters, only PT's long, APTT is normal due to the received diagnosis. Fresh frozen plasma (FFP), FVII, prothrombin complex concentrates (PCC), plasma-derived factor VII (pdFVII); recombinant activated factor VII (rFVIIa) are used for prophylaxis or treatment of bleeding. In this case, a pregnant woman at term which her first pregnancy was resulting in vaginal childbirth without any problem, but factor 7 deficiency was detected in her second pregnancy and there was also no problem to term is presented to cesarean operation with recombinant activated factor FVII for the preparation and post-operative management.

**Key words:** Pregnancy, factor 7, bleeding.

### GİRİŞ

Konjenital faktör 7 eksikliği otozomal resesif geçiş gösteren, toplumda ortalama 1/300.000 ile 1/500.000 arasındaki sıklıkta karşılaşılan nadir bir koagülasyon bozukluğudur. Bütün konjenital kanama diyatez bozukluklarının %0,5'ini oluşturmaktadır (1,2). Faktör 7 eksikliği, konjenital faktör eksiklikleri içerisinde Faktör 8, faktör 9 ve Von Willebrand Faktör eksikliklerinden sonra dördüncü sırada gelmektedir. Erkek ve kadınlar eşit oranda etkilenmektedir. Otozomal resesif geçiş gösterdiğinden akraba evliliğinin sık olduğu ülkelerden daha fazla sayıda olgu rapor edilmiştir (2). Olgularda faktör 7 düzeyi ile ilişkisi olmayan, geniş ve heterojen bir klinik tablo hususuna dikkat çekilmiştir (3). Hastaların önemli bir kısmı ileri yaşlara kadar asemptomatik olup, genellikle tesadüfen, yapılan tetkiklerinde kanama parametrelerinden sadece protrombin zamanının (PT) uzun olup, Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) normal olması nedeniyle araştırılarak tanı almışlardır. Faktör 7'nin yarılanma ömrü kısa olduğundan (4-6 saat), büyük operasyonlar öncesi yüksek volümlü taze donmuş plazma (TDP)

ya da PCC replasmanı gerekmekte bu durum da hipervolemiye neden olmaktadır. Faktör 7'nin ekstremsel yolu aktive etmesiyle trombojenik komplikasyonların yanında, tüketim koagülopatisi tablosuyla da karşılaşılabilir.

### OLGU

Hasta 19 yaşında, ikinci gebeliği ve 2 yıl önce miadında komplikasyonsuz bir normal doğum öyküsü mevcuttu. Hastanın daha önceden herhangi bir ameliyat öyküsü ya da abortus öyküsü yoktu. Adetlerinin düzenli olduğunu ve aşırı kanamasının olmadığını ifade ediyordu. Ailede hemotolojik hastalık öyküsü yoktu. Hastanın özellikle hepatotoksik olabilecek hiçbir ilaç kullanım öyküsü yoktu. Hastanın gebeliğinin 24. haftasında tesadüfen bakılan kanama-pıhtılaşma testlerinde PT'nin uzun olduğu görülmüş ve araştırmalarda faktör 7 eksikliği saptanmıştı. Hasta, sancılarının başlaması ve Hematoloji Bilim Dalı tarafından sezaryen önerilmesi üzerine kliniğimize yatırıldı. Son adet tarihine göre 38 hafta 2 gün, ultrasonografi ölçümleri 38 hafta

