TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK HEMATOLOJİ KLİNİĞİNDE FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ TANISI KONULAN HASTALARIN RETROSPEKTİF İNCELEMESİ

Dr. Ayşen DURAK ASLAN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Dilber Talia İLERİ

ANKARA

2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK HEMATOLOJİ KLİNİĞİNDE FAKTÖR 7 EKSİKLİĞİ TANISI KONULAN HASTALARIN RETROSPEKTİF İNCELEMESİ

Dr. Ayşen DURAK ASLAN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Dilber Talia İLERİ

ANKARA
2023

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

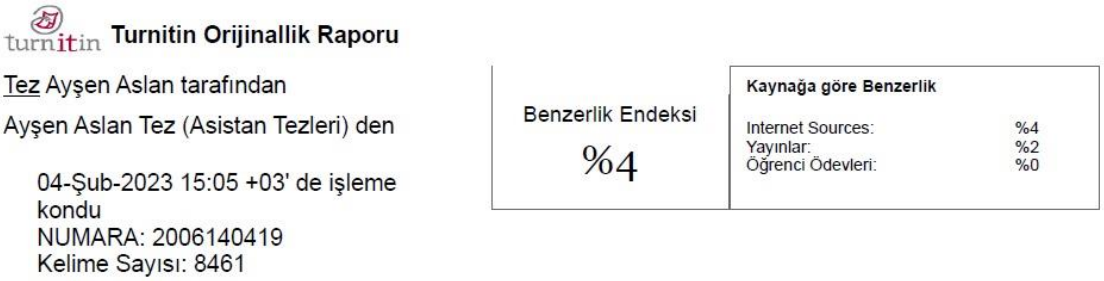
Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum ''Çocuk Hematoloji Kliniğinde Faktör VII Eksikliği Tanısı Konulan Hastaların Retrospektif Olarak İncelenmesi'' başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir\hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 18.08.2021 tarihinde, İ7-512-21 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Ayşen DURAK ASLAN
Tarih:
İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



turnitin **Turnitin Orijinallik Raporu**

Tez Ayşen Aslan tarafından

Ayşen Aslan Tez (Asistan Tezleri) den

04-Şub-2023 15:05 +03' de işleme kondu
NUMARA: 2006140419
Kelime Sayısı: 8461

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik	
%4	Internet Sources:	%4
	Yayınlar:	%2
	Öğrenci Ödevleri:	%0

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Ayşen DURAK	**Sınav tarihi:**
Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Dilber Talia İLERİ	08 /02 / 2023

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: ÇOCUK HEMATOLOJİ KLİNİĞİNDE FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ TANISI KONULAN HASTALARIN RETROSPEKTİF İNCELEMESİ
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Dilber Talia İLERİ

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Elif İNCE

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Dr. Öğr. Üy. Hasan Fatih ÇAKMAKLI

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen, yetişmemde büyük emeği olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım süreci boyunca bilimsel ve manevi desteğini sunan, bilgisi ile bana yol gösteren, İtalya'da bile bir telefon uzağımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Dilber Talia İleri'ye,

Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nın saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Mehmet Ertem, Prof. Dr. Elif İnce ve Dr. Öğr. Üyesi Hasan Fatih Çakmaklı'ya,

Her konuda kapısını çalabilme rahatlığı sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tayfun Uçar'a,

Beni hep destekleyen, planladığım yurtdışı eğitimi için yanımda duran, desteğini esirgemeyen, duruşuna hayran olduğum Prof. Dr. Saadet Arsan'a,

Mesleki tutumunu örnek aldığım, asistanlık hayatım boyunca bana her konuda destek olan, beni yüreklendiren, Çocuk Yoğun Bakım sevgimin ana kaynağı Prof. Dr. Tanıl Kendirli'ye,

Yoğun çalışmalar sonucu ortaya çıkan bu tezin gerçekleşmesinde ve çalışmalarımda bana sabırla destek olan değerli eşim Batuhan Aslan'a,

Hayatıma renk katan, tüm sevgisiyle hep yanımda olan köpeğim Linda'ya,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım iş arkadaşı olmanın haricinde dostum ve ailem olan eşkıdemlerime,

Hayatımın her aşamasında desteğini hissettiğim, üzerimde büyük emeği ve desteği olan, eğitim hayatımın her döneminde sabır ve sonsuz anlayış gösteren sevgili annem Fatma Durak ve sevgili kardeşim Endercan Durak'a,

Vefatı ve yokluğu ile içimde büyük bir boşluk yaratan ama hep yanımda olduğunu bildiğim ve meslek sevgisi ile yoluma ışık tutan babam Dr. Mehmet Durak'a sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Ayşen Durak Aslan

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ii
Özgünlük Raporu iii
Kabul Onay Sayfası iv
Önsöz v
İçindekiler vi
Simgeler ve Kısaltmalar viii
Şekiller Dizini x
Tablolar Dizini xi

1. ÖZET 1
2. ABSTRACT 2
3. GİRİŞ VE AMAÇ 3
4. GENEL BİLGİLER 5
4.1. Koagülasyon Bozuklukları 5
4.1.1. Hemostaz Fizyolojisine Genel Bakış 5
4.1.1.1. Primer Hemostaz 6
4.1.1.2. Sekonder Hemostaz 7
4.1.1.3. Tersiyer Hemostaz 11
4.1.2. Kalıtsal Koagülasyon Bozuklukları 11
4.1.2.1. Nadir Koagülasyon Bozuklukları 12
4.1.2.2. Nadir Koagülasyon Bozuklukluklarının Klinik ve Laboratuvar Değerlendirilmesi 13
4.2. Faktör VII 14
4.2.1. Faktör VII Eksikliği 14
4.2.1.1. Faktör VII Eksikliği ve Kanama Epizotları 15
4.2.1.2. Faktör VII Eksikliği ve Tromboz 16
4.2.2 Faktör VII Eksikliğinde Tanı 17
4.2.3. Faktör VII Eksikliğinde Tedavi 17
4.2.3.1. Akut Kanama ve Tedavi Seçenekleri 18
4.2.3.2. Faktör VII Eksikliğinde Profilaksi Uygulamaları 19
4.2.3.3. Faktör VII Eksikliğinde Cerrahi Hazırlık 20
5. GEREÇ VE YÖNTEM 21
5.1. Araştırma Modeli 21

5.1.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması **21**
5.1.2. Çalışma Yöntemi **21**
5.1.3. Tanımlamalar **22**
5.1.3.1 Faktör VII Eksikliği **22**
5.1.3.2. Faktör VII Eksikliğinin Derecesi **22**
5.1.3.3. Klinik Kanama Şiddeti **22**
5.2. İstatistiksel Analiz **22**
6. BULGULAR **23**
6.1. Demografik Özellikler **23**
6.2. Başvuru Şikayetleri **24**
6.3. Özgeçmişte Kanama Durumu **25**
6.4. Aile Öyküsü **26**
6.5. Hastaların Faktör Düzeyleri ve Hemostaz Parametreleri **27**
6.6. İzlemde Kanama Durumu **28**
6.6.1. İzlemde Yaşanan Spontan Kanama Epizodlarına Yaklaşım **30**
6.6.2. İzlemde Yaşanan Travma İle İndüklenen Kanama Epizodlarına Yaklaşım **30**
6.6.3. İzlemde Cerrahi Kanama **31**
6.7. Klinik Fenotip ve Faktör VII Düzeyi Arasındaki İlişki **32**
7. TARTIŞMA **37**
8. SONUÇLAR **42**
9. KAYNAKLAR **43**

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP : Adenozin Difosfat

NO : Nitrik Oksid

VWF : Von Willebrand Faktör

GPIb : Glikoprotein Ib-V-IX

GPIa-IIa : Glikoprotein Ia IIa

ATP : Adenozin Trifosfat

Ca : Kalsiyum

GPIIb-IIIa : Glikoprotein Iıb IIIa

FVIII : Faktör VIII

FII : Faktör II

FVII : Faktör VII

FIX : Faktör IX

FX : Faktör X

FII : Faktör II, Protrombin

FIIa : Aktive Faktör II, Trombin

FXIII : Faktör XIII

TF : Doku Faktörü

FXa : Aktive Faktör X

FIXa : Aktive Faktör IX

FV : Faktör V

FXI : Faktör XI

FIXa : Aktive Faktör IX

FVIIIa : Aktive Faktör VIII

FVa : Aktive Faktör V

FVIIa : Aktive FVII

TFPI : Doku Faktörü Yolu İnhibitörü

t-PA **:** Doku Plazminojen Aktivatörü

PAI-1 **:** Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

PT **:** Protrombin Zamanı

Aptt **:** Aktive Tromboplastin Zamanı

Gla **:** y-Karboksiglutamik Asit

EGF **:** Epidermal Growth Faktör

DIK **:** Dissemine İntravasküler Koagülopati

GİS **:** Gastrointestinal Sistem

MSS **:** Merkezi Sinir Sistemi

FVII:a **:** Faktör VII Pıhtılaştırıcı Aktivite

IRF7SG **:** Uluslararası Faktör VII Çalışmaları Kayıt Grubu

TDP **:**Taze Donmuş Plazma

PCC **:** Protrombin Kompleks Konsantresi

RFVIIa **:** Rekombinant aktive FVII

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hemostaz mekanizması 5
Şekil 2: Koagülasyon kaskadı 8
Şekil 3: Hücresel pıhtılaşma modeli 10
Şekil 4: Koagülasyon testleri ve yönetimi 13
Şekil 5: Hastaların Tanı Aldıkları Yıllara Göre Dağılımı 23
Şekil 7: Özgeçmişte kanama durumunun dağılımı 25
Şekil 8: Hastaların Faktör VII düzeylerinin dağılımı 28
Şekil 9: İzlem Parametrelerine Dahil Edilen 64 Hastanın Kanama Durumunun Dağılımı ... 29
Şekil 10: Hastaların Profilaksi Uygulama Durumu Ve Faktör Eksiklik Derecelerine Göre Cerrahi İlişkili Kanama Durumlarının Dağılımı 32
Şekil 11: Asemptomatik Hastaların Faktör Eksikliğinin Derecesine Göre Dağılımı 32
Şekil 12: Kanama Semptomu Olan Hastaların Faktör Eksikliğinin Derecesine Göre Dağılımı 33
Şekil 13: Hastaların klinik kanama şiddetlerinin dağılımı 34

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Koagülasyon faktörlerinin yarı ömür ve plazma düzeyleri 9
Tablo 2: Kalıtsal Faktör Eksikliklerinin Kalıtımı ve Prevelansı 12
Tablo 3: Uluslararası Faktör VII Eksikliği Kayıtlarında Semptom Dağılımı 16
Tablo 4: Faktör VII eksikliğinin klinik fenotipe göre sınıflandırılması (41) 17
Tablo 5: Hastaların Demografik Özellikleri 24
Tablo 6: Uzamış Kanama Nedeniyle Başvuran Ve Tetkiklerde Bozukluk ya da Aile Öyküsü Nedeniyle Yönlendirilen Ama Özgeçmişinde Cerrahi Alan Dışı Kanama Öyküsü Olan 58 Hastanın Kanama Bölgelerinin Dağılımı 26
Tablo 7: Ailede Faktör VII eksikliği olan bireylerin FVII eksiklik düzeyine göre sayıları .. 27
Tablo 8: Ailede Uzamış Kanama Öyküsüne Göre Hastaların Faktör VII Düzeylerin 27
Tablo 9: İzlemde Kanama Durumuna Göre Faktör Düzeyleri 29
Tablo 10: İzlemde Kanama Durumunun Faktör VII Eksikliğinin Derecesine Göre Dağılımı 30
Tablo 11: Klinik Kanama Şiddetinin Faktör VII Eksikliği Derecesine Göre Dağılımı 34
Tablo 12: Klinik kanama şiddetine göre hastaların dağılımı ve laboratuvar parametreleri 35
Tablo 13: Kanama bölgelerine göre INR değerlerinin dağılımı 35
Tablo 14: Faktör Eksikliği Derecesi ve Kanama Bölgelerine Göre Hasta Sayıları 36

1. ÖZET

Amaç: Faktör VII (FVII) eksikliği, kalıtsal nadir kanama bozukluklarının en sık görülenidir. Klinik şiddet ile faktör eksikliğinin düzeyi arasındaki korelasyon eksikliği dikkat çekicidir. Çalışmamızda kliniğimizde Faktör VII eksikliği ile takipli 100 hastanın klinik fenotipini araştırdık ve mevcut yönetim durumlarını ortaya koyduk.

Gereç Yöntem: 1 Ocak 2009 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne başvuran ve Faktör VII eksikliği tespit edilen tanı yaşı 0-18 yaş olgular retrospektif olarak tarandı. Demografik özellikler, kanama fenotipleri ve laboratuvar parametreleri FVII düzeyleri ile beraber değerlendirildi. Cerrahi müdahalelere hazırlık ve akut kanama olaylarına yaklaşım kaydedildi.

Bulgular: 100 hastanın ortalama tanı yaşı 97,3 ± 58,0 aydı. 64 hasta izlem parametrelerine dahil edildi ve bu hastaların ortalama izlem süresi 22,9 ± 31,9 aydı. 40 (%40) hasta uzamış kanama, 54 (%54) hasta tetkiklerde bozukluk ve 6 (%6) hasta aile öyküsü nedeniyle başvurdu. Uzamış kanama yakınması ile başvurmayan 60 hastanın %30'unun özgeçmişinde kanama epizodları vardı ve kanama epizodlarının %72,2'si hafif klinik kanama şiddetindeydi. Herhangi bir sağlık kurumu başvurusu gerektirmedi ve bu 60 hasta kanama dışı bir sebep ile rastlantısal tanı aldı. Hastaların çoğu %59 ile hafif derecede faktör eksikliğine sahipti. Yüz hastanın %41'i özgeçmişinde ve tüm izlem süresince asemptomatikti. Kanama epizodu olan 59 hastanın %46'sı hafif klinik kanama şiddetinde kanamalar yaşadı. En sık kanama bölgesi burun kanamasıydı. Menstruasyon çağındaki kadın hastalar ise sıklıkla şiddetli menstrual kanama ile prezente oldu. Klinik kanama şiddet grupları arasında cinsiyet, faktör VII düzeyi ve faktör eksikliği derecesi açısından anlamlı fark saptanmadı. Veriler INR değeri ile Faktör düzeyinin eksikliği arasında korelasyon oldugunu gösterdi.

Sonuç: Çalışmamız tek merkezden, 18 yaş altı 100 hasta ile Türkiye'nin en kapsamlı çalışmalarından biridir ve FVII eksikliğinin nadir görülmediğine dikkat çekmektedir. Tetkiklerde bozukluk ve aile öyküsü nedeniyle başvuran grubun büyük çoğunluğunun özgeçmişinde hafif şiddette kanama epizodu tariflemesi ve kanama dışı bir sebep ile rastlantısal tanı alması prevelansın aslında daha fazla olduğunu ve keşfedilmeyi bekleyen vakaların varlığını düşündürmektedir. Faktör VII düzeyleri ve koagülasyon parametreleri klinik tablonun ciddiyeti ile korelasyon göstermez. Tanı ve hastanın yönetimi aşamasında aile öyküsü ve özgeçmiş kanama epizodlarının ayrıntılı sorgulanması önem taşır. Bununla birlikte, klinik kanama şiddetini etkileyen faktörlerin belirlenmesi ve klinik yaklaşımın netleştirilmesi adına daha geniş bir kohortun verilerine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Faktör VII eksikliği, fenotip, sağkalım, nadir kanama bozuklukları, replasman tedavisi

2. ABSTRACT

Objective: Factor VII (FVII) deficiency is the most common inherited rare bleeding disorder. The absence of correlation between clinical severity and the level of factor deficiency is notable. In our study, we investigated the clinical phenotype of 100 patients with Factor VII deficiency in our clinic, and we presented the current management status.

Material and Methods: Between 1 January 2009 and 31 December 2021, patients aged 0-18 years at the time of diagnosis with Factor VII deficiency admitted to the Pediatric Haematology Clinic of our hospital were retrospectively reviewed. Demographic characteristics, bleeding phenotypes and laboratory parameters were evaluated together with FVII levels. Preparation for surgical procedures and management of acute bleeding events were recorded.

Results: Of the 100 patients, the mean age at diagnosis was 97.3 ± 58.0 months. Sixty-four patients were included in the follow-up parameters and the mean follow-up period of these patients was 22.9 ± 31.9 months. 40 (40%) patients presented with prolonged bleeding, 54 (54%) with abnormal coagulation studies and 6 (6%) with family history. Of the 60 patients who did not present with prolonged bleeding, 30% had a history of bleeding episodes and 72.2% of the bleeding episodes were of mild clinical bleeding severity. They did not require any health institution referral and these 60 patients were diagnosed incidentally with a non-bleeding cause. Most patients were mildly factor deficient, 59%. Of the 100 patients, 41% were asymptomatic at baseline and during the complete follow-up period. Of the 59 patients with bleeding episodes, 46% experienced bleeding of mild clinical bleeding severity. The most common bleeding site was epistaxis. Female patients of menstruating age frequently presented with severe menstrual bleeding. There was no significant difference between the clinical bleeding severity groups in terms of gender, factor VII level and factor deficiency. The data showed that there was a correlation between INR value and factor VII deficiency.

Conclusion: Our study is one of the most comprehensive studies in Turkey with 100 patients under 18 years of age from a single centre and highlights that FVII deficiency is not rare. The majority of the group presenting with abnormal investigations and family history described mild bleeding episodes and were diagnosed incidentally with a non-bleeding cause, suggesting that the prevalence is actually higher and there are cases waiting to be identified. Factor VII levels and coagulation parameters do not correlate with the severity of the clinical picture. Detailed questioning of family history and past bleeding episodes is important in the diagnosis and management of the patient. However, data from a larger cohort are needed to determine the factors affecting clinical bleeding severity and to clarify the clinical approach.

Keywords: Factor VII deficiency, phenotype, survival, rare bleeding disorders, replacement therapy

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Faktör VII eksikliği, pıhtılaşma faktörü VII'nin eksikliği veya azalmış aktivitesi ile karakterize, nadir görülen bir genetik kanama bozukluğudur. Tıp literatüründe ilk olarak Dr. Alexander ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır ve bu nedenle Alexander Hastalığı olarak da bilinmektedir (1). Nadir görülen otozomal resesif kanama bozuklukları arasında en yaygın görülendir (2).

