

GEBELİKTE FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ

Aslıhan YAZICIOĞLU, Mert TURGAL, Gökhan BOYRAZ, Öge Senem YÜCEL,
Atakan TANAÇAN, Özgür ÖZYÜNCÜ, Sinan BEKSAC

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Faktör VII eksikliği otozomal resesif geçiş gösteren bir klinik tablodur. Kalıtsal koagülasyon bozuklukları nadir görülse de, Faktör VII eksikliği bu grup içinde en sık görülenidir. Literatürde, gebelikte Faktör VII eksikliğinin erken gebelik kayıpları ve plasenta dekolmanı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Laboratuvar tanısındaki kolaylık, takip ve tedavi protokollerinin belirlenmiş olması nedeniyle, kanama diyatezi olan gebelerde Faktör VII eksikliği akılda bulundurulmalıdır.

Bu yazıda, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda takip edilen, 29 haftalık gebe iken vajinal kanama ile başvurup, plasenta dekolmanı ön tanısı ile acil şartlarda sezaryen doğum uygulanan bir gebe sunuldu. Faktör VII eksikliği olan gebelerin takip ve tedavi yöntemleri tartışıldı.

Anahtar kelimeler: faktör VII eksikliği, gebelik, gebelik kaybı, plasenta dekolmanı, replasman tedavisi

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Cilt: 10, Sayı: 2, Sayfa: 114- 7

FACTOR VII DEFICIENCY DURING PREGNANCY

SUMMARY

Factor VII deficiency is a genetic disorder of coagulation and inherited as autosomal recessive. Although inherited disorders of coagulation are rare, Factor VII deficiency is the most common among them. Recurrent spontaneous abortions and placental abruptions have been reported in the pregnant women with Factor VII deficiency.

Due to ease of laboratory diagnosis, the clarity of the management and the treatment protocols, Factor VII deficiency should be kept in mind in patients with bleeding diathesis.

In this report, we described a pregnant patient at her 29th weeks of gestation presenting with complaint of vaginal bleeding, thereafter performance of an emergency cesarian section due to placental abruption. The management and the treatment of these patients were discussed.

Key words: factor VII deficiency, placental abruption, pregnancy, pregnancy loss, replacement therapy

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Vol: 10, Issue: 2, Pages: 114- 7

GİRİŞ

İlk kez 1951'de tanımlanan, Alexander hastalığı olarak da bilinen Faktör VII (FVII) eksikliği otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır⁽¹⁾. Bu hastalık, 13. kromozomun uzun kolunda bulunan FVII geninde meydana gelen geniş spektrumdaki mutasyonlar ile karakterizedir⁽²⁾. Nadir görülen kalıtsal koagülasyon bozuklukları içinde en sık karşılaşılan tablo olup, 1/500.000 sıklık ile izlenmekle birlikte genel popülasyondaki prevalansının asemptomatik bireyler nedeniyle daha sık olduğu düşünülmektedir⁽³⁾. Hastalığın kliniği oldukça heterojendir, hayatı tehdit eden ve sakatlığa yol açan şiddetli kanamalardan (serebral, gastrointestinal ve artiküler) minör kanamalara kadar değişkendir⁽³⁾. Fertil gruptaki kadın hastalarda sıklıkla menoraji ile semptomatik olmaktadır. Bununla beraber, genotip-fenotip ilişkisi ile ilgili çalışmalar, bazı modifiye edici bileşenlerin FVII eksikliğinin ekspresyonunda farklılıklara neden olduğunu göstermiştir. Bu ilişki aynı FVII mutasyonunu taşıyan hastalarda, diskordan klinik fenotiplerin oluştuğunu ortaya çıkarır⁽²⁾. Şaşırtıcı olarak, FVII eksikliği olan hastaların %3-4'ünde trombotik ataklar da görülmektedir⁽⁴⁾.

FVII eksikliğinin laboratuvar tanısı basittir; uzamış protrombin zamanı (PTZ), normal aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve plazma Faktör VII düzeyine göre uzamış internasyonel normalize ratio (INR) tespit edilir. FVII düzeyi 10 IU/dL altında