ile uyumlu olup, kilo tahmini 3000gr ve amnionu normal idi. Hastanın ilk doğumunun 2 yıl önce vajinal yoldan sorunsuz olarak gerçekleştiği ve o zamanki tetkiklerinde herhangi bir anormallik olmadığı öğrenildi. Hasta sezaryen için hazırlandı. Operasyon öncesi yapılan tetkiklerinde Faktör 7 düzeyi: %0,9 (%50-100), INR: 3,2 (1.0-1.5), PT: 34 saniye (11-15sn), APTT: 27sn (26,5-40sn), Hemoglobin (Hb): 10.2g/dl (12.1-17.2g/dl), Trombosit (Plt): 299.000 (150-400.000u/L) idi. Hastaya hematoloji kliniğinin önerisiyle operasyondan 2 saat önce 20-30 mcgr/kg'dan 1 ampul rekombinant aktive Faktör 7 (Novoseven ampul, Novo-Nordisk, Danimarka) replasmanı yapıldı, kontrol INR: 0,1, PT: 10,7 saniye olarak geldi ve hasta operasyona alındı, 3000 gr kız bebek doğurtuldu. Operasyon sırasında ortalama 750 ml kanama oldu. Postoperatif hastanın kontrol Hb: 7,7g/dl, INR: 1,8 ve PT: 32 sn ve APTT: 38sn gelmesi üzerine hastaya 2 ünite eritrosit süspansiyonu ve postoperatif 2. ve 8. saatlerde 1'er ampul olmak üzere 2 ampul daha Faktör 7 (Novoseven) replasmanı yapıldı. Günlük 12 saat arayla Hb, PT ve INR takibi yaptığımız hastaya postoperatif ikinci gün de PT: 21 saniye gelmesi üzerine 1 ampul daha faktör 7 replasmanı uygulandı. Hasta postoperatif 4. günde Hb: 9,5g/dl, INR: 3,1 ve PT: 33 sn, APTT: 38sn değerleriyle preoperatif 1, postoperatif 3 ampul olmak üzere, toplam 4 ampul Novoseven uygulanarak herhangi bir komplikasyon gelişmeden taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Faktör 7 eksikliği olan gebe hastalara yaklaşımla ilgili, çok az sayıda veri bulunmaktadır. Konjenital F7 eksikliği ilk olarak 1951 yılında Alexander ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (4) ve 1980'li yıllarda seri çalışmalar bildirilmeye başlanmıştır (5). Laboratuvar tanısı izole protrombin zamanının uzaması ve aktive faktör 7 düzeyi ölçümü ile konulmaktadır. Faktör 7 geni, 13. kromozomun uzun kolunda bulunmakta olup şimdiye kadar, bu genle ilgili 130'dan fazla mutasyon bildirilmiştir (6). Bunların %70-80 ini missense mutasyonlar oluşturmaktadır (6,7). Rosen ve arkadaşları, 2005 yılında, Faktör 7'nin tamamen yokluğunun hayatla bağdaşmadığını hayvan deneylerinde göstermişlerdir (8,9). Yine Mariani ve ark. ve ülkemizde İzmirde Dr. Behçet Uz pediatrik hematoloji kliniğinde yapılan çalışmada konjenital faktör 7 eksikliği saptanmış hastaların faktör düzeyi ile klinik ağırlık arasındaki ilişkiye bakılmış ancak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (3,10). Özellikle pediatrik olgu çalışmalarında faktör seviyesi <%1 olan vakalarda ağır intrakranial ve gastrointestinal kanamalar bildirilmiştir. Bu nedenle Faktör 7 eksikliğinin gerek erken haftalarda amniosentez materyalinden, gerekse gebeliğin 17-21. haftaları arasında yapılacak kordosentez materyalinden genetik çalışma ile prenatal tanısı şu an mümkündür ve bununla ilgili çalışmalar rapor edilmiştir (11,12). Ancak ileri yaşlara kadar faktör düzeyinden bağımsız olarak, faktör 7 seviyesi <%1 olan olguların bile asemptomatik kalabileceği bildirilmiştir (13). Bizim vakamızda da hastanın faktör seviyesi %0.9 gelmiş olup herhangi bir anormal kanama öyküsü yoktu ancak, sancılarının başlamasıyla burun kanaması başlamıştı. Konjenital faktör 7 eksikliği olan bir hastanın da ne zaman semptomatik hale geleceği henüz öngörülemezdir. 2007 yılında yapılan bir olgu sunumunda faktör 7 eksikliği olan 23 yaşında, erkek bir hastanın komplikasyonsuz bir plonidal sinüs cerrahisi sonrası, 2 yıl sonra travma olmaksızın gluteal bölgede geniş bir hematoma geldiği bildirilmiştir (14). Hatta aynı mutasyon saptanan bireylerin bile aynı ağırlıkta kliniğinin olmadığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (15). Bu klinik heterojenitenin nedeni, muhtemelen koagülasyon kaskadını kontrol eden genetik mekanizmaların farklılığına ve çevresel faktörlere bağlanmaktadır (16,17). Üstelik Faktör 7 eksikliğinde trombozis vakası da literatürde mevcuttur (18). Gebelik başlı başına postpartum hemorajije karşı muhtemel önlem