Klinik heterojenliği ile dikkat çeken Faktör VII eksikliğinin semptomları ve şiddeti oldukça değişkendir olup kanama semptomları ile FVII düzeyi arasındaki korelasyon gözlenmemektedir. FVII düzeyi %1'in altında olan asemptomatik olguları veya diğer yandan FVII düzeyi %5'in üzerinde olan ve şiddetli kanama öyküsü olan hastaları gözlemlemek mümkündür (3). Hastalığı genetik temelli ele alan çalışmalar dikkat çekicidir. Özellikle heterozigot hastalarda genellikle şiddetli semptomlar gözlenmezken, koruyucu minimum FVII düzeyi iyi tanımlanmamıştır. Bu düzeyin %8 ile %15-%20 arasında değiştiği düşünülmektedir (4, 5). Ayrıca Faktör VII eksikliği olan hastaların yaklaşık üçte biri yaşamları boyunca asemptomatiktir (6). Bununla birlikte asemptomatik bir bireyde büyük cerrahi girişim gibi özel durumlarda gelişebilecek kanama riski göz ardı edilmemelidir.

Kanama semptomları ile Faktör VII düzeyi arasındaki bahsedilen bu heterojenite profilaksi uygulamaları, perioperatif replasman stratejisi gibi konularında sorun teşkil etmektedir. Faktör VII eksikliği olan bir hastada profilaksi hemofilinin aksine yaygın olarak uygulanmamaktadır. Ayrıca perioperatif replasman için de bilimsel olarak oluşturulmuş bir kılavuz yoktur. Faktör VII eksikliği olan bir hastaya replasman tedavisi yapılmadığı zaman sonuç faktör düzeyinden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır (7).

Bu çalışmada; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji polikliniğinde Faktör VII eksikliği ile izlenen vakaların;

1. Demografik özelliklerinin, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi
2. Kanama semptomlarının ve kanamayı predikte eden etkenlerin belirlenmesi
3. Akut kanama durumunda ya da cerrahi öncesi profilaksinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

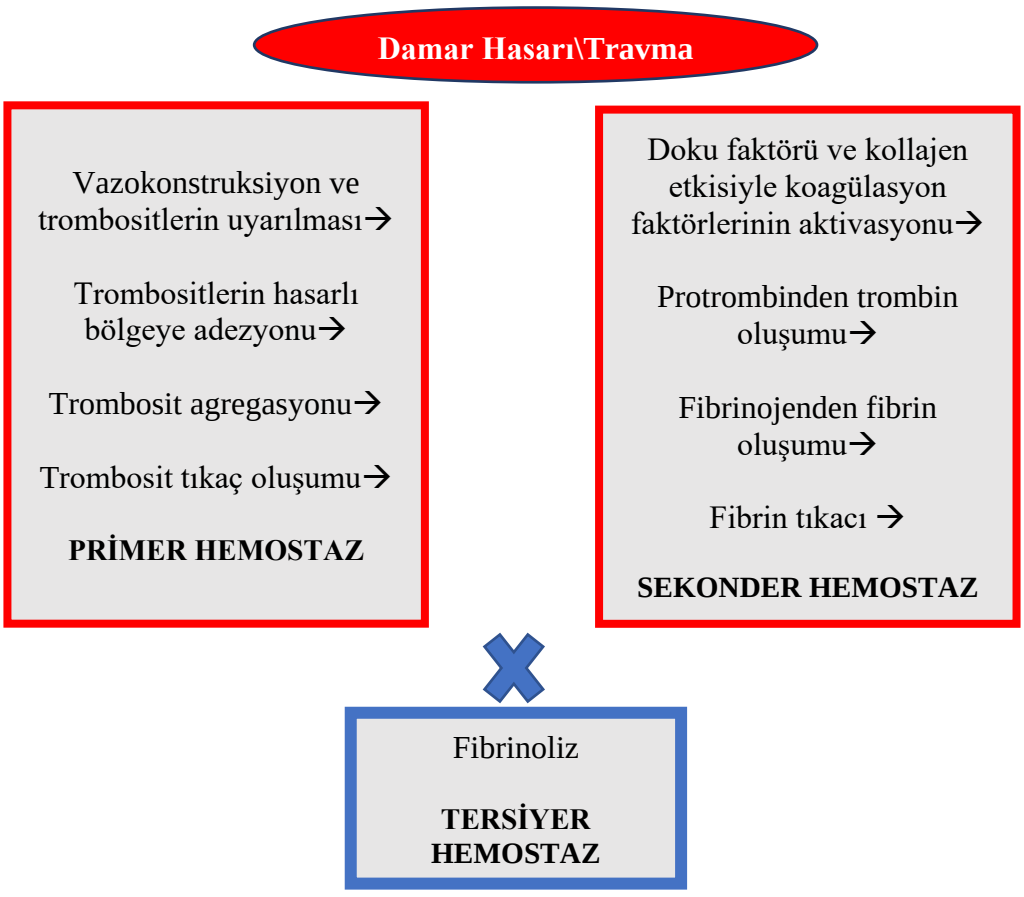
Faktör VII eksikliği nadir faktör eksiklikleri arasında en sık görülen grup olup, kliniğimizde geniş bir hasta popülasyonu bu tanı ile izlenmektedir. Geniş hasta popülasyonumuz ile bu çalışmada elde edeceğimiz sonuçlar klinik heterojenite ile dikkat çeken bu hastalık için literatüre önemli bir katkı sağlayacaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Koagülasyon Bozuklukları

4.1.1. Hemostaz Fizyolojisine Genel Bakış

Hemostaz vücudun kan kaybını önleyen fizyolojik bir savunma sistemidir. Yunancada, 'Haeme' kan, 'stasis' durdurmak anlamına gelmektedir (8). Vasküler bütünlüğün bozulduğu durumlarda kanamayı durduran, eş zamanlı olarak da aşırı trombüs oluşumunu engelleyerek kanın akışkanlığının devamını sağlayan kritik bir mekanizmayı temsil etmektedir (9). Primer, sekonder ve tersiyer hemostaz olarak üçe ayrılarak incelenir. Bu mekanizmalar anlatımın ve anlaşılmasının kolaylaştırılması amacıyla birbirinden bağımsız sistemler gibi ele alınsa da in vivo ortamda birbiri ile iç içe ve dengede olacak şekilde işlemektedir (10). Hemostaz basamakları Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1: Hemostaz mekanizması

4.1.1.1. Primer Hemostaz

Primer hemostaz, trombositler, damar duvarı ve adeziv proteinler arasındaki etkileşimlerden kaynaklanır (11). Damar endotelinde yaralanmanın sonucu olarak, aynı anda üç olay meydana gelir: 1) Vazokonstriksiyon (vasküler faz), 2) Trombosit tıkacı oluşumu (primer hemostaz- trombosit fazı), 3) Fibrin trombüsü oluşumu (12).

Bir kan damarının yaralanması veya hasar görmesi sırasında, kan kaybını önlemek için verilen ilk tepki vazokonstriksiyondur ve endotel hücrelerinin aktivasyonuna yol açar. Vasküler duvarı kaplayan endotel hücreleri tarafından önemli görevleri olan maddeler salgılanır. Bu maddeler ve görevleri şu şekilde sıralanabilir (12).

- Trombositleri uzaklaştırmak [prostaglandin I2, adenozin difosfat (ADP) ve nitrik oksit (NO)]
- Pıhtılaşmayı başlatmak (kollajen, fibronektin),
- Trombosit yapışmasını katalize etmek [von Willebrand faktörü (vWF)]
- Fibrin çözünmesini teşvik etmek (doku plazminojeni aktivatörü)
- Trombinin inhibisyonunu katalize etmek (heparin ve trombomodulin)
- Fibrin çözünmesinin başlamasını inhibe etmek (doku plazminojen aktivatörü inhibitörü)

Von Willebrand Faktör önce yaralı endoteldeki açıkta kalan kolajene bağlanır ve trombositler üzerindeki glikoprotein Ib-V-IX'u (GPIb) tanıyarak dolaşımdaki trombositleri toplar. VWF'nin trombositlere bağlanması trombosit adezyon sürecinin ilk adımıdır. Trombositler normal hemostaz için gereklidir ve işlevleri adezyon, aktivasyon ve agregasyondur (13).

Von Willebrand Faktör, trombosit adezyonunda önemli bir rol oynar (10). VWF'nin A3 alanı ilk olarak subendotelyal kolajene bağlanır. Bu süreç VWF'nin çözülmesine neden olur ve VWF'nin A1 alanını açığa çıkarır, bu da trombosit GPIb reseptörüne bağlanır. Trombosit glikoproteini GPIb'nin kollajen bağlı VWF'ye bağlanması, trombositleri yaralanma bölgesine sabitler. Buna karşılık trombositler, glikoprotein Ia/IIa (GPIa/IIa) ve glikoprotein VI dahil olmak üzere kolajenleri doğrudan bağlayan başka glikoproteinlere sahiptir. Bu glikoproteinler, adezyon proteinleri ve çözünebilir ligandlar aracılığıyla gerçekleşen sinyalizasyon, "içten dışa" aktivasyon adı verilen bir süreçle hücre içi kompartmandan hücre dışı kompartmana aktivasyonu indükler. "İçten dışa" aktivasyona uğrayan çok önemli bir protein glikoprotein IIb/IIIa'dır, burada sitoplazmik alanının fosforilasyonu hücre dışı alanda değişikliklere neden

olarak VWF ve fibrinojen için afinitenin artmasına neden olur. Adezyon ve sinyalizasyon ile indüklenen bu değişiklikler trombositlerin aktivasyonunu başlatır (13).

Trombosit aktivasyonu, sırayla ve bazen senkronize olarak gerçekleşecek şekilde düzenlenmiş bir dizi olaydan kaynaklanır. Aktivasyon sırasındaki ilk adımlardan biri şekil değişikliğidir. Trombositler dinlenirken diskoid şeklindedir, ancak aktivasyon sırasında sitoplazmaları genişler ve düzleşir. Bu şekil değişiklikleri trombositlerin yaralı endotele ve diğer aktive trombositlere daha yapışkan hale gelmesi için gereklidir. Böylece trombositlerin yüzey alanı artarak yaralı endoteli korur ve daha fazla kan kaybını önler (13). Aktivasyon aşamasında diğer bir önemli olay fosfolipidlerin dış membrana yeniden dağıtılmasıdır. Kalsiyum, trombosit aktivasyonuna ikincil olarak ortaya çıkan fosfolipidlere bağlanır ve bu aşama pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu için önem taşır (11).

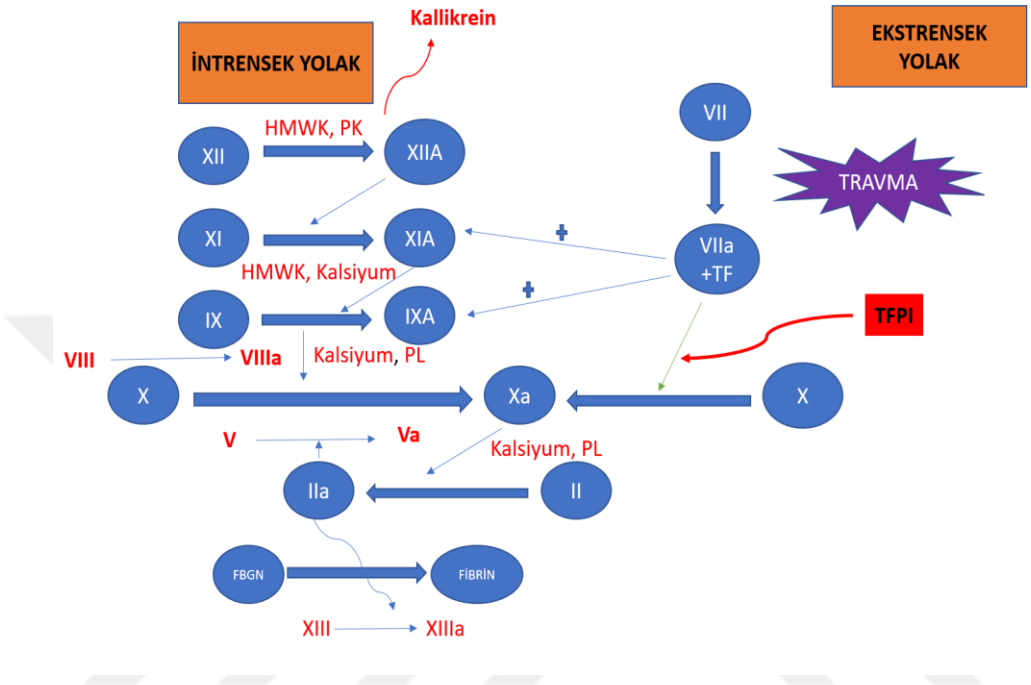
Trombositler üç tip granül; alfa granül, yoğun granül ve lizozom içerir. Bu granüllerin hızlıca salınmasını sağlayan kanaliküler sistemlerden oluşmaktadır. En büyük ve en bol bulunan granül tipi alfa granüldür. Alfa granülleri; damar oluşumu, yara iyileşmesi ve adezyon için önemli büyük proteinleri içerir (14). Alfa granüllerindeki en önemli anjiyojenik faktörler arasında vasküler endotelyal büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü bulunurken, anjiyogenez inhibitörleri arasında anjiyostatin, trombospondin ve endostatin yer alır (11). Yoğun granüller; adenozin trifosfat (ATP), ADP, kalsiyum (Ca), serotonin, histamin ve epinefrin içermektedir (14).

Agregasyon aşamasında aktive trombositler tarafından üretilen Tromboksan A2, daha fazla agregasyon için uyarı sağlar. ADP ile birlikte hem vasküler yaralanmayı geçici olarak kapatarak trombosit tıkacı oluşuma yol açar hem de ADP bağlanması, trombosit yüzeyinde bulunan Glikoprotein IIb/IIIa (GpIIb/IIIa) reseptörlerinde konformasyonel bir değişikliğe neden olur (11). Bu konformasyonel değişiklik fibrinojen birikmesine neden olur. Trombin üretimi de fibrinojenin fibrine dönüşümünü katalize eder, böylece daha stabil bir trombosit tıkacı elde edilir (12).

4.1.1.2. Sekonder Hemostaz

Marcflane tarafından 1964 yılında tanımlanan pıhtılaşma kaskadı, trombüs oluşumunun karmaşık sürecini anlamak için uzun yıllar kullanılmıştır. Bu kaskad ekstrensek yolak ve intrinsik yolak olarak tanımlanan kademeli bir şekilde etkileşime giren serin proteazlar ve diğer faktörlerden oluşan bir kaskadı işaret etmekteydi (15). Marcflane tarafından tanımlanan pıhtılaşma kaskadı Şekil 2'de özetlenmiştir.

Yıllar içerisinde bu koagülasyon kaskadının yarattığı klinik tutarsızlıklar göz önüne alınarak, in vivo pıhtılaşmayı temsil etmek amacıyla hücresel pıhtılaşma modeli önerilmiştir. Bu modelde, tek bir in vivo koagülasyon kaskadı vardır ve bu kaskad vasküler hücreler tarafından başlatılır ve düzenlenir. İn vivo koagülasyon en iyi şekilde "yollardan" ziyade plazma proteinlerinin vasküler hücrelerle etkileşiminin "aşamaları" ile tanımlanır (13).



Şekil 2: Koagülasyon kaskadı

Pıhtılaşma Faktörleri romen rakamları ile verildi. Aktive edilmiş faktörler bir 'A' eklenerek belirtildi. TFPI, doku faktörü yolu inhibitörü; TF, doku faktörü; PL, fosfolipid; HMWK; yüksek molekül ağırlıklı kininojen; PK, prekalikrein

Yeni bakış açısı klasik koagülasyon kaskadı üzerine kurulmuş olup, aşağıda sıralanan 3 nokta üzerinde şekillenmektedir (16);

- Doku faktörü (TF) ve Faktör VII (FVII) tarafından oluşturulan kompleks, Faktör IX (FIX)'un aktivasyonuna katılarak intrinsik ve ekstrinsik koagülasyon yollarının neredeyse sürecin başından itibaren bağlantılı olduğunu gösterir.
- Sürecin tamamı sürekli olarak gerçekleşmez, bunun yerine 3 ardışık aşama gerektirir: bir başlangıç aşaması, bir amplifikasyon aşaması ve bir yayılma aşaması.
- Trombositler ve trombin son 2 fazda aktif olarak yer alır.

Plazma koagülasyon faktörlerinin tamamı karaciğerde üretilmektedir. Faktör VIII (F VIII) ise ayrıca endotel hücreleri tarafından da üretilmektedir (12). Koagülasyon faktörlerinin yarı ömürlerini ve plazma düzeylerini bilmek eksikliği durumunda klinik sonuçları yönetmek

açısından yol gösterici olmaktadır. Tablo 1 koagülasyon faktörlerinin yarı ömür ve plazma düzey bilgilerini içermektedir.

Tablo 1: Koagülasyon faktörlerinin yarı ömür ve plazma düzeyleri (12)

Faktör	**Literatürde yer alan diğer isimlendirmeleri**	**Yarı ömrü (saat)**	**Plazma konsantrasyonu (nM)**	**Plazma düzeyi (unite/dL)**
Faktör I	Fibrinojen	56-82	8800	200-100*
Faktör II	Protrombin	45-60	1400	50-150
Faktör III	Doku Tromboplastin	N\A	-	0
Faktör V	Labil Faktör	36	20	50-150
Faktör VII	Prokonvertin, Stabil Faktör	5	10	50-150
Faktör VIII	Antihemofilik Faktör	8-12	0,7	50-150
Faktör IX	Chritmas Faktör	12-24	90	50-150
Faktör X	Stuart Faktör	24-60	170	50-150
Faktör XI	Plazma Tromboplastin Öncülü	48	30	50-150
Faktör XII	Hageman Faktör	48-52	375	50-150
Faktör XIII	Fibrin Stabilize Edici Faktör	168-240	70	50-150
Yüksen Molekül Ağırlıklı Kininojen	Fitzgerald Faktör	136	6000	-
Plekallikrein	Fletcher Faktör	450	450	-

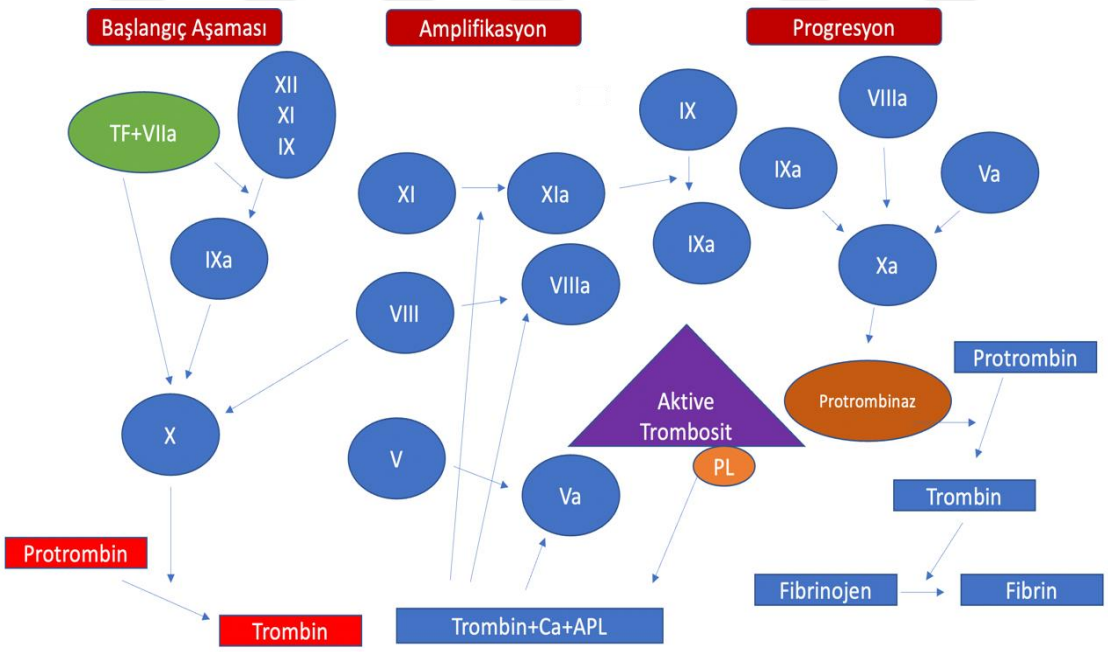
* Birimi mg/dl'dir.

Faktör II (FII), Faktör VII (FVII), Faktör IX (FIX) ve Faktör X (FX), K vitaminine bağımlı faktörlerdir. Çünkü posttranslasyonel gama-karboksilasyona uğramak için K vitaminine gereksinim vardır. Plazma pıhtılaşma faktörleri zimojen formda dolaşırlar ve trombositlerin fosfolipid yüzeylerinde aktive olurlar.

TF-FVII kompleksi, Faktör X'u doğrudan ya da Faktör IX aracılığıyla dolaylı olarak aktive eder ve protrombini, trombine dönüştürür. Bu aşama başlangıç aşaması olarak tanımlanmaktadır.

Oluşan trombin, kalsiyum ve asidik fosfolipidler ile, Faktör XI, IX, VIII ve V'nin aktivasyonu sürecine katılır. Eş zamanlı olarak, söz konusu faktörler kemotaktik mekanizmalarla trombositlerin yüzeyine çekilir ve burada çok hızlı ve kapsamlı bir aktivasyon ve amplifikasyon aşaması meydana gelir.

Trombin ve trombositleri içeren geri besleme mekanizmaları yoluyla sürecin güçlendirilmesi ve tüm bu faktörlerin aktivasyonu, büyük miktarlarda faktör X'in aktive olmasına neden olur. Protrombin trombine dönüşür ve trombinin etkisiyle fibrinojeni fibrine dönüştürmek için protrombinaz kompleksi oluşur. Hücresel pıhtılaşma modelinin özeti Şekil 3'te sunulmuştur.



Şekil 3: Hücresel pıhtılaşma modeli

Pıhtılaşma Faktörleri romen rakamları ile verildi. Aktive edilmiş faktörler bir 'a' eklenerek belirtildi. TF, doku faktörü; APL, asidik fosfolipid; PL, fosfolipid; Ca, Kalsiyum

4.1.1.3. Tersiyer Hemostaz

Koagülasyon sistemini aktive eden her yol, diğer yandan inhibitör mekanizmayla kontrol altında tutulmak zorundadır. Bu durum aşırı pıhtı oluşumunun damar boşluğunu tıkamasını engelleyerek, kan akışkanlığının devamını sağlar. Bunun için prokoagülan ve antikoagülan sistemin denge içinde çalışması gerekir. Dengenin bozulması tromboz veya kanama oluşumuna neden olur. Koagülasyonun sınırlandırılmasında önemli rol oynayan doğal antikoagülan maddeler; Antitrombin III, Protein C, Protein S, Doku Faktör Yolağı İnhibitörüdür. Damar hasarı sonrası oluşturulan pıhtı sağlam endotele ulaştığında endotel yüzeyindeki Antitrombin III' ü aktive eder. Dolaşımda yaygın olarak bulunan ve karaciğerde üretilen Antitrombin III; koagulasyon kaskadındaki tüm aktif faktörleri (Faktör Xa, aktive FXI, aktive XII, trombin ve TF-VIIa kompleksi) inaktive eder. Aynı zamanda trombin, trombomodüline bağlanarak Protein C ve Protein S'nin aktivasyonuna neden olur. Böylece aktive olan Protein C'nin Faktör Va ve Faktör VIIIa gibi yardımcı faktörleri etkisizleştirmesiyle birlikte koagulasyon sistemi durdurulur (11).

Fibrinolizin amacı oluşan fibrinin yıkılmasıdır. Fibrinolizde ana etkili olan enzim plazmindir. Vasküler endotelden sentezlenen Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA) yardımı ile inaktif olan plazminojen, aktif form olan plazmine çevrilir ve plazmin sayesinde fibrinolitik süreç gerçekleşir. Vasküler endotel tarafından sentezlenen ve aynı zamanda trombosit alfa granüllerinde de bulunan Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1 (PAI-1) ise t-PA'yı inhibe eder. PAI-1 ve t-PA arasındaki ilişki fibrinolitik sürecin dengede yönetilmesini sağlar (11).

4.1.2. Kalıtsal Koagülasyon Bozuklukları

Kan pıhtılaşmasında rol oynayan plazma proteinlerinin doğuştan eksikliklerini içeren hastalık grubudur. Hemofili A (Faktör VIII eksikliği) ve Hemofili B (Faktör IX eksikliği) konjenital faktör eksiklikleri içerisinde en sık görülenlerdir (Tablo 2). FVIII ile ilişkili birincil hemostaz kusuru olan von Willebrand hastalığı ile birlikte, bu X'e bağlı bozukluklar, pıhtılaşma faktörlerinin tüm kalıtsal eksikliklerinin %95 ila %97'sini içerir (17, 18).

Tablo 2: Kalıtsal Faktör Eksikliklerinin Kalıtımı ve Prevelansı (19-21)

Faktör Eksikliği	Genetik	Tahmini Prevelans
Afibrinojenemi	OR	1:1 milyon
Disfibrinojenemi	OR	1:1 milyon
Faktör II	OR	1:2 milyon
Faktör V	OR	1:1 milyon
Faktör VII	OR	1:500,000
Faktör VIII (Hemofili A)	XR	1:5,000 erkek
VWH **Tip 1** **Tip 2** **Tip 3**	 OD OD OR	1:2500
Faktör IX (Hemofili B)	XR	1:30,000 erkek
Faktör X	OR	1:1 milyon
Faktör XI	OV	1: 1 milyon
Faktör XII	OD	-
Faktör XIII	OR	1:2 milyon

OR, otozomal resesif; OD, otozomal dominant; XR, X'e bağlı resesif; OV, otozomal değişken; VWH. Von Willebrand Hastalığı

4.1.2.1. Nadir Koagülasyon Bozuklukları

Faktör II, V, VII, X, XI, XIII ve fibrinojen eksiklikleri bu grubu oluşturur. Nadir kanama bozuklukları tüm kalıtsal pıhtılaşma bozukluklarının % 3-5'ini temsil eder (12, 22). Gerçek prevelansları epidemiyolojik datalarda net olmasa da, prevelanslarının 1:500.000'den 1:2.000.000'a uzanan bir aralıkta seyrettiği düşünülmektedir (23). Disfibrinojenemi hariç (otozomal dominant) otozomal resesif kalıtım paterni gösterirler (24). Çok merkezli veri tabanı kayıtları son zamanlarda bu bozuklukları anlamamızı kolaylaştırsa da, nadir kalıtsal pıhtılaşma bozukluklarının klinik belirtilerinin doğal seyri ve spektrumu iyi belirlenememiştir.

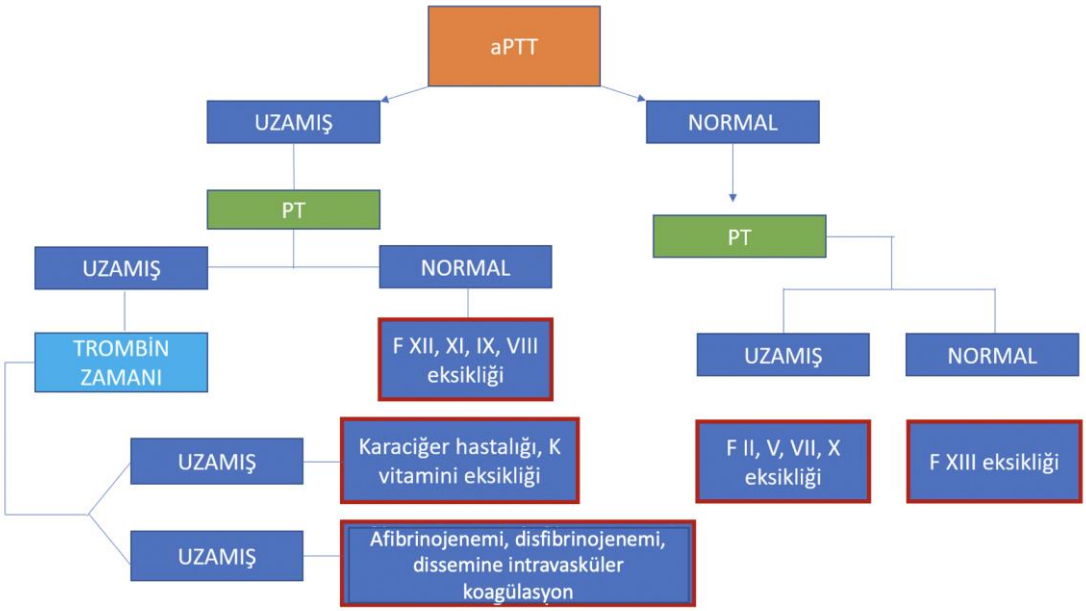
Avrupa kökenli genel nüfusta homozigot veya çift heterozigot hastaların prevalansı genellikle düşüktür. Bu düşük prevalansların istisnaları, büyük Yahudi topluluklarının bulunduğu ülkeler (FXI eksikliğinin çok daha yaygın olduğu), Orta Doğu ülkeleri ve Güney Hindistan'dır. Son iki bölgede akraba evlilikleri nispeten yaygındır. Bu nedenle otozomal resesif özellikler homozigot mutasyonlarda daha sık görülür. Akraba evliliklerinin yaygın olduğu popülasyonlarda nadir faktör eksikliklerinin sıklığı artmaktadır (25).

4.1.2.2. Nadir Koagülasyon Bozuklukluklarının Klinik ve Laboratuvar Değerlendirilmesi

Nadir görülen koagülasyon bozuklukları grubunda kanama belirtileri hemofiliden daha az şiddetli olma eğilimindedir. Daha az sıklıkla merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem kanamaları gözlenir (12). Mukokutanöz kanamalar en sık gözlenen kanama şekli olmakla birlikte, kadın hastaların yaklaşık %50'sinde menoraji görülür. Bazı hastalar erişkin yaşlarda operasyon sonrası uzamış kanama ile tanı alabilir (12).

Uzamış kanama ile başvuran bir hastada, altta yatan kanama bozukluklarını ekarte etmek gerekir. Çoğu kanama bozukluğunun nadir olduğunu, öykü ve klinik değerlendirmenin daha ileri testlere rehberlik edeceğini akılda bulundurmak önemlidir. Eksikliklerin %80-90'ında etken olan genetik mutasyonlar tanımlanmıştır (12). Bu genetik alt yapı aile öyküsünün iyi sorgulanmasını bir gereklilik haline getirmektedir. Ailede nadir faktör eksikliği öyküsü pozitif olan bir birey asemptomatik bir mutasyon taşıyıcısı olabilir ve operasyon öncesi tetkiklerde bozulma nedeniyle araştırma amaçlı yönlendirilebilir.

Tanıya yönelik tetkikler birinci basamakta trombosit sayımını içeren bir hemogram analizi, protrombin zamanı (PT), kısmi tromboplastin zamanını (aPTT) içermelidir (12). PT ve aPTT eksik faktörün hangi yolakta olduğuna dair önemli bilgiler sunar. Bu testlerin yönetimi Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4: Koagülasyon testleri ve yönetimi

4.2. Faktör VII

Prokonvertin olarak da bilinen FVII, karaciğer tarafından üretilen K vitaminine bağımlı bir serin proteazdır. 13. kromozomun uzun kolunda (13q34) bulunan gen tarafından kodlanır ve pıhtılaşma mekanizması içinde ekstrensek yolda yer alır. Plazma seviyeleri 0,35 ile 0,60 mg\L arasında değişir (%70 ile %140 arasında oluşan bir pıhtılaşma aktivitesi için) (26). Yarı ömrü son derece kısadır (4-6 saat). Normal şartlarda plazmada çok düşük konsantrasyonda bulunan FVII'nin (Zimojen FVII) ancak % 1-2'si aktiftir (FVIIa). Aktif formunun TF'ye afinitesi zimojen formdan çok daha yüksektir (27).

Pıhtılaşma kaskadı, yaralanma üzerine vasküler lümene maruz kalan TF ile FVIIa arasındaki etkileşim ile başlatılır (9). FVIIa'nın tüm alanları, TF ve FVIIa arasındaki etkileşimde yer alır, bu alanlar katalitik alan, gama-karboksiglutamik asit alanı ve iki epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri alan şeklinde sıralanabilir (26). FVIIa–TF kompleksi, sonuçta stabil bir fibrin pıhtısı oluşumunu indükleyen Faktör IX'u (FIXa'ya) ve X'i (FXa'ya) aktive edebilir (28).

4.2.1. Faktör VII Eksikliği

FVII eksikliği ilk olarak 1951'de Alexander ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir, daha sonra seri çalışmalar ilk olarak 1980'li yıllarda yapılmıştır (29). Dünya genelindeki genel nüfusta 500.000'de 1 tahmini insidans ile nadir görülen otozomal resesif kalıtımlı faktör eksiklikleri arasında en sık görülendir (30). Bununla birlikte, asemptomatik ve hafif semptomatik bireylerin varlığı göz önüne alındığında, FVII eksikliğinin gerçek prevalansı muhtemelen daha yüksektir (31).

13q34 kromozomu üzerinde yer alan Faktör VII geni, yaklaşık 12 800 baza yayılır ve öncesinde 9 ekzondan oluşan promotör bölge bulunur (32). Plazmada dolaşan kopyalanmış protein, 50 kDa'lık, 406 amino asit içeren bir tek zinciridir. Aktive edildiğinde, FVII proteini Arg212-Ile213 irtibatında 2 zincire bölünür: katalitik alanı içeren ağır zincir ve y-karboksiglutamik asit (Gla) ve 2 Epidermal Growth Faktör (EGF) benzeri alanı içeren hafif zincir. Gen ve proteinler, diğer pıhtılaşma serin proteazlarına, özellikle Faktör IX, Faktör X ve Protein C'ye yapısal olarak homologdur (33).

Mutasyonların spektrumu geniştir. Bugüne kadar, FVII geni boyunca dağılmış 250'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır. İki farklı mutasyonun birlikteliği nispeten sıktır. Aynı genotipe sahip hastalarda çeşitli klinik fenotipler görülebilir. Ayrıca homozigot veya birleşik heterozigot mutasyona sahip bireyler, genomik testler yapılmadıkça ayırt edilemez (34).

Faktör VII eksikliği genetik bir bozukluk kaynaklı olabildiği gibi ikincil bir patolojik duruma bağlı da ortaya çıkabilir. Edinilmiş FVII eksikliği, anormal veya azalmış sentez, hızlanmış tüketim veya artmış katabolizma, bir antikor tarafından nötralizasyon veya faktörün tümör kitlesi tarafından anormal absorbsiyonu nedeniyle olabilir. Şiddetli bir travma veya kemoterapi sırasında plazmada büyük miktarda TF salınımı, dolaşımdaki FVII'nin hızlandırılmış tüketimi ile ilişkilendirilebilir (27).

İzole edinilmiş FVII eksikliği son derece nadirdir, genellikle diğer pıhtılaşma faktörlerinde eksiklik ile birlikte görülür (27). FVII'nin yarı ömrü en kısa olduğu için (Tablo 1), diğer faktör seviyeleri düşmeden önce yalancı izole edinilmiş bir FVII kusuru görülebilir. Tanımlandıklarında, çoğunlukla malignite ile ilişkilidir ve çoğu zaman bir inhibitör antikorun varlığı ile birlikte gözlenir (35). Karaciğer yetmezliği ile ilişkili FVII sentezinde bir azalma, ilişkili diğer faktörlerin de eksikliğinin eşlik ettiği bir klinik tablo ortaya çıkarır. Ayrıca K vitamininin yetersiz alımı, malabsorbsiyon ve anti vitamin K ilaçların kullanımı Faktör VII'nin de içinde bulunduğu K vitaminine bağımlı faktörlerin eksikliğine sebep olabilir. Hipofibrinoliz veya Dissemine İntravasküler Koagülopati (DİK) gibi tüketim sendromları da edinilmiş Faktör VII eksikliği nedenlerindendir (27).

4.2.1.1. Faktör VII Eksikliği ve Kanama Epizotları

Faktör VII eksikliği hafif kanama semptomlarından hayatı tehdit edici kanamalara kadar heterojen, geniş bir klinik yelpazeye sahiptir (36). Çok çeşitli klinik belirtileri vardır; hafif (mukokütanöz) kanamalar (trombosit bozukluklarında olduğu gibi) en sık görülenidir, hastaların %10 ile %15'i potansiyel olarak yaşamı veya organları tehdit eden kanamalar (intrakranial, gastrointestinal veya hemartroz) sergiler (37). FVII eksikliği olan hastaların yaklaşık üçte biri yaşamları boyunca asemptomatiktir (38). Bu hastalar genellikle aile taramalarında ya da herhangi bir sebeple koagülasyon tetkiki yapıldığında rastlantısal saptanır. FVII eksikliğinde trombositopenide olduğu gibi en sık bildirilen kanama semptomları burun kanaması (%60), diş eti kanaması (%34), kolay morarma (%36) ve şiddetli menstrual kanamadır (kadınların %69'u) (38). Şiddetli formlar arasında tekrarlayan hemartroz (%19) ve gastrointestinal (GİS) kanama nispeten sıktır (%15); merkezi sinir sistemi (MSS) kanaması daha az sıklıkta görülür (%2.5) (Tablo 3). MSS kanaması en ciddi ve yaşamı tehdit eden kanama olabilir (38). Şiddetli kanamalar genellikle doğumdan hemen sonra veya bebeklik döneminde meydana gelir ve çok genç yaşta daha fazla ciddi kanama (intrakranial ve gastrointestinal) geliştirme riski ile ilişkilidir (37). Yenidoğanda ilk semptom intrakranial kanama olabilir. Kalıtsal Faktör VII eksikliğinde yenidoğan döneminde sünnet veya topuk kanı alımı ve çocuklukta diş çekimi sonrası kanama oldukça yaygındır (39).