amaçlı, hemen hemen tüm pıhtılaşma faktörlerinin kanda seviyesinin arttığı gebe olmayan bireylere göre trombojenik bir durumdur. Faktör 7 seviyesinin gebelikte 4 katına çıktığını biliyoruz (19). Ancak konjenital faktör 7 eksikliği olan gebelerin kanlarında özellikle homozigotlarda bu yükselişin olmadığı gösterilmiştir. Heterozigotlarda ise kesin olmamakla birlikte orta derecede bir yükselmeden bahsedilmektedir. Plazmada gebeliğin erken dönemlerinde artmaya başlayan faktör 7 düzeyi, 3. trimesterde maksimum düzeye gelir (%95-2110). Bundan olsa gerek ki, faktör 7 eksikliği olan gebelerin erken hafta gebelik kayıplarında term gebelere göre ciddi derece kanama komplikasyonları ile ilgili vaka takdimleri vardır (20). Bu nedenle genel olarak, Faktör 7 eksikliği saptanmış gebelerde anne hayatını önemli derecede tehdit eden doğum ve doğum sonrası kanamaya karşı ehemmiyetle hazırlıklı olunmalıdır. Geçmişte bugüne taze donmuş plazma (TDP), protrombin kompleks konsantreleri (PCC), plazma-driven faktör 7 (pdF7) ve rekombinant aktive faktör 7 (rF7a), faktör 7 eksikliğinin tedavisinde yerini almıştır (21). rF7a, diğerlerine göre hastada tromboza meyilli artıracak ekstra pıhtılaşma faktörlerini içermemesi, volem yüklemesine neden olmaması, kan ve kan ürünleriyle sıklıkla geçen viral ajanlardan izole edilmiş olmasıyla üstünlük kazanır. Ancak hangi doz aralığının en etkili tedavi olduğu konusunda hala fikir birliği yoktur. Zaidi ve arkadaşları 2010 yılında faktör 7 eksikliği saptanmış (%2-4) ve daha önceden menoraji, epistaksis öyküsü olan bir gebeyi fetal distress nedeniyle sezaryene aldıkları peroperatif dönemde faktör 7 konsantresi ve buna ilaveten TDP kullandıklarını ancak postpartum dönemde de TDP ve traneksamik asit desteğine kesi hattından devam eden kanama nedeniyle ihtiyaç duyduklarını belirtmişlerdir (22). rF7a'nın kısa yarı ömrü (1,86-3,89 saat) (23) nedeniyle devamlı rF7a infüzyonu, bolus infüzyona alternatif olarak sunulmuştur. Jemenes ve arkadaşları, sezaryen öncesi ilk olarak 13.3 µg kg<sup>-1</sup> rFVIIa bolus infüzyonu yapıp, postoperatif 48 saat, 3.33 µg kg<sup>-1</sup>/h, sonraki 48 saatte de, 1.66 µg kg<sup>-1</sup>/h'ten infüzyonu azaltarak sonlandırmışlardır ve kesi yerinde gelişen fibrinben başka herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadıklarını belirtmişlerdir (24).

Sonuç olarak; Faktör 7 eksikliği otozomal resesif geçiş gösterdiğinden, akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde önemi artmaktadır. Bu nedenle, her hastadan ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Özellikle tetkiklerinde PT'si uzun, APTT'si normal hastalarda Faktör 7 eksikliğinden şüphelenip bu yönde araştırılma yapılmasına yönlendirilmelidir. Acil ya da elektif operasyon bu hastalarda gerektiği takdirde, aktive rekombinat faktör 7 konsantreleri, preoperatif, perioperatif ve postoperatif kanama tedavisi ya da profilaksisinde kullanılabilir. Koagülasyon kaskadında yer alan bu konsantrelerin kullanımında, hastanın tromboza meyilini artıracak fiziki şartları ve sistemik hastalıkları göz önünde bulundurularak dikkatli doz ayarı yapıldığı takdirde, normal bir gebenin operasyonu gibi sorun yaşanmadan hasta taburcu edilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Lane A, Cruickshank JK, Mitchell J, et al. Genetic and environmental determinants of factor VII coagulant activity in ethnic groups at differing risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1992;94 (1):43-50.
2. Yuste-Jimenez V, Villar A, Morado M, et al. Continuous infusion of recombinant activated Factor VII during caesarean delivery in a patient with congenital Factor VII deficiency. *Haemophilia* 2000;6:588-90.
3. Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, et al. International Factor VII Deficiency Study Group. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 2005;93:481-7.
4. Triplett DA, Brandt JT, Batard MA, Dixon JL, Fair DS. Hereditary factor VII deficiency: heterogeneity defined by combined functional and immunochemical analysis. *Blood* 1985;66:1284-7.
5. Alexander B, Goldstein R, Landwehr G, Cook CD J. Congenital SPCA