Tablo 3: Uluslararası Faktör VII Eksikliği Kayıtlarında Semptom Dağılımı (27)

Klinik Özellik	Sıklık (%)
Hafif Klinik	
Burun Kanaması	60
Ciltte Kolay Morarma	36
Menoraji	34
Hematom	69
Hematüri	7
Ağır Klinik	
Ciltte Geniş Morluklar	19
Hemartroz	19
Gastrointestinal Kanama	15
İntrakranial Kanama	2,5

Klinik heterojenite, plazmada ölçülen FVII pıhtılaştırıcı aktivite seviyesi (FVII:a) ile kanamanın bölgesi ve şiddetinin her zaman bir korelasyon göstermemesi, bu faktör eksikliğinin bir özelliğidir (40). Hastalığın klinik sunumuna dayalı olarak Uluslararası Faktör VII çalışmaları kayıt grubu (IRF7SG) tarafından kanama olayları şiddetli, orta ve hafif olarak sınıflandırılmıştır (41) (Tablo 4). %2'nin altındaki bir FVII seviyesi, şiddetli kanama riskinin artmasıyla ilişkilidir, ancak %1'in altındaki FVII vakalarında spontan veya provoke edilmiş kanama belirtilerinin gözlenmemesi hiç de nadir değildir. Öte yandan FVII düzeyi %5'in üzerinde olan hastalarda şiddetli kanama belirtileri öyküsü olduğu bildirilmiştir (31). Klinik ve laboratuvar fenotipleri arasındaki bu korelasyon eksikliği tam olarak aydınlatılamamıştır (42).

4.2.1.2. Faktör VII Eksikliği ve Tromboz

FVII eksikliği olan hastaların %3 ile %4'ünde trombotik olaylar bildirilmiştir (40). Venöz tromboz, FVII eksikliğinde arteriyel trombozdan daha sık görülmektedir. Hastaların çoğunda ilişkili trombotik risk faktörleri mevcut olmasına rağmen, bu tuhaf trombotik belirtilerin altında yatan nedenler bilinmemektedir (40).

Tablo 4: Faktör VII eksikliğinin klinik fenotipe göre sınıflandırılması (41)

Klinik Derece	Klinik Fenotip
Ağır	İntrakranial ve\veya gastrointestinal ve\veya hemartroz birlikte ya da değil diğer kanama semptomları
Orta	3 ya da daha fazla semptom (intrakranial ve\veya gastrointestinal kanama ve\veya hemartroz harici)
Hafif	1 ya da 2 semptom (intrakranial ve\veya gastrointestinal kanama ve\veya hemartroz harici)

4.2.2 Faktör VII Eksikliğinde Tanı

Üç tür durum klinisyeni Faktör VII eksikliği teşhisine götürebilir:

- Kanama olayları durumunda gerçekleştirilen laboratuvar çalışması
- Ailede FVII eksikliği öyküsü olması durumunda asemptomatik ya da semptomatik bireye yapılan tarama (ailede en az 1 mutasyon taşıyıcısı biliniyorsa)
- Rastlantısal, operasyon öncesi ya da başka bir şikayet nedeniyle gerçekleştirilen laboratuvar çalışması

Temel tanısal testler, PT, aPTT ve trombosit sayısını içerir. İzole uzun PT veya INR tespit edilmesi durumunda karışım testi ile testin normale dönmesi tanıda önemlidir. Tanının doğrulaması için Faktör VII düzeyi en az 2 kez tekrarlanmalıdır. Diğer K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin tahlili gerekli değildir, ancak K vitaminine bağlı faktörlerin birleşik eksikliklerini ekarte etmek için yararlıdır, ancak bu durumda aPTT de uzamaktadır (43).

FVII düzeyi %30'un üzerinde olduğunda klinik belirtiler nadiren gözlenir (5). Bu değer klinik belirtiler için sınır değer olarak kabul edilebilse de, kabul edilen düzey merkezden merkeze değişiklik göstermektedir.

4.2.3. Faktör VII Eksikliğinde Tedavi

Faktör VII eksikliğinde akut spontan kanama atakları veya cerrahi için kanama riski tahmini ve kanama durumunda müdahale seçeneklerini yönetmek zordur. FVII seviyelerinin kanama riski eğiliminin tahminine yönelik standart bilgiler vermemesi bu durumun ana sebeplerindendir (27). Tedavi seçenekleri akut kanamaya yaklaşım, cerrahiye hazırlık ve profilaksi uygulamaları şeklinde ele alınabilir. Hastalığın düşük prevelansı, kullanılacak

ürünlerin çeşitliliği, ekonomik ve coğrafi faktörler tedavi stratejilerini değiştirmektedir. Seven Treatment Evaluation Registry (STER) ve IRF7SG gibi çok merkezli çalışmalardan elde edilen sonuçlar oldukça yol gösterici olsa da kanıta dayalı yayınlar ve klavuzlar hala eksiktir (27, 37)

Traneksemik asit, Taze Donmuş Plazma (TDP), Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC), Plazma Kaynaklı FVII ve Rekombinant FVII (rFVIIa) replasman tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır (27).

Taze donmuş plazma ucuz ve kolay erişilebilir olması nedeniyle iyi bir seçenektir, fakat yüksek hacimlerde uygulanması bazı klinik durumlarda sorun teşkil edebilir (27). TDP gibi PCC de geçmişte yaygın olarak kullanılmıştır. FVII dışındaki pıhtılaşma faktörlerinin eşzamanlı uygulanması, esas olarak trombotik komplikasyon riskinde artış şüphesi nedeniyle kullanımları sınırlanmıştır (44, 45).

Faktör VII'nin plazma kaynaklı konsantreleri kan yoluyla viral patojen bulaş riskine sahip olsa da viral inaktivasyon prosedürleri nedeniyle bu risk oldukça düşüktür. Fakat preparat Türkiye'de mevcut değildir. Ayrıca artmış arteriyel ve venöz tromboz riski ile ilişkilendirilmiştir (27).

Rekombinant aktive FVII (rFVIIa), FVII eksikliği için en yaygın kabul gören terapötik seçenektir. Hemostaz sağlanana kadar rekürren kullanım olanağı sağlar ancak optimal tedavi dozu hala bilinmemektedir (46).

4.2.3.1. Akut Kanama ve Tedavi Seçenekleri

Faktör VII eksikliğinde meydana gelen spontan ya da travmatik kanama atakları tedavi gereksinimine neden olmaktadır. En sık görülen kanama bölgeleri olan burun ve diş eti kanaması gibi mukozal kanamalar genellikle lokal önlemler (tampon, antifibrinolitik, soğuk uygulama) ile yönetilebilir (38, 47). Pratikte ağız içi kanamalarda, oral kavite, 10 ml traneksamik asid (%5'lik solusyon) ile sekiz saatte bir çalkalanabilir. Menorajisi olan hastalarda, traneksamik asid 3×15mg\kg dozu ile menstruasyon boyunca etkili olabilir.

Rekombinant aktive FVII akut kanama durumunda hemostaz sağlanana kadar 15–30 µg\kg dozunda uygulanabilir (48). Ayrıca 10 µg\kg ya da 25-80 µg\kg bolus uygulama sonrası her 4-12 saatte bir 15-30 µg\kg öneren klinisyenler ve de 25 µg\kg bolus uygulama sonrası 5 µg\kg\saat sürekli infüzyon öneren yayınlar mevcuttur (49). Doz ve uygulama sıklığı konusunda bir uzlaşı raporu yoktur.

4.2.3.2. Faktör VII Eksikliğinde Profilaksi Uygulamaları

Yaşamı veya uzuvları tehdit eden kanamalarla karakterize olan en ciddi şekilde etkilenen hastalar için, uzun süreli profilaktik FVII replasman tedavisi düşünülmelidir (4, 27). Ancak, özellikle FVII eksikliğinde veya genel olarak nadir görülen konjenital kanama bozukluklarında profilaksi kullanımı hakkında çok az şey bilinmektedir (50). Ayrıca Faktör VII'nin çok kısa yarı ömrü nedeniyle, eksikliğinde profilaksi zordur (51). Profilaksi uygulamaları ile ilgili klinik deneyim, çoğunlukla veri eksikliği gözlenen bireysel vaka raporları ile sınırlıdır. Mevcut literatür ışığında profilaksi uygulaması için endikasyonlar şu şekilde özetlenebilir;

- Klinik olarak şiddetli F VII eksikliği olan hastalar genellikle genç yaşta semptomatik hale gelir (örn. doğumdan hemen sonra veya yeni yürümeye başlayan çocuklar), düşük ile çok düşük FVII seviyelerine sahiptir ve genellikle şiddetli nedensel F7 *gen* lezyonlarına sahiptir (38). Profilaksi, bu hastalar için en uygun terapötik seçenek gibi görünmektedir,
- 2 yaşından küçük bebeklerde ve yürümeye başlayan çocuklarda profilaksi öneren yayınlar mevcuttur (52),
- Merkezi sinir sistemi kanaması profilaksi için en sık endikasyondur, bunu hemartroz izler (53-55),
- Şiddetli kanama ile ilişkili F7 gen lezyonu taşıyan etkilenmiş bir çocuğu olan ailelere (muhtemelen bir doğum öncesi tanı programı çerçevesinde) profilaksi önerilmelidir (56, 57).

Rekombinant FVII (rFVIIa), Plazma Kaynaklı FVII ve TDP profilaksi seçeneklerini oluşturmaktadır (52). TDP profilaksi sırasında tam hemostaz sağlayamasa da ciddi, spontan veya travmatik kanama riskini azaltabileceği bilinmelidir (53). Ancak, hastalar büyüdükçe, artan vücut ağırlıkları, TDP ile profilaksiye devam etmede en belirgin sınırlama haline gelir. PCC ve plazma kaynaklı FVII preparatlarının profilaksi uygulamasında kullanımı hususunda kısıtlayıcı etkenler akut kanama durumu ile aynıdır (27).

STER çalışması rFVIIa ile profilaksi uygulanan hastalarda % 68 oranında mükemmel sonuçlar bildirmiştir ve uygulama için haftalık 90 μg/kg dozunu önermektedir (52). Hastaların izlemdeki kanama şikayetlerinin sıklığı ve derecesine göre doz ve uygulama sıklığı ayarlanabilmektedir (4). Ayrıca haftada iki veya üç kez 20-30 μg/kg (rFVIIa) dozunda uygulama öneren klinisyenler de vardır (4). Literatürlerdeki ortak nokta izlemdeki kanama şikayetlerinin sıklığı ve derecesine göre doz ve uygulama sıklığı ayarlanması yönündedir.

4.2.3.3. Faktör VII Eksikliğinde Cerrahi Hazırlık

Aşırı kanama, cerrahi müdahalelerin önemli bir komplikasyonunu temsil eder ve kontrolü özellikle konjenital kanama bozukluğu olan hastalarda önemlidir. Konjenital kanama bozukluklarında kanama fenotiplerindeki farklılıklar eksik faktör seviyelerindeki farklılıklar ile açıklanmaktadır. Fakat Faktör VII eksikliğinde en önemli özellik kanamanın neredeyse öngörülemez olmasıdır (48).

Faktör VII eksikliğinde cerrahi hazırlık önerileri konusunda veriler oldukça kısıtlıdır ancak; genel yaklaşım kanama geçmişi olan ve FVII:a <%10 ile 15 olan hastalara idame tedavisi sağlamaktır (58). Bazı klinisyenler cerrahi riskine göre (majör kanama riski ya da organ hasarı riski) prosedürü değiştirmeyi önermektedir. Kanama öyküsü olan bir hasta için, minör kanama riski olan bir operasyon söz konusuysa ya da öyküsü olmayan bir hastanın majör kanama riski olan bir operasyon olması durumunda replasman planı net değildir (27). Ayrıca özellikle çocuk hasta grubunda 'Yanlış negatif' hemoraji öyküsü (örneğin yürüme çağında olmayan küçük hastalarda) açısından dikkatli olunmalıdır. Cerrahi öncesi replasman tedavisi uygulanmaması kararı verilmişse, ilaçlar her zaman hızlı ve kolay erişilebilir olmalıdır (27).

Cerrahi hazırlıkta rFVIIa kullanımı birçok vakada rapor edilmiştir, fakat net bir optimal uygulama şekli yoktur. Cerrahi müdahaleler vaka raporları ve çok uluslu-çok merkezli hasta verilerinin kaydedildiği sistemlerden alınan uzman görüşlerine göre sürdürülmekte ve çoğu kanama için rFVIIa dozu 30–60 μg/kg/gün olarak önerilmektedir (47). Cerrahi müdahaleler için önerilen rFVIIa dozu, hedef FVII düzeyi >%20 olacak şekilde ilk 24 saatte her 4-6 saatte bir ve sonrasında 8-12 saatte bir 15-30 μg/kg'dır (59). Diğer yandan başka bir çalışmada ise, hemostaz için doz 13 μg/kg olarak en az 3 doz şeklinde önerilmiş ve rFVIIa ile profilaksinin düşük etkili olduğu raporlanmıştır (48). Sonuç olarak Faktör VII eksikliğinde cerrahi girişim öncesi rFVIIa dozu literatürde çok geniş bir aralığa sahiptir ve kısa yarı ömrü nedeniyle sık boluslar gerektiriyor olması akla gelen diğer bir sorundur. Bu durumdan yola çıkarak operasyon sırasında sürekli infüzyon ile rFVIIa verilebileceğine dair yayınlar mevcuttur. Bu yayınlar maliyet konusunda infüzyon uygulamasının yararına dikkat çekmektedir (60).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırma Modeli

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif çalışma olarak tasarlanmıştır.

5.1.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması

1 Ocak 2009 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında hastanemiz Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne başvuran ve primer Faktör VII eksikliği tespit edilen 0-18 yaş arası hastalar dahil edildi.

Dışlama kriterleri;

- Dosya ve anamnez bilgileri eksik olan hastalar
- Sekonder Faktör VII eksikliği olan olgular;
    - Karaciğer hastalığı olan olgular
    - Karaciğer fonksiyonları üzerine ilaç kullananlar
    - Otoimmün hastalık tanısı ile izlenenler
    - K vitamini metabolizmasını bozan ilaç kullanımı olan hastalar

5.1.2. Çalışma Yöntemi

Olgular taranırken hastane dijital (AVICENNA Sağlık İnformasyon ve Yönetim Platformu) ve manuel kayıt sisteminden yararlanıldı. Olguların demografik bilgileri, başvuru nedeni, özgeçmiş, soygeçmiş, kanama öyküsü, cerrahi müdahale ve profilaksi uygulamaları, Faktör VII düzeyleri, kanama profilleri kaydedildi. Aile öyküsünde ailede tanılı Faktör VII eksikliği olan bireyin varlığı, anne, baba ve kardeşlerde uzamış kanama öyküsü, kanama öyküsü varsa araştırılıp araştırılmadığı ve tanı aldıysa tanısı sorgulandı.

İzlem parametrelerine 6 aydan uzun süre izlenen hastalar ve tanı sonrası 6 aydan kısa süre içerisinde akut kanama ya da cerrahi nedenli başvuran hastalar dahil edildi. Kanama semptomlarının varlığı, kanaması olduysa müdahale gereksinimi ve müdahalenin şekli, cerrahi öyküsü, cerrahiye hazırlık yapılıp yapılmadığı, cerrahi sonrası kanama durumu ve müdahale gereksinimi incelendi.

5.1.3. Tanımlamalar

5.1.3.1 Faktör VII Eksikliği

Mevcut literatürler değerlendirilerek tanı için referans aralığının alt sınırı %50 olarak kabul edildi (61).

5.1.3.2. Faktör VII Eksikliğinin Derecesi

FVII %30'un üzerinde olduğunda klinik belirtiler nadiren ortaya çıktığı bilgisi göz önüne alınarak FVII %30-%50 hafif eksiklik, % 5-30 orta eksiklik, <%5 ağır eksiklik olarak sınıflandırıldı (5).

5.1.3.3. Klinik Kanama Şiddeti

Klinik kanama şiddeti Marianni ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamaya göre değerlendirildi (41). Klinik kanama şiddeti sınıflaması Tablo 4'te verilmiştir.

- Hastaların yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, öykü, fizik muayene ve kanama öykülerinin Faktör VII düzeyi ile ilişkisinin karşılaştırılması,
- Kanama şikâyeti ile başvuran hastalar ile asemptomatik olup rastlantısal, tetkiklerde bozukluk ile başvuran hastaların laboratuvar tetkiklerinin ve Faktör VII düzeylerinin karşılaştırılması,
- Aile öyküsü pozitif olan olgular ile aile öyküsü olmayan olguların Faktör VII düzeyi ve klinik fenotiplerin değerlendirilmesi,
- FVII düzeyini ve klinik kanama şiddetini predikte eden faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

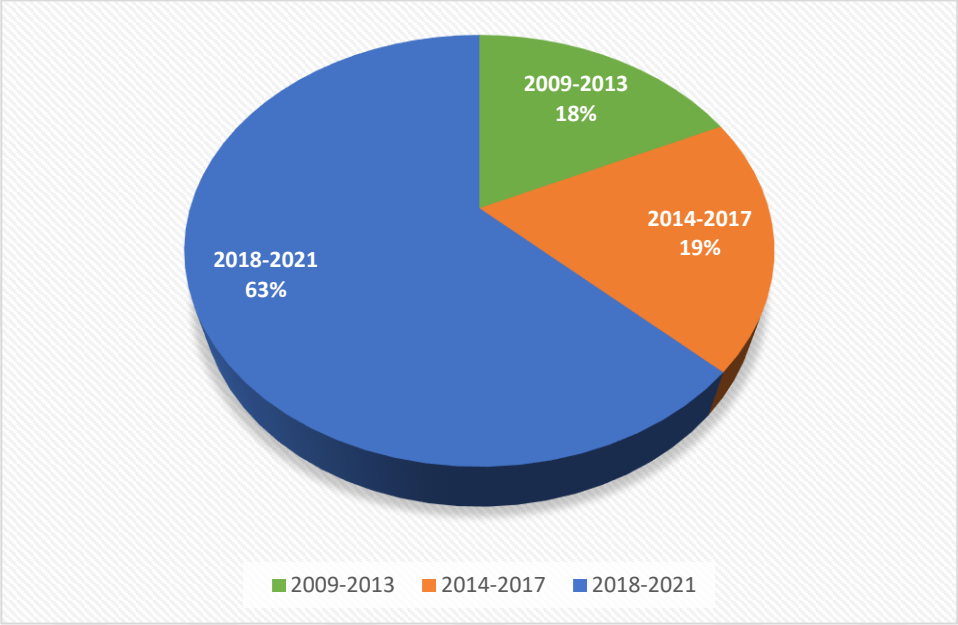
5.2. İstatistiksel Analiz

Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama (±SD) ile normal dağılmayanlar ise ortanca (min-max) ile tanımlandı. Kategorik değişkenler frekanslar ve oranlar ile sunuldu. Mann-Whitney U testi, Chi square testi ve Student T testi uygunluğuna göre kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson's Ki-kare ya da Fisher Exact testi kullanıldı. FVII düzeyini predikte eden faktörlerin belirlenmesi amacıyla Spearman Korelasyon testi çalışıldı. $P<0.05$ anlamlılık düzeyi olarak belirlendi ve analiz için SPSS versiyon 26 kullanıldı.

6. BULGULAR

6.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya 1 Ocak 2009-31 Aralık 2021 tarihleri arasında Faktör VII eksikliği tanısı konulan 100 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen yıllar 3 eşit zaman dilimine bölündüğünde hastaların tanı aldıkları yıllara göre dağılımı Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 5: Hastaların Tanı Aldıkları Yıllara Göre Dağılımı

Yüz hastanın başvuru anı yaşları ortalama 97,3 ± 58,0 aydı. Akrabalık oranı %23 idi, 5 (%5) hastanın ise anne babası aynı köydendi. Hastaların karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkili veya K vitamini biyosentezini bozan ilaç kullanım öyküsü yoktu. Karaciğer hastalığı olan olgular ve otoimmün hastalık tanısı ile izlenen olgular çalışmaya dahil edilmedi. Demografik özellikler Tablo 5'te özetlenmiştir.

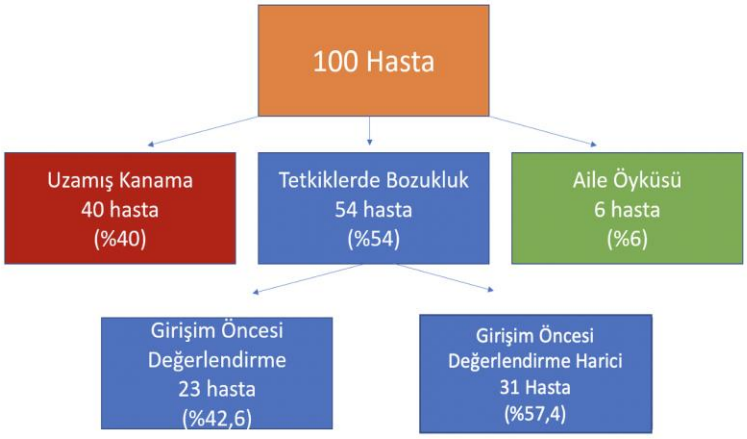
Tablo 5: Hastaların Demografik Özellikleri

	N (%), ortalama ± SD
Total	100 (%100)
Cinsiyet	
Kadın	44 (%44)
Erkek	56 (%56)
Akrabalık	
Var	23 (%23)
Yok	72 (%72)
Aynı Köyden	5 (%5)
Tanı Anı Yaş (Genel popülasyon), Ay	97,3 ± 58,0
Tanı Anı Yaş, Ay	
Kadın	97,6 ± 61,7
Erkek	97,0 ± 55,5

Değerler normallik dağılıma göre mean ± SD ile sunulmuştur; Değerler sayı (%) ile sunulmuştur

6.2. Başvuru Şikayetleri

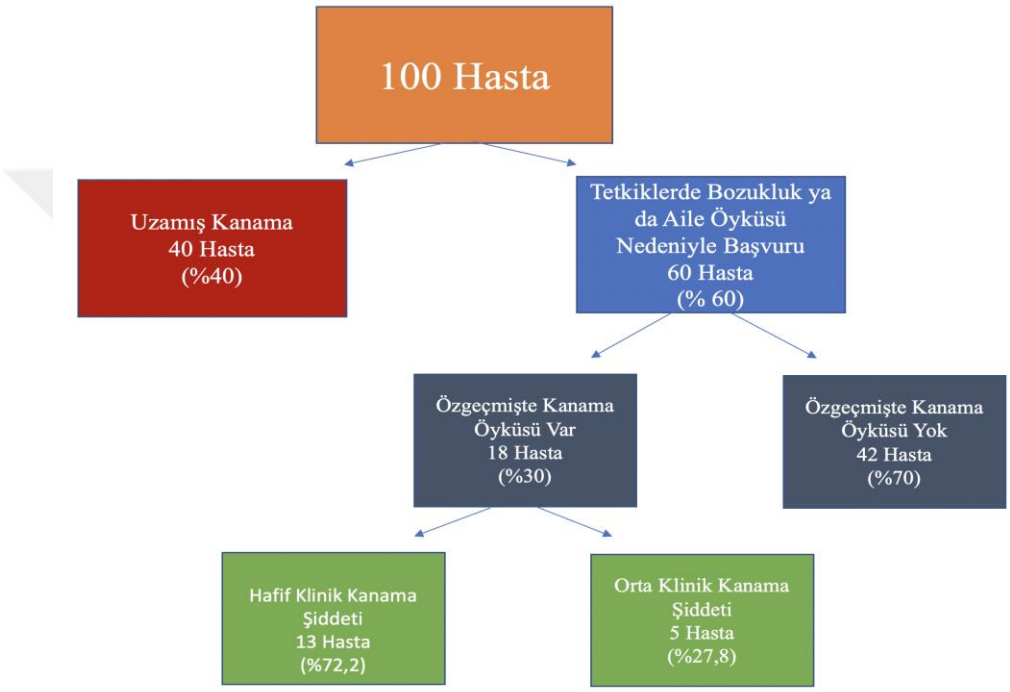
Yüz hastanın 40 (%40)'ı uzamış kanama nedeniyle, 54 (%54)'ü tetkiklerde bozukluk nedeniyle ve 6 (%6)'sı aile öyküsü nedeniyle Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne başvurdu. Tetkiklerde bozukluk nedeniyle yapılan değerlendirme sonucu tanı alan 54 hastanın 23 (%42,6)'ü girişim öncesi değerlendirme için, 31(%57,4)'i cerrahi hazırlık dışı bir sebep ile tetkik edilmişti. Hastaların Çocuk Hematoloji Polikliniğine başvuru sebeplerini gösteren diyagram Şekil 6'da sunulmuştur.



Şekil 6: Hastaların Çocuk Hematoloji polikliniğine başvuru sebeplerine göre dağılımı

6.3. Özgeçmişte Kanama Durumu

Kanama semptomu ile başvurmayan, tetkiklerde bozukluk nedeniyle yönlendirilen ya da aile öyküsü nedeniyle araştırılan 60 hastanın 18 (%30)'i sorgulamada özgeçmişinde bir veya birden fazla spontan kanama epizodu tarifledi. Bu 18 hastanın 13 (%72,2)'ünün özgeçmişte yaşadığı kanama öyküsü hafif klinik kanama şiddetindeydi. Beşinin (%27,8) ise özgeçmişinde orta klinik kanama şiddetinde kanama epizodu öyküsü mevcuttu. Bu hastaların özgeçmişlerinde yaşadıkları kanama epizodları nedeniyle bir sağlık kuruluşu başvurusu yoktu. Ağır klinik kanama şiddetinde kanama epizodu yaşayan hasta yoktu (Şekil 7).



Şekil 7: Özgeçmişte kanama durumunun dağılımı

Uzamış kanama nedeniyle başvuran (n=40) ve tetkiklerde bozukluk ya da aile öyküsü nedeniyle yönlendirilen ve özgeçmişte kanama epizodu olan (n=18) toplam 58 hastanın kanama bölgeleri değerlendirildiğinde en sık kanama epizodu % 67,2 ile burun kanaması şeklindeydi. Üreme çağındaki 17 (%17) kadın hastanın %52,9'unda oranında şiddetli menstrual kanama vardı ve %35,2'si (n=6/17) şiddetli menstrual kanama nedeniyle başvurdu (Tablo 6).

Tablo 6: Uzamış Kanama Nedeniyle Başvuran Ve Tetkiklerde Bozukluk ya da Aile Öyküsü Nedeniyle Yönlendirilen Ama Özgeçmişinde Cerrahi Alan Dışı Kanama Öyküsü Olan 58 Hastanın Kanama Bölgelerinin Dağılımı

Kanama Bölgesi	**Sıklık (n, %)**
Burun	39/58 (%67,2)
Kolay Morarma	22/58 (%37,9)
Oral Kavite	12/58 (%20,7)
Menoraji	9/17 (%52,9)*
Küçük Yaralardan Kaynaklanan Kanamalar	4/58 (%6,9)
Travma ile Uzamış Kanama	4/58 (%6,9)
Hematom	2/58 (%3,4)
Diğer	2/58 (%3,4)

Değerler sayı (%) ile sunulmuştur. 58 hastanın 24 (%41,4)'ü birden fazla kanama bölgesi tariflemiştir.

**Üreme çağındaki 17 hastada %52,9*

Faktör VII eksikliği tanısı almadan önce cerrahi müdahale öyküsü olan 13 (%13) hasta vardı. 13 hastanın 11 (%84,6)'i cerrahi müdahale sırasında ya da sonrasında herhangi bir kanama yaşamamıştı. 13 hastanın 2 (%15,4)'sinin ise tanı almadan önceki dönemde geçirdiği cerrahi prosedürlerde uzamış kanama öyküsü vardı. Birinci hasta FVII düzeyi % 0,4 olup sünnet esnasında uzamış kanama tarifledi. Diğer hasta ise FVII düzeyi % 25,9 olup diş çekimi (diş kökü kırığının geliştiği çekim) sonrasında kanama komplikasyonu yaşadığını belirtti. Tanı öncesi dönemde cerrahi ile kanama öyküsü olan bu 2 hastanın kanamaları geleneksel yöntemler ile (pansuman, tampon, soğuk uygulama vb.) durmuş olup kanama nedenli sağlık kurulu başvuruları yoktu.

6.4. Aile Öyküsü

Yüz hastanın 5'inin tanı anında ailedeki Faktör VII eksikliği öyküsü biliniyordu. Tanı sonrası izlemde 23 hastanın hem anne hem babasının, 17 hastanın sadece annesinin, 6 hastanın ise sadece babasının FVII düzeyleri gönderildi. Hem anne hem baba taraması yapılan 23 hastanın 13'ünün anne ve babasının faktör düzeyleri normal sonuçlandı. Sadece anne taraması yapılan 17 hastanın 7'sinin annesinde, sadece baba taraması yapılan 6 hastanın 1'inin babasında Faktör VII eksikliği tespit edildi. İzlemde en az bir aile bireyi faktör düzeyi ile taranan 46 hastanın 18'inin (%39,1) aile öyküsü yapılan bu taramalar sonucu tespit edildi.

Ailede bilinen FVII eksikliği öyküsü olan grupta median FVII düzeyi 28,2 (6,6-44,9) tespit edildi. Aile öyküsü olmayan gruba göre [34,2 (0,4-49,6)] belirgin düşüktü (p=0,03). Aile öyküsünün dağılımı Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Ailede Faktör VII eksikliği olan bireylerin FVII eksiklik düzeyine göre sayıları

		Aile Öyküsü Saptanan Hastanın Faktör VII Eksikliğinin Derecesi		
	Hasta Sayısı	**Hafif**	**Orta**	**Ağır**
Ailede FVII eksikliği (n,%)	**23 (%23)**	**11 (%47,8)**	**12 (%52,2)**	**0 (%0)**
Sadece Anne (n,%)	***10(%43,5)***	*6 (%60)*	*4 (%40)*	*0 (%0)*
Sadece Baba (n,%)	***6(%26,1)***	*4 (%66,7)*	*2 (%33,3)*	*0 (%0)*
Sadece Kardeş (n,%)	***3(%13)***	*0 (%0)*	*3 (%100)*	*0 (%0)*
Anne-Kardeş (n,%)	***2(%8,8)***	*2 (%100)*	*0 (%0)*	*0 (%0)*
Baba-Dayı-Anne (n,%)	***1(%4,3)***	*0 (%0)*	*1 (%100)*	*0 (%0)*
Kuzen (n,%)	***1(%4,3)***	*1 (%100)*	*0 (%0)*	*0 (%0)*

Değerler sayı (%) ile sunulmuştur

Annesinde uzamış kanama semptomu olan grupta ortanca FVII düzeyi 30,1 (13,0-48,1) e 34,2 (0,4-49,6) ile annesinde uzamış kanama öyküsü olmayan gruptan daha düşüktü fakat istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 8).

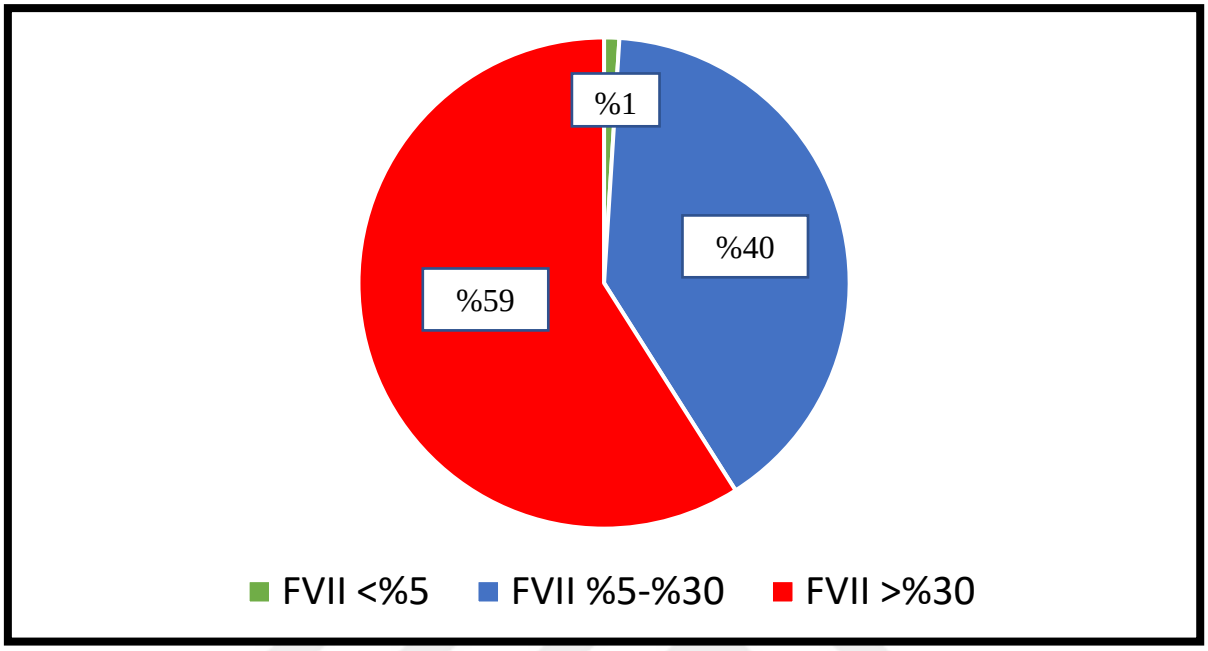
Tablo 8: Ailede Uzamış Kanama Öyküsüne Göre Hastaların Faktör VII Düzeylerin

	Faktör VII Düzeyi		
	Var	**Yok**	**P**
Annede Uzamış Kanama	30,1 (13,0-48,1)	34,2 (0,4-49,6)	AD.
Babada Uzamış Kanama	34,1 (16,5-42,8)	33,7 (0,4-49,6)	AD.
Kardeşte Uzamış Kanama	33,4 (0,4-48,0)	34,2 (12,1-48,7)	AD.
Diğer Aile Bireylerinde Uzamış Kanama	31,2 (19,5-48,7)	34,0 (0,4-49,6	AD.

6.5. Hastaların Faktör Düzeyleri ve Hemostaz Parametreleri

Yüz hastanın ortanca FVII düzeyi 35,1 (0,4-49,6) olmak üzere; ortanca faktör düzeyi kadın hastalarda 30,7 (15,2-46,4) ve erkek hastalarda 37,4 (0,4-49,6) idi. Kadın hastalarda median FVII düzeyi erkek hastalardan azımsanamayacak ölçüde daha düşüktü (p=0,057).

Hastaların faktör eksikliği şiddetine göre değerlendirilmesinde ağır derecede FVII eksikliği olan (FVII<%5) bir hasta (% 1,0) mevcuttu. Orta derecede FVII eksikliği olan (FVII %5-30) 40 hasta (% 40) ve hafif derecede FVII eksikliği olan (FVII %30-%50) 59 hasta (% 59) vardı. Hastaların FVIIa düzeylerine göre dağılımı Şekil 8'de verilmiştir.

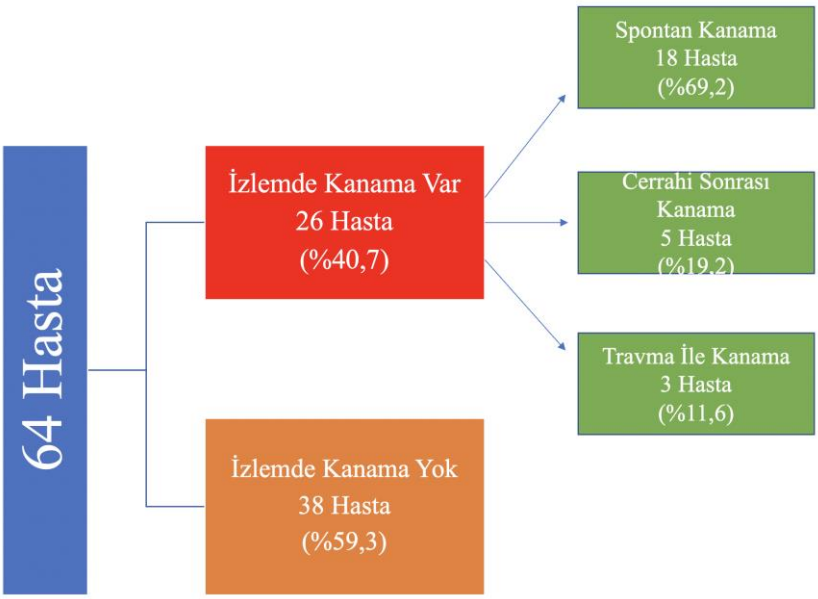


Şekil 8: Hastaların Faktör VII düzeylerinin dağılımı

Faktör düzeyinin ön görücüsü olabileceği düşünülerek faktör düzeyi ile INR değerindeki artış arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik yapılan Spearman korelasyon testi sonucuna göre faktör düzeyinin azalışı ile INR değerinin artışı arasında orta düzeyde korelasyon saptandı (r=-0,503 p<0,01).