- deficiency: a hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions. *Clin Invest* 1951;30:596-608.
6. Castoldi E, Govers-Riemslog JW, Pinotti M, et al. Coinheritance of factor V (FV) Leiden enhances thrombin formation and is associated with a mild bleeding phenotype in patients homozygous for the FVII 9726+5G>A (FVII Lazio) mutation. *Blood* 2003;102:4014-20.
  7. McVey JH, Boswell E, Mumford AD, Kemball-Cook G, Tuddenham EG. Factor VII deficiency and the FVII mutation database. *Hum Mutat* 2001;17:3-17.
  8. Rosen ED, Xu H, Liang Z, Martin JA, Suckow M, Castellino FJ. Generation of genetically-altered mice producing very low levels of coagulation factor VII. *Thromb Haemost* 2005; 94:493-7.
  9. Castoldi E, Govers-Riemslog JW, Pinotti M, et al. Coinheritance of factor V (FV) Leiden enhances thrombin formation and is associated with a mild bleeding phenotype in patients homozygous for the FVII (FVII Lazio) mutation. *Blood* 2003;102:4014-20.
  10. Oymak Y, Türedi Yildirim A. Faktör VII eksikliği olan hastalarda kanama semptomlarının ve Faktör VII aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Derg* 2012; 2(2):102-6.
  11. Ariffin H, Millar DS, Cooper DN, Chow T, Lin HP. Prenatal exclusion of severe factor VII deficiency. *J.Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:418-20.
  12. Giansily-Blaizot M, Aguilar-Martinez P, Mazurier C, et al. Prenatal diagnosis of severe factor VII deficiency using mutation detection and linkage analysis. *British J Haema* 2001;112(1):251-2.
  13. Yuste-Jimenez V, Villar A, Morado M, et al. Continuous infusion of recombinant activated Factor VII during caesarean delivery in a patient with congenital Factor VII deficiency. *Haemophilia* 2000;6:588-90.
  14. Öner M, Oral N, Bozoğlu E. Pilonidal Sinus Cerrahisi Sonrası Faktör VII Eksikliği Nedeniyle Geç Dönemde Ortaya Çıkan Dev Hematom: Olgu Sunumu: *Fırat Tıp Derg* 2007;12(2):132-4.
  15. Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, et al. International Factor VII Deficiency Study Group. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 2005;93:481-7.
  16. Kario K, Narita N, Matsuo T, et al. Genetic determinants of plasma factor VII activity in the Japanese. *Thromb Haemost* 1995;73:617-22.
  17. Cutler JA, Patel R, Mitchell MJ, Savidge GF. The significance of published polymorphisms in 14 cases of mild factor VII deficiency. *Blood Coagul Fibrinol* 2005;16:91.
  18. Mariani G, Herrmann FH, Schulman S, et al. Thrombosis in inherited factor VII deficiency. *J Thromb Haemost* 2003;1: 2153.
  19. Eskandri N, Feldman N, Greenspoon JS. Factor VII deficiency in pregnancy treated with recombinant factor VIIa. *Obstet Gynaecol* 2002;99:935-7.
  - 20- Kulkarni AA, Lee CA, Kadir RA. Pregnancy in women with congenital factor VII deficiency: *Haemophilia*. 2006;12(4):413-6.
  21. Ingerslev J, Kristensen HL. Clinical picture and treatment strategies in factor VII deficiency. *Haemophilia* 1998;4: 689-96.
  22. Zaidi SMA, Qureshi RN, Adil SN. Factor VII deficiency and pregnancy: a case report and review of literature. *JPMA J Pak Med Assoc* 2010;60:136-8.
  23. Morfini M, Cinoti S, Aglietti P, Barile L, Messori A, Longo G. rDNA FVIIa continuous infusion in total knee replacement in hemophilia A patient with previous FVIII inhibitor. *Blood* 1996; 88 (Suppl. 1):1304.
  24. Jiménez-Yuste V, Villar A, Morado M, et al. Continuous infusion of recombinant activated factor VII during caesarean section delivery in a patient with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 2000;6(5):588-90.