6.6. İzlemde Kanama Durumu

İzlem parametrelerine 6 aydan uzun süre izlenen hastalar ve tanı sonrası 6 aydan kısa süre içerisinde akut kanama ya da cerrahi nedenli başvuran hastalar dahil edildi. Yüz hastanın 60 (%60)'ı 6 ay veya daha uzun süre takip edildi. 4 (%4) hasta ise tanı sonrası 6 aydan daha kısa sürede kanama ile başvurdu. İzlem parametrelerine dahil edilen bu 64 hastanın ortalama takip süresi 22,9 ± 31,9 aydı ve 38 (%59,3)'inin poliklinik izlemi süresince herhangi bir kanama epizodu olmadı. Altmış dört hastanın 26 (%40,6)'sının izlemde bir ya da birden fazla kanama epizodu oldu. Kanama epizodu yaşayan 26 hastanın 18 (%69,2)'i spontan (travma ya da cerrahi ile indüklenmeyen) kanama epizodu yaşadı. Beş (%19,2) hastanın cerrahi sonrası kanaması oldu, 3 (%11,6) hasta ise travma ile indüklenen kanama epizodu yaşadı (Şekil 9).



Şekil 9: İzlem Parametrelerine Dahil Edilen 64 Hastanın Kanama Durumunun Dağılımı

İzlemde spontan kanama epizodu yaşayan grubun FVII düzeyi herhangi bir kanama problemi yaşamayan gruptan düşüktü fakat istatistiksel açıdan anlamlı değildi [29,9 (0,4-49,6)'ya 34,2 (6,6-48,7) p>0,05] (Tablo 9). İzlemde kanama durumunun Faktör VII eksikliğinin derecesine göre dağılımı Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 9: İzlemde Kanama Durumuna Göre Faktör Düzeyleri

Kanama Durumu	**Kanama Var**	**Kanama Yok**	**p**
İzlemde Kanama **Hasta Sayısı** **Faktör VII Düzeyi**	 26/64 (%40,7) 28,8 (0,4-49,6)	 38/64 (%59,3) 34,2 (12,1-48,7)	 AD.
Spontan Kanama **Hasta Sayısı** **Faktör VII Düzeyi**	 18/64 (%28,1) 29,9 (0,4-49,6)	 46/64 (%71,9) 34,2 (6,6-48,7)	 AD.
Cerrahi İle Kanama* **Hasta Sayısı** **Faktör VII Düzeyi**	 5/42 (%11,9) 29,2 (6,6-37,5)	 37/42 (%88,1) 29,5 (6,6-49,6)	 AD.
Travma İle Kanama** **Hasta Sayısı** **Faktör VII Düzeyi**	 3/64 (%4,7) 28,0 (21,7-48,7)	 /	 /

Değerler normallik dağılıma göre median (min-max) ile sunulmuştur. Değerler sayı (%) ile sunulmuştur.

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**İzlemde 42 hastaya 48 cerrahi prosedür gerçekleştirildi*

*** Dosyada travma nedeniyle kanama olduğu belirtilen 3 hasta vardı. Çalışmanın retrospektif doğası gereği, sistemde travma bilgileri bulunmayan hastalar analize dahil edilmedi.*

Tablo 10: İzlemde Kanama Durumunun Faktör VII Eksikliğinin Derecesine Göre Dağılımı

	Hasta Sayısı (N,%)	***Hafif Faktör Eksikliği (N,%)***	***Orta Faktör Eksikliği (N,%)***	***Ağır Faktör Eksikliği (N,%)***
Spontan Kanama	18/64 (%28,1)	*9/18 (%50)*	*8/18 (%44,4)*	*1/18 (%5,6)*
Cerrahi İle Kanama*	5/42 (%11,9)	*2/5 (%40)*	*3/5 (%60)*	*0 (%0)*
Travma İle Kanama**	3/64 (%4,7)	*1/3 (%33,3)*	*2/3 (%66,7)*	*0 (%0)*
Kanama Yok	38/64 (%59,3)	*19/38 (%50)*	*19/38 (%50)*	*0 (%0)*

Değerler sayı (%) ile sunulmuştur

**İzlemde 42 hastaya 48 cerrahi prosedür gerçekleştirildi*

*** Dosyada travma nedeniyle kanama olduğu belirtilen 3 hasta vardı. Çalışmanın retrospektif doğası gereği, sistemde travma bilgileri bulunmayan hastalar dahil edilmedi*

6.6.1. İzlemde Yaşanan Spontan Kanama Epizodlarına Yaklaşım

İzlemde spontan kanama epizodu yaşayan 18 hastanın 22 kanama epizodu analiz edildiğinde yaşanan spontan kanama ataklarının çoğu (n=10/22 %45,5) burun kanaması şeklindeydi. Üç (%13,7) diş eti kanaması, 2 (%9) ciltte kolay morarma yakınması mevcuttu.

Burun kanaması epizodlarının %90'ı (n=9/10) tampon, pansuman, soğuk uygulama gibi geleneksel yöntemler ile kontrol altına alındı ve sağlık kuruluşu başvurusu gerektirmedi. Sadece FVII düzeyi %45,6 olan bir hastanın 3 gündür ara ara devam eden burun kanaması iv transamin uygulaması ile kontrol altına alındı.

İzlemde menstruasyon çağındaki 7 kadın hastanın şiddetli menstrual kanaması oldu. Şiddetli menstural kanama epizodu nedeniyle başvuran ve Faktör VII düzeyi %35,7 olan bir hastanın kanaması kombine oral kontraseptif tedaviye ek olarak menstruasyon döneminde kullanılan oral traneksamik asit ile kontrol altına alındı. Diğer şiddetli menstrual kanama epizodları olan hastalar kombine oral kontraseptif tedavi ile izlendi.

6.6.2. İzlemde Yaşanan Travma İle İndüklenen Kanama Epizodlarına Yaklaşım

İzlem parametrelerine dahil edilen 64 hastanın 3'ü travma sonrası kanama nedeniyle başvurdu. Bu 3 hastadan 1'i burun travması sonrası kanama tarifledi, kanaması herhangi bir sağlık kuruluşu başvurusu gerektirmedi.

Üç hastadan 1'i gastrointestinal kanama şüphesi ile, 1'i ise intrakranial kanama ile hastaneye başvurdu. Gastrointestinal kanama şüphesi ile başvuran hastanın Faktör VII düzeyi

%31,1 idi. Kanamanın kaynağının kusma sonrası gelişen mukozal yırtık olduğu (Mallory Weiss Yırtğı) tespit edildi. Hastaya 10 ml/kg dozunda TDP uygulandı ve kanaması kontrol altına alındı. Faktör VII düzeyi %21,7 olan bir hastanın geçirdiği kafa travması sonrası intrakranial kanaması (ormanda kafasına büyük bir ağaç dalı düşmüş ve glaskow koma skoru 3 olarak olay yerinde bulunmuş) oldu. Hasta 2 günlük yoğun bakım ünitesi izlemi sonrası kaybedildi, bu süreçte hastaya rFVIIa ve TDP ile müdahale edildi.

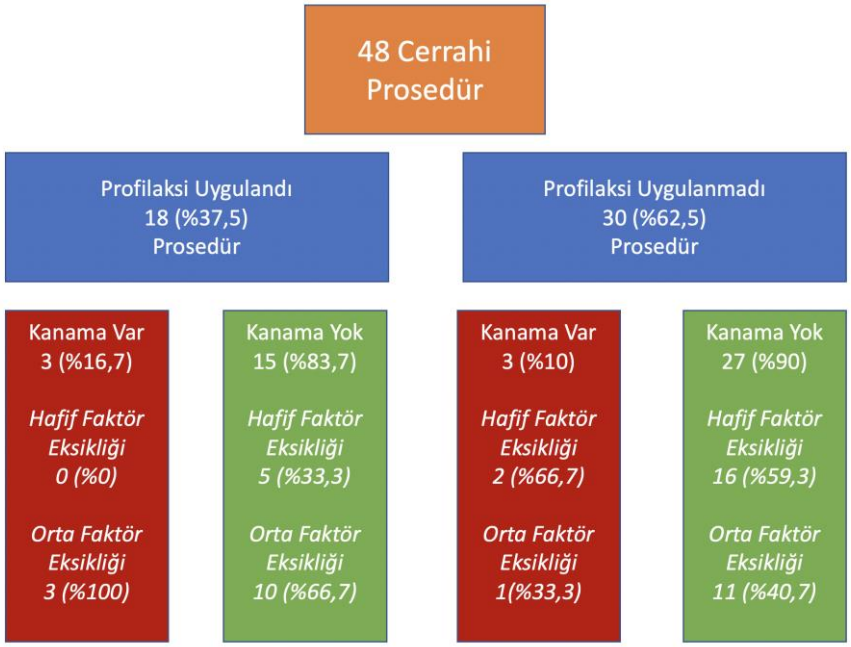
6.6.3. İzlemde Cerrahi Kanama

Yüz hastada toplam 48 cerrahi prosedür gerçekleştirildi. Kırk sekiz cerrahi prosedürün 6 (%12,5)'inde operasyon sonrası izlemde kanama komplikasyonu gelişti. Cerrahi ilişkili kanama görülen 6 prosedürün 4 (%66,7)'ünde hastanın orta derecede faktör eksikliği varken 2 (%33,3)'sinde hafif derecede faktör eksikliği mevcuttu.

Kırk sekiz cerrahi prosedürün 42 (%87,5)'si kanamasız gerçekleştirildi. Kanama komplikasyonu yaşanmayan 42 prosedürün 21 (%50)'sinde hastanın orta derecede faktör eksikliği, 21 (%50)'inde hafif derecede faktör eksikliği vardı.

Kırk sekiz cerrahi prosedürden 30 (%62,5)'u profilaksisiz gerçekleştirildi sadece 3 (%10)'ünde kanama görüldü, 27 (%90)'sinde kanama görülmedi. Hastaların profilaksi uygulama durumu ve faktör eksiklik derecelerine göre cerrahi ilişkili kanama durumlarının dağılımı Şekil 10'da verilmiştir.

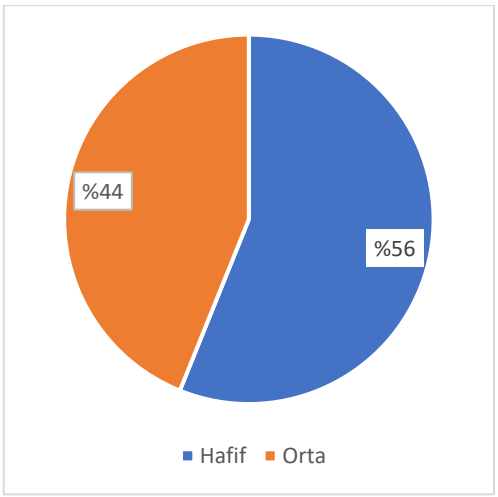
On sekiz (%37,5) cerrahi prosedür öncesi profilaksi uygulandı. Bu 18 prosedürden 3 (%16,7)'ünde kanama yaşandı, 15 (%83,7)'inde kanama komplikasyonu olmadı. Profilaksi uygulanan 18 cerrahi prosedürden 7 (%38,9)'sinde sadece rFVIIa, 5 (%27,8)'inde sadece TDP, 1 (%5,5)'inde sadece ıv traneksamik asid, 1 (%5,5)'inde rFVIIa ve ıv transamin, 3 (%16,7)'ünde TDP ve rFVIIa tercih edildi. Diş çekimi planlanan 1 (%5,6) hastaya sadece ıv K vit uygulandı.



Şekil 10: Hastaların Profilaksi Uygulama Durumu Ve Faktör Eksiklik Derecelerine Göre Cerrahi İlişkili Kanama Durumlarının Dağılımı

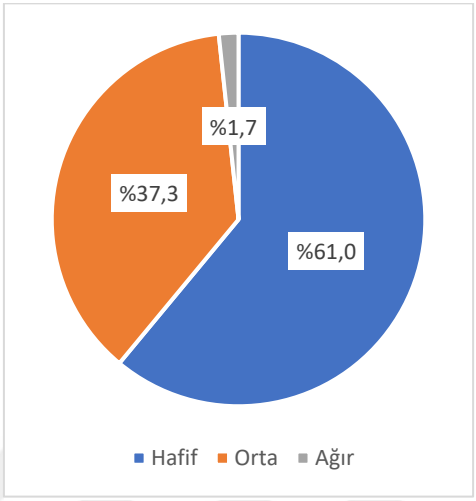
6.7. Klinik Fenotip ve Faktör VII Düzeyi Arasındaki İlişki

Faktör VII eksikliğinde kanamayı predikte eden faktörleri ortaya koymak için başvuru öncesi ve klinik izlemde yaşanan kanama epizodları birlikte değerlendirildi. 100 hastanın 41 (%41)'i bütün hayatı boyunca ve izlem süresince asemptomatikti, 59 (%59) hasta ise bir veya birden fazla kanama epizodu yaşadı. Asemptomatik 41 hastadan 23 (%56)'ü hafif faktör eksikliği, 18 (%44)'i orta düzeyde faktör eksikliği grubundaydı (Şekil 11). Asemptomatik hastaların faktör eksikliğinin derecesine göre dağılımı arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05).



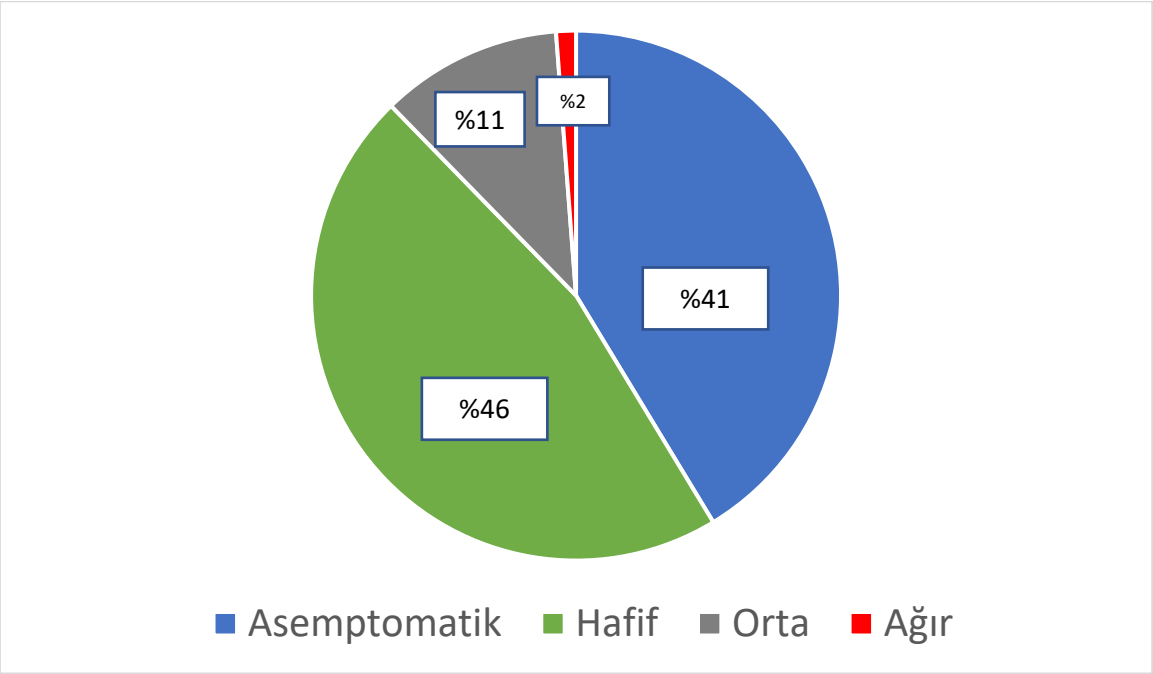
Şekil 11: Asemptomatik Hastaların Faktör Eksikliğinin Derecesine Göre Dağılımı

Kanama epizodu yaşayan 59 hastanın faktör eksiklik düzeyine göre dağılımında 36 (%61,0) hastanın hafif derecede faktör eksikliği, 22 (%37,3) hastanın orta derecede faktör eksikliği, 1 (%1,7) hastanın ise ağır derecede faktör eksikliği vardı (Şekil 12). Kanama semptomu yaşayan hastaların faktör eksiklik düzeyine göre dağılımı arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05).



Şekil 12: Kanama Semptomu Olan Hastaların Faktör Eksikliğinin Derecesine Göre Dağılımı

Kanama yakınması olan 59 hasta klinik kanama şiddetinin dağılımı açısından incelendi. 2 (%2) hasta ağır, 11 (%11) hasta orta, 46 (%46) hasta hafif klinik kanama şiddeti gösterdi (Şekil 13). Ağır faktör VII eksikliği olan bir hasta hafif mukozal kanamalar ile prezente olurken, ağır klinik kanama şiddeti gösteren 2 hastanın orta derece faktör eksikliğine sahip olması dikkat çekiciydi. Klinik kanama şiddetinin faktör VII eksikliği derecesine göre dağılımı Tablo 11'de sunulmuştur.



Şekil 13: Hastaların klinik kanama şiddetlerinin dağılımı

Tablo 11: Klinik Kanama Şiddetinin Faktör VII Eksikliği Derecesine Göre Dağılımı

	Hafif Faktör Eksikliği	**Orta Faktör Eksikliği**	**Ağır Faktör Eksikliği**
Hafif Kanama	29 (%63,0)	16 (%34,8)	1 (%2,2)
Orta Kanama	7 (%63,7)	4 (%36,3)	0 (%0)
Ağır Kanama	0 (%0)	2 (%100)	0 (%0)
Asemptomatik	23 (%56)	18 (%44)	0 (%0)

Değerler sayı (%) ile sunulmuştur.

Cinsiyete göre kanama durumunun dağılımına bakıldığında 44 kadın hastanın 18 (%41)'inin asemptomatik oldugu, 26 (%59) kadın hastanın ise kanama epizodu yaşadığı görüldü. 56 erkek hastanın kanama semptomu varlığına göre dağılımı; 23 (%41) erkek hasta asemptomatik, 33 (%59) erkek hasta semptomatik şeklindeydi. Kanama semptomu olan 26 (%59) kadın hastadan 20 (%76,9)'si hafif şiddette bir klinik sergilerken erkek hastalar arasında hafif şiddette klinik kanama şiddeti oranı benzer şekilde %78,8 (n=26\33) idi. Kadın ve erkek grupları arasında klinik kanama şiddeti açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05). Menstruasyon çağındaki 17 kadın hasta çıkarıldığında da klinik kanama şiddeti ve kanama varlığı açısından cinsiyetler arası anlamlı fark saptanmadı.

Klinik kanama şiddetine göre hastaların FVII ve INR değerleri incelendi. Asemptomatik, hafif klinik kanama şiddeti, orta klinik kanama şiddeti ve ağır klinik kanama şiddeti grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12: Klinik kanama şiddetine göre hastaların dağılımı ve laboratuvar parametreleri

	Asemptomatik	Hafif	Orta	Ağır	p
Hasta Sayısı (N,%)	41 (%41)	46 (%46)	11 (%11)	2 (%2)	\
Faktör VII Düzeyi	32,5 (6,6-48,4)	34,2 (0,4-49,6)	37,0 (16,5-48,7)	25,4 (21,7-29,2)	AD.
INR	1,3 (0,98-2,14)	1,3 (1,08-7,03)	1,34 (1,1-1,7)	1,62 (1,46-1,79)	AD.

INR: International normalized ratio

Değerler normallik dağılıma göre median (min-max) ile sunulmuştur; Değerler sayı (%) ile sunulmuştur;p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Kanama bölgelerine göre o bölge için kanama epizodu yaşayan hastalar ile yaşamayan hastalar arasında INR değerleri için anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 13). Gruplar arası faktör VII düzeyleri de benzerdi. Faktör eksikliği derecesine ve kanama bölgelerine göre hasta sayıları Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 13: Kanama bölgelerine göre INR değerlerinin dağılımı

	Kanama yok	Kanama var	p
Burun Kanaması			
INR	1,3 (0,98-2,22)	1,3 (1,1-7,03)	AD.
Kolay Morarma			
INR	1,3 (0,98-7,03)	1,3 (1,1-1,7)	AD.
Küçük Yaralardan Kaynaklanan Kanamalar			
INR	1,3 (0,98-7,03)	1,3 (1,21-1,7)	AD.
Oral Kavite			
INR	1,3 (0,98-7,03)	1,3 (1,12-1,70)	AD.
Şiddetli Menstrual Kanama *			
INR	1,3 (1,14-2,22)	1,28 (1,08-1,39)	AD.
Hematom			
INR	1,3 (0,98-0,78)	1,5 (1,35-1,62)	AD.
Diğer			
INR	1,3 (0,98-7,03)	1,3 (1,21-1,46)	AD.

INR: International normalized ratio

*Değerler normallik dağılıma göre median (min-max) ile sunulmuştur; Değerler sayı (%) ile sunulmuştur;p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi *Menstürasyon siklusu başlayan kadın hastalar içinde değerlendirildi.*

Tablo 14: Faktör Eksikliği Derecesi ve Kanama Bölgelerine Göre Hasta Sayıları

		Kanama Yok			Kanama Var		
	Faktör Eksikliği Derecesi	**Hafif**	**Orta**	**Ağır**	**Hafif**	**Orta**	**Ağır**
KANAMA BÖLGESİ	***Burun Kanaması***	33	27	0	26	13	1
	Kolay Morarma	33	1	0	15	7	0
	Küçük Yaralardan Kaynaklanan Kanamalar	55	39	1	4	1	0
	Oral Kavite	54	34	1	6	6	0
	Şiddetli Menstrual Kanama	54	35	1	5	5	0
	Hematom	58	39	1	1	1	0
	Diğer	57	38	1	2	2	0

6.8. Prognoz ve Sağkalım

Faktör düzeyi %15,4 olan, FVII eksikliği ile takip edilen bir hasta abdominal sepsise sekonder Dissemine İntravasküler Koagülopati (DIK) tablosu yaşadı. Hasta sepsise sekonder çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

Faktör VII düzeyi %21,7 olan bir hastanın geçirdiği kafa travması sonrası intrakranial kanaması (ormanda kafasına büyük bir ağaç dalı düşmüş ve glaskow koma skoru 3 olarak olay yerinde bulunmuş) oldu. Hasta 2 günlük yoğun bakım ünitesi izlemi sonrası kaybedildi, bu süreçte hastaya rFVIIa ve TDP ile müdahale edildi.

7. TARTIŞMA

Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Polikliniğinde 2009-2021 yılları arası Faktör VII eksikliği tanısı konulan 100 hastayı demografik parametreler, semptomatoloji, hemostatik değerler ve FVII düzeyi, aile öyküsü, cerrahi hazırlık ve akut kanama epizodları açısından değerlendirdik. Bu çalışma pediatrik yaş döneminde tanı alan hastaları kapsayan tek merkezden 100 hasta ile Türkiye'deki ve dünyadaki en kapsamlı çalışmalardan biridir. Faktör VII eksikliğine değinen literatürler incelendiğinde geniş FVII eksikliği serilerinin hem erişkin hem de çocuk hastaları kapsadığı ve çok merkezli olduğu görülmektedir. Çalışmamız pediatrik yaş grubunu kapsamaktadır ve hastaların median 22,9 ay süre için takip verilerini de içermektedir.

Faktör VII eksikliğinin 1:500.000 prevelans ile nadir faktör eksiklikleri arasında en büyük grubu oluşturduğu bilinmektedir (1, 30). 2010 Dünya Hemofili Federasyonu Yıllık Küresel Araştırması tarafından 106 ülkenin verilerini değerlendiren bir yayında FVII eksikliği olan toplam 4938 kişi bildirilmiştir. Bu sayının trombosit bozuklukları harici tüm nadir faktör eksikliklerinin %28'ini temsil ettiği görülmektedir (62). Dünya literatürü incelendiğinde Qu ve arkadaşlarının yaptığı Çin genelinden çok merkezli 153 hastayı klinik özellikler açısından ele alan çalışma geniş hasta sayısı ile dikkat çekmektedir (63). Ülkemizden ise Akdeniz ve arkadaşlarının yaptığı 15 merkezden verileri içeren bir çalışma 18 yaş altı 106, 18 yaş üzeri 91 hasta ile literatürde yerini almıştır (64). Çalışmamız tek merkezden bildirilen 100 hasta ile FVII eksikliğinin ülkemizde nadir görülen bir hastalık olmadığına dikkat çekmektedir.

Hasta popülasyonumuzun çoğunluğunu %56 ile erkekler oluşturmaktaydı. Ülkemizden Salcıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı 73 hasta içeren bir çalışmada da bizim verilerimize benzer şekilde erkeklerin sayısı kadınlardan daha fazla olarak rapor edilmiştir (65). Öte yandan Uluslararası Faktör VII Çalışmaları Kayıt Grubu (IRF7) kalıtsal FVII eksikliğinden etkilenen hastalar arasında semptomatik kadınların fazla olduğu bildirilmiştir (66). Literatürde IRF7 çalışmasını destekleyen ve kadınlarda erkeklerden sık görüldüğüne dikkat çeken çalışmalar vardır (40, 66, 67). Literatürdeki bu çeşitlilik nedeniyle cinsiyet egemenliği konusunda yorum yapmak için daha geniş vaka serilerine ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

FVII eksikliğinin kanama belirtileri hem lokalizasyon hem de ciddiyet açısından son derece heterojendir. Klinik özellikler asemptomatik durumdan ciddi ve potansiyel olarak ölümcül kanama ataklarına kadar değişir (3, 40). Asemptomatik hastalar genellikle herhangi bir sebeple koagülasyon tetkiki yapıldığında rastlantısal saptanır (27). Hasta popülasyonumuzda 100 hastadan 54 (%54)'ü tamamen asemptomatik olup operasyon öncesi bakılan koagülasyon

testlerinde ya da başka bir sebeple alınan tetkiklere eklenen koagülasyon testlerinde bozukluk olması nedeniyle FVII eksikliği açısından değerlendirildi ve rastlantısal olarak tanı aldı. Fakat bu hastaların özgeçmişteki kanama durumu derinleştirildiğinde %30'unun daha önceden bir veya birden fazla kanama epizodu yaşamış olması dikkat çekiciydi. Bu kanama epizodlarının %72,2'si hafif kanama şiddet skoruna, %27,8'i ise orta kanama şiddet skoruna sahipti. Bu bireyler yaşadıkları kanama epizodları nedeniyle hiç hastaneye başvurmamış koagülasyon bozuklukları açısından değerlendirilmemişti. Tanı alma süreçleri rastlantısal olarak tetkiklerde bozukluğun saptanması ile gerçekleşti. Bu durum FVII eksikliğinde prevelansın aslında daha fazla oldugunu, keşfedilmeyi bekleyen vakaların var olduğunu düşündüren önemli bir bulgudur. Koagülasyon tetkiklerinde bozukluk nedeniyle başvuran bir hastanın özgeçmiş kanama durumunun detaylı sorgulanmasının hastanın anamnezine ait kritik noktalardan biri olduğuna dikkat çekmektedir. Çalışma periyoduna dahil edilen yılları üç eşit zaman dilimine böldüğümüzde ve yıllara göre tanı alan hasta sayısının dağılımını incelediğimizde hastaların %63'ünün 2018-2021 yılları arasında tanı aldığını gördük. Bu veri faktör VII eksikliğine dair farkındalığımızın arttığına işaret eden önemli bir bulgudur.

Kalıtsal FVII eksikliği bulunan semptomatik hastaların kanama profili hem bölge hem de kanama şiddeti açısından son derece heterojendir (41). Hemostazın daha çok ekstrinsik yola bağlı olduğu dokular beyin, uterus, plasenta gibi TF açısından olanlardır.Ayrıca TF bakımından zengin subendotelyumun kan akışına maruz kalması üzerine, Faktör VII TF'ye bağlanır ve bu, koagülasyon kaskadının ana basamaklarından biridir (68). Bu sebeple TF açısından zengin dokulardan birinin FVII eksikliğinden muzdarip bir bireyde ana kanama bölgelerinden olması beklenir. Literatürdeki yayınlar FVII eksikliğinden muzdarip kadın hastalarda şiddetli menstrual kanamanın sıklığı konusuna değinmiştir ve bu sonuç endometriumun TF açısından zengin bir organ olmasına bağlanmıştır (69). Napolitano ve arkadaşları kalıtsal FVII eksikliği olan hastaların iki uluslararası çalışmaya (IRFSG7 ve STER) dahil olan kadın hastalarda menorajinin en sık görülen kanama tipi (hastaların %46,4'ü) olduğunu, ayrıca vakaların %12'sinde başvuru semptomu oldugunu belirtmiştir (70). Qu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da üreme çağında olan 88 kadın hasta değerlendirilmiş ve menoraji prevelansı % 44,3 olarak bildirilmiştir (63). Veri tabanımızda üreme çağındaki 17 kadın hastada menoraji sıklığı % 52,9 ile literatürdeki çıkarımları destekler nitelikte bulundu. Ayrıca yine literatürdekine benzer şekilde bu yaş grubundaki kadın hastalarda en sık hastaneye başvuru sebebi %35,2 ile şiddetli menstrual kanamaydı. Üreme çağındaki kadın hastalarda şiddetli menstrual kanama nedeniyle başvuru sıklığının yüksek olmasının şiddetli menstrual kanamanın sağlık ile ilişkili hayat kalitesi ölçeklerinde düşük skor ile ilişkili olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz (71).

Kalıtsal koagülasyon bozukluklarında kanama belirtilerinin ciddiyeti genellikle faktör seviyesindeki düşüklükle koreledir. Faktör VII eksikliğinde hemofili hastalarından farklı olarak klinik kanama şiddeti ile FVII düzeyleri arasında zayıf bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (7, 38). Bu nedenle literatürdeki FVII eksikliğine yönelik çalışmalarda kanamayı predikte eden faktörleri ortaya koymak ve kanama riskinin arttığı bir eşik değer ortaya koymak ana amaçlardan birini oluşturmaktadır. Bir çalışmada kanama sıklığı ve şiddeti için FVII < %10 artan risk ile ilişkili bulunmuş ve FVII<%10 ciddi eksiklik olarak tanımlanmıştır (2). Başka bir çalışmada ise şiddetli kanama ve agır kanama epizodunu öngörmek için eşik değer %8 olarak bildirilmiştir (5). Öte yandan FVII düzeyleri %5'in üzerinde olan hastaların kişisel ciddi kanama semptomları olduğu öyküsü de literatürde yerini almıştır (72). Hemofili A ve B'de plazma Faktör VIII veya IX seviyeleri ile elde edilen güvenilir bir ciddiyet sınıflandırması vardır (73). Hastaların FVII düzeyi ile kanama semptomlarının şiddetine baktığımızda faktör VII eksikliğinin derecesi ile kanama semptomlarının şiddeti arasında korelasyon yoktur (38, 74). Bu nedenle FVII eksikliğinde Hemofili A ve B de oldugu gibi güvenilir bir ciddiyet sınıflaması yapılamamıştır. Çalışmamızda FVII düzeyi %30'un üzerinde olduğunda klinik belirtilerin nadiren ortaya çıktığı bilgisini göz önüne alarak FVII %30-%50 hafif eksiklik, % 5-30 orta eksiklik, <%5 ağır eksiklik olarak tanımladık (5). Hasta popülasyonumuzda %5'in altında faktör düzeyine sahip tek bir hasta mevcuttu ve bu hasta mukozal kanama şikayetleri ile prezente oldu, öte yandan agır kanama şiddet sınıflaması sergileyen hastaların Faktör düzeylerinin %5-30 aralığındaydı. Hasta popülasyonumuzda hastaların FVII düzeyleri ile kanama şiddet sınıflamalarını incelediğimizde; ağır, orta ve hafif kanama şiddetine sahip gruplar ile FVII seviyeleri arasında bir korelasyon bulunmadığını gördük. Ortaya koyduğumuz klinik fenotip heterojenite açısından literatürü destekler nitelikteydi. Çalışmamızda FVII eksikliğinin şiddetine göre hastaların dağılımının dengesizliği ve ağır faktör eksikliği grubunda sadece bir hasta olması nedeniyle kanamayı ön gören bir faktör düzeyi belirleyemedik. Kanamayı predikte eden faktörlerin belirlenmesi için geniş hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Faktör VII eksikliğinde hastaların bir kısmı rastlantısal, operasyon öncesi ya da başka bir şikayet nedeniyle gerçekleştirilen laboratuvar çalışması sonucu saptanan INR yüksekliğinin ileri incelemesi ile tanı almaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz bir diğer sonuç FVII seviyesi ile INR değeri arasındaki korelasyondu. Fakat hastaların INR ve FVII düzeyleri kanama şiddeti ile körele değildi. Bu veri FVII düzeyini predikte etmeye yönelik yapılacak çalışmalara yol gösterecek niteliktedir.

Çalışmamız 100 hastanın %19'unda ailede FVII eksikliği tanısı almış en az bir bireyin varlığını gösterdi. Asemptomatik bir hasta ikiz kardeşinde olan FVII eksikliği nedeniyle değerlendirildi ve FVII eksikliği tanısı aldı. Daha sonra yapılan değerlendirmede annede de FVII eksikliği olduğu ve annenin de asemptomatik olduğu saptandı. Ayrıca bir hastanın da baba ve dayısında FVII eksikliği mevcut olup bu hasta polikliniğimize uzamış kanama nedeniyle başvurdu ve FVII eksikliği tanısı aldı. Daha sonra yapılan değerlendirmede annenin de asemptomatik faktör VII eksikliğine sahip olduğu görüldü. Bu özellikli vakalar FVII eksikliğinde aile öyküsünün önemine dikkat çekmektedir. Ailede FVII eksikliği öyküsü olması durumunda asemptomatik bireyde yapılan tarama klinisyeni tanıya götürebilir. Faktör VII eksikliği olan bir hastanın anne, baba ve kardeşlerinin uzamış kanama açısından sorgulanması ve asemptomatik de olsa faktör düzeylerinin çalışılmasının önemini göstermektedir. Çalışmamızın retrospektif doğası gereği aile öyküsü sistem bilgilerinden sorgulanmış olup sonuçlar FVII eksikliğinde aile öyküsünü daha net ve ayrıntılı olarak ortaya koyan prospektif çalışmalara ihtiyacı ortaya koymaktadır.

Aşırı kanama, cerrahi müdahalelerin önemli bir komplikasyonunu temsil eder ve kontrolü özellikle konjenital kanama bozukluğu olan hastalarda önemlidir. Konjenital kanama bozukluklarında kanama fenotiplerindeki farklılıklar eksik faktör seviyelerindeki farklılıklar ile açıklanmaktadır. Fakat Faktör VII eksikliğinde en önemli özellik kanamanın neredeyse öngörülemez olmasıdır. Çok düşük faktör seviyeleri kanamayı ön görmede başarısız olabilir (48). Traneksemik asit, Taze Donmuş Plazma (TDP), Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC), Plazma Kaynaklı FVII ve Rekombinant FVII (rFVIIa) replasman tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır (27). Mevcut veriler rFVIIa'nın hastalar için güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir (46). Yaygın kullanımına rağmen dozu ve rejimi ile ilgili literatürdeki bilgiler oldukça azdır (60, 75). Merkezimizde cerrahi öncesi yaklaşım hastanın FVII düzeyi, kanama semptomlarının varlığı ve cerrahi müdahalenin tipi göz önüne alınarak hasta özelinde değerlendirilmektedir. Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın 42'sine uygulanan toplam 48 cerrahi prosedür değerlendirildiğinde 48 prosedürün 30 (%62,5)'unda cerrahi öncesi profilaksi uygulanmamıştır. Bunun nedeni bu olguların çoğunun hafif-orta eksiklik grubunda olması ve asemptomatik birey sıklığının fazla olmasıydı. Cerrahi öncesi profilaksi uygulanan 18 cerrahi epizoddan 3 (%6,7)'ünde kanama komplikasyonu yaşandı. Profilaksisiz gerçekleştirilen cerrahi prosedürlerde de kanama sıklığı benzerdi, 30 cerrahi prosedüründen sadece 3 (%10)'ünde kanama oldu. Literatürde faktör VII eksikliğinde cerrahi öncesi yaklaşım konusuna değinen çalışmalar ya küçük hasta gruplarında yapılmış ya da olgu sunumları şeklinde olup, çalışmalardan elde edilen veriler oldukça kısıtlıdır (76-79). Bu çalışmanın yazım aşamasında Faktör VII eksikliğinde cerrahi prosedürlerin yönetimi, profilaksi uygulamaları ve

cerrahi kanama epizodlarına yaklaşım konusunda literatürdeki eksik fark edilmiş olup bu konulara değinen prospektif bir çalışma tarafımızca planlanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları açısından yapılan değerlendirmede en önemli eksiğimiz aile öyküsüne değinmemize ragmen genetik çalışma ve mutasyon analizine dair veriler elde edememiş olmamızdı. Hastaların ve aile üyelerinin mutasyonel olarak taranması, çalışma grubundaki benzer mutasyonun asemptomatik taşıyıcılarının belirlenmesine yardımcı olabilirdi. Özellikle FVII<%5 ağır eksiklik grubunda olan hasta sayımızın azlığı klinik heterojenite ve cerrahi uygulamalar hususunda sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Fakat çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler orta ve hafif eksiklik grubundaki hastaların yönetimi, klinik fenotipi ve mevcut durumu hakkında yararlı bilgiler sağlayarak gelecekte FVII eksikliği hakkında daha fazla araştırma yapılmasını teşvik edebilir niteliktedir.

Sonuç olarak çalışmamız Faktör VII eksikliğinde sadece pediatrik popülasyonu içeren Türkiye ve dünyadaki en geniş vaka sayılı çalışmalardan biridir. Geniş hasta sayısı sayısı ile ortaya koyduğu etkin veriler sayesinde faktör VII eksikliğinde hastaların izlem tedavi ve profilaksi planlarına yönelik prospektif çalışmalara öncülük edecektir.

8. SONUÇLAR

Faktör VII eksikliği, nadir görülen otozomal resesif kanama bozuklukları arasında en yaygın görülendir. Asemptomatik bireylerin varlığı ve rastlantısal, operasyon öncesi ya da başka bir şikayet nedeniyle geçekleştirilen laboratuvar çalışmalarında saptanan izole INR yüksekliği nedeniyle tanı alan bireylerin sıklığı nedeniyle gerçek prevelansı bilinmemektedir.

Koagülasyon parametrelerinde bozukluk nedeniyle başvuran bir hastada ayrıntılı olarak kanama öyküsünün sorgulanması anamnezin kilit noktalarından birini oluşturmaktadır. Böylece hafif klinik kanama şiddetinde kanamalar yaşamış olan ama bu sebeple herhangi bir sağlık kurumu başvurusu olmayan hastalar tespit edilebilir.

Çalışmamızda ortaya koyduğumuz aile özellikleri Faktör VII eksikliği tanısı konulduğunda anne, baba ve kardeşten asemptomatik de olsalar faktör düzeyi göndermenin önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca geniş vaka serilerinde ailesel mutasyon analizine yoğunlaşacak çalışmalar klinik yönetime katkı sağlayacak önemli bulgular ortaya koyacaktır.

Faktör VII eksikliğinde hastanın klinik kanama şiddeti ve kanama varlığı ile faktör düzeyi arasındaki korelasyon eksikliği dikkat çekicidir. Bu nedenle kanamayı predikte eden faktörler net olarak ortaya konamamaktadır.

Faktör VII eksikliği olan bir hastanın yönetimi hususunda klinisyenleri en çok zorlayan öğe kanamanın ön görülememesi ve bu nedenle cerrahi müdahalelerin yönetimi hususunda bir kılavuzun bulunmamasıdır. Bu konuda ülke içi ve uluslararası prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç aşikardır.

9. KAYNAKLAR

1. Robinson KS. An overview of inherited factor VII deficiency. Transfusion and Apheresis Science. 2019;58(5):569-71.
2. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni S, Halimeh S, Faeser B, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012;10(4):615-21.
3. Perry DJ. Factor VII deficiency. British journal of haematology. 2002;118(3):689-700.
4. Siboni S, Biguzzi E, Mistretta C, Garagiola I, Peyvandi F. Long-term prophylaxis in severe factor VII deficiency. Haemophilia. 2015;21(6):812-9.
5. Giansily-Blaizot M, Verdier R, Biron-Adréani C, Schved J-F, Bertrand M, Borg J, et al. Analysis of biological phenotypes from 42 patients with inherited factor VII deficiency: can biological tests predict the bleeding risk? haematologica. 2004;89(6):704-9.
6. Mariani G, Dolce A, Batorova A, Auerswald G, Schved J, Siragusa S, 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(3):340-6.
7. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, et al. Coagulation Factor Activity Level and Clinical Bleeding Severity in Rare Bleeding Disorders: Results From the European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD). Blood. 2011;118(21):3312.
8. Achneck HE, Sileshi B, Parikh A, Milano CA, Welsby IJ, Lawson JH. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient: from vascular endothelium to circulatory assist device surface. Circulation. 2010;122(20):2068-77.
9. Adams RL, Bird RJ. coagulation cascade and therapeutics update: relevance to nephrology. Part 1: overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. Nephrology. 2009;14(5):462-70.
10. Periayah MH, Halim AS, Saad AZM. Mechanism action of platelets and crucial blood coagulation pathways in hemostasis. International journal of hematology-oncology and stem cell research. 2017;11(4):319.
11. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian journal of anaesthesia. 2014;58(5):515.

12. Sarangi SN, Acharya SS. Disorders of coagulation. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology: Elsevier; 2022. p. 287-340.

13. Gil MR. Overview of the coagulation system. Transfusion Medicine and Hemostasis: Elsevier; 2019. p. 559-64.

14. Heemskerk JW, Bevers EM, Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. Thrombosis and haemostasis. 2002;88(08):186-93.

15. Macfarlane R. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. Nature. 1964;202(4931):498-9.

16. Phase A. The new coagulation cascade and its possible influence on the delicate balance between thrombosis and hemorrhage. Rev Esp Cardiol. 2007;60(12):1217-9.

17. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias—from royal genes to gene therapy. New England Journal of Medicine. 2001;344(23):1773-9.

18. Mannucci PM. Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2003;1(7):1349-55.

19. Doherty TM, Kelley A. Bleeding disorders. 2019.

20. Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL. Acquired von Willebrand's syndrome: a single institution experience. American journal of hematology. 2003;72(4):243-7.

21. De Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M, editors. Congenital fibrinogen disorders: an update. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2013: Thieme Medical Publishers.

22. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Mannucci PM, editors. Introduction: rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis, and management. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2009: © Thieme Medical Publishers.

23. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. Blood. 2004;104(5):1243-52.

24. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Favaloro EJ. Inherited disorders of blood coagulation. Annals of medicine. 2012;44(5):405-18.

25. Menegatti M, Karimi M, Garagiola I, Mannucci P, Peyvandi F. A rare inherited coagulation disorder: combined homozygous factor VII and factor X deficiency. American journal of hematology. 2004;77(1):90-1.

26. Monroe D, Key N. The tissue factor–factor VIIa complex: procoagulant activity, regulation, and multitasking. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2007;5(6):1097-105.

27. Sevenet P-O, Kaczor DA, Depasse F. Factor VII deficiency: from basics to clinical laboratory diagnosis and patient management. Clinical and applied thrombosis/hemostasis. 2017;23(7):703-10.

28. Butenas S, van't Veer C, Mann KG. "Normal" Thrombin Generation: Presented in part at the XVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 6-12, 1997, Florence, Italy (abstr PS-1653), at the 15th International Congress on Thrombosis, October 16-21, 1998, Antalya, Turkey (abstr 234), and at the 40th Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 4-8, 1998, Miami Beach, FL (abstr 151). Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 1999;94(7):2169-78.

29. Alexander B, Goldstein R, Landwehr G, Cook C, Addelson E, Wilson C. Congenital SPCA deficiency: a hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions. The Journal of Clinical Investigation. 1951;30(6):596-608.

30. 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. Thrombosis and haemostasis. 2005;94(09):493-7.

31. McVey JH, Boswell E, Mumford AD, Kemball-Cook G, Tuddenham EG. Factor VII deficiency and the FVII mutation database. Human mutation. 2001;17(1):3-17.

32. O'Hara PJ, Grant FJ, Haldeman BA, Gray CL, Insley MY, Hagen FS, et al. Nucleotide sequence of the gene coding for human factor VII, a vitamin K-dependent protein participating in blood coagulation. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1987;84(15):5158-62.

33. Wulff K, Herrmann FH. Twenty two novel mutations of the factor VII gene in factor VII deficiency. Human Mutation. 2000;15(6):489-96.

34. Herrmann F, Wulff K, Auerswald G, Schulman S, Astermark J, Batorova A, 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(1):267-80.

35. Meaudre E, Kenane N, Kaiser E, Gaillard P, Saillol A, Cantais E, et al., editors. Isolated acquired factor VII deficiency in patient with severe head trauma: use of factor VII (factor VII-LFB. Annales Francaises D'anesthesie et de Reanimation; 2005.

36. Batsuli G, Meeks SL. Factor VII Deficiency. Transfusion Medicine and Hemostasis: Elsevier; 2019. p. 695-7.

37. Di Minno MND, Dolce A, Mariani G, Group SS. Bleeding symptoms at disease presentation and prediction of ensuing bleeding in inherited FVII deficiency. Thrombosis and haemostasis. 2013;109(06):1051-9.

38. Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, Batorova A, Etro D, Peyvandi F, et al. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. Thrombosis and haemostasis. 2005;93(03):481-7.

39. Acharya SS. Rare bleeding disorders in children: identification and primary care management. Pediatrics. 2013;132(5):882-92.

40. Mariani G, Bernardi F, editors. Factor VII deficiency. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2009: © Thieme Medical Publishers.

41. Lapecorella M, Mariani G, Deficiency IRoCFV. Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. Haemophilia. 2008;14(6):1170-5.

42. Di Paola J, Nugent D, Young G. Current therapy for rare factor deficiencies. Haemophilia. 2001;7:16-22.

43. Napolitano M, Mariani G, Lapecorella M. Hereditary combined deficiency of the vitamin K-dependent clotting factors. Orphanet journal of rare diseases. 2010;5(1):1-8.

44. Lee C, Kessler C, Varon D, Martinowitz U, Heim M, INGERSLEV J, et al. Clinical picture and treatment strategies in factor VII deficiency. Haemophilia: State of the Art. 1998;4(4):689-96.

45. Mariani G, Herrmann F, Schulman S, Batorova A, Wulff K, Etro D, et al. Thrombosis in inherited factor VII deficiency. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2003;1(10):2153-8.

46. Hunault M, Bauer KA, editors. Recombinant factor VIIa for the treatment of congenital factor VII deficiency. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2000: Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ….

47. Mariani G, Napolitano M, Dolce A, Garrido RP, Batorova A, Karimi M, et al. Replacement therapy for bleeding episodes in factor VII deficiency. Thrombosis and haemostasis. 2013;109(02):238-47.

48. Mariani G, Dolce A, Batorova A, Auerswald G, Schved JF, Siragusa S, et al. Recombinant, activated factor VII for surgery in factor VII deficiency: a prospective evaluation–the surgical STER. British journal of haematology. 2011;152(3):340-6.

49. Recht M, Holve S, Stuart R, Hu D, Moul S, editors. Prophylaxis of bleeding using recombinant factor VIIa in an infant with severe, congenital factor VII deficiency.

PEDIATRIC RESEARCH; 2002: INT PEDIATRIC RESEARCH FOUNDATION, INC 351 WEST CAMDEN ST, BALTIMORE, MD ….

50. Todd T, Perry D. A review of long-term prophylaxis in the rare inherited coagulation factor deficiencies. Haemophilia. 2010;16(4):569-83.

51. Berrettini M, Mariani G, Schiavoni M, Rocino A, Di Paolantonio T, Longo G, et al. Pharmacokinetic evaluation of recombinant, activated factor VII in patients with inherited factor VII deficiency. haematologica. 2001;86(6):640-5.

52. Napolitano M, Giansily-Blaizot M, Dolce A, Schved JF, Auerswald G, Ingerslev J, et al. Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: indications, efficacy and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER). haematologica. 2013;98(4):538.

53. Chuansumrit A, Visanuyothin N, Puapunwattana S, Chaivisuth A, Rasmidat P, Charoenkwan P, et al. Outcome of intracranial hemorrhage in infants with congenital factor VII deficiency. Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet Thangphaet. 2002;85:S1059-64.

54. Kankirawatana S, Mahasandana C, Veerakul G, Seeloem J, Suwantol L, Tanpaichitr V, et al. Successful prophylaxis of intracranial hemorrhage in infants with severe congenital factor VII deficiency. Southeast Asian journal of tropical medicine and public health. 2000;31(4):795-800.

55. Cohen LJ, McWilliams NB, Neuberg R, Zinkham W, Bauer K, John Gribble T, et al. Prophylaxis and therapy with factor VII concentrate (human) immuno, vapor heated in patients with congenital factor VII deficiency: a summary of case reports. American journal of hematology. 1995;50(4):269-76.

56. Hennewig U, Eisert S, Wulff K, Herrmann F, Schneider D, Göbel U. LONG-TERM FVII SUBSTITUTION IN A PRETERM INFANT WITH SEVERE GASTROINTESTINAL BLEEDING AND FVII DEFICIENCY DUE TO A HOMOZYGOUS DONOR SPLICE MUTATION IVS4+ 1G→ A. Pediatric hematology and oncology. 2006;23(2):129-33.

57. Giansily-Blaizot M, Aguilar-Martinez P, Briquel M-E, d'Oiron R, De Maistre E, Epelbaum S, et al. Two novel cases of cerebral haemorrhages at the neonatal period associated with inherited factor VII deficiency, one of them revealing a new nonsense mutation (Ser52Stop). Blood coagulation & fibrinolysis. 2003;14(2):217-20.

58. Demirci U, Gülsaran SK, Baş V, Ümit EG, Kırkızlar HO, Demir AM. Management of Patients with Factor VII Deficiency in Surgery: Single Center Experience. 2021.

59. Mariani G, Konkle B, Ingerslev J. Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII–a critical appraisal. Haemophilia. 2006;12(1):19-27.

60. Tran H, Tjønnfjord G, Paus A, Holme P. rFVIIa administered by continuous infusion during surgery in patients with severe congenital FVII deficiency. Haemophilia. 2011;17(5):764-70.

61. Alam MM, Moiz B, Rehman KA, Jethwani P, Fadoo Z. Congenital factor VII deficiency in children at tertiary health care facility in Pakistan. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2015;21(7):639-44.

62. Hemophilia WFo. Report of the annual global survey 2016. World Federeation of Haemophilia; 2017.

63. Qu C, Liu W, Chen L, Zhang L, Xue F, Yang R. Factor VII deficiency in China: Phenotype, genotype and current status of management. British Journal of Haematology. 2022.

64. Akdeniz A, Ünüvar A, Ar MC, Pekpak E, Akyay A, Mehtap Ö, et al. Results of multicenter registry for patients with inherited factor VII deficiency in Turkey. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2022;82(1):28-36.

65. Salcioglu Z, Akcay A, Sen HS, Aydogan G, Akici F, Tugcu D, et al. Factor VII deficiency: a single-center experience. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2012;18(6):588-93.

66. Mariani G, Dolce A, Marchetti G, Bernardi F. Clinical picture and management of congenital factor VII deficiency. Haemophilia. 2004;10:180-3.

67. Khudhair AA, Salih AA-M, Kadhum AJ. Congenital factor VII deficiency in Iraqi children (single centre experience). Pakistan Journal of Medical Sciences. 2020;36(2):177.

68. D'Alessandro E, Posma J, Spronk H, Ten Cate H. Tissue factor (: Factor VIIa) in the heart and vasculature: More than an envelope. Thrombosis research. 2018;168:130-7.

69. Swaminathan N, Sharathkumar A, Dowlut-McElroy T. Reproductive tract bleeding in adolescent and young adult females with inherited bleeding disorders: An underappreciated problem. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology. 2022.

70. Napolitano M, Di Minno MND, Batorova A, Dolce A, Giansily-Blaizot M, Ingerslev J, et al. Women with congenital factor VII deficiency: clinical phenotype and treatment options from two international studies. Haemophilia. 2016;22(5):752-9.

71. Rae C, Furlong W, Horsman J, Pullenayegum E, Demers C, St-Louis J, et al. Bleeding disorders, menorrhagia and iron deficiency: impacts on health-related quality of life. Haemophilia. 2013;19(3):385-91.

72. Blaizot MG, Biron-Andreani C, Aguilar-Martinez P, De Moeloose P, Briquel ME, Goudemand J, et al. Inherited factor VII deficiency and surgery: clinical data are the best criteria to predict the risk of bleeding. British journal of haematology. 2002;117(1):172-5.

73. Erik B, Kathelijn F, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, et al. Haemophilia (Primer). Nature Reviews: Disease Primers. 2021;7(1).

74. Tripathi P, Mishra P, Ranjan R, Tyagi S, Seth T, Saxena R. Factor VII deficiency–an enigma; clinicohematological profile in 12 cases. Hematology. 2019;24(1):97-102.

75. Wiszniewski A, Szczepanik A, Misiak A, Bykowska K, Szopinski P. Prevention of bleeding and hemorrhagic complications in surgical patients with inherited factor VII deficiency. Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2015;26(3):324-30.

76. Szczepanik A, Wiszniewski A, Oses-Szczepanik AM, Dąbrowski W, Pielaciński K, Misiak A. Surgery in patients with congenital factor VII deficiency-a single center study. Polish Journal of Surgery. 2018;90(5):1-5.

77. Kim S-H, Park YS, Kwon K-H, Lee JH, Kim KC, Yoo MC. Surgery in patients with congenital factor VII deficiency: a single center experience. The Korean Journal of Hematology. 2012;47(4):281-5.

78. Khazi FM, Siddiqi NR, Karaly YM, Al-Zamkan B, Safadi FD, Al-Jassim O. Factor VII deficiency: do all need replacement for cardiac surgery? Asian Cardiovascular and Thoracic Annals. 2019;27(1):42-4.

79. Woehrle D, Martinez M, Bolliger D. Hereditary heterozygous factor VII deficiency in patients undergoing surgery: clinical relevance. Der Anaesthesist. 2016;65:746-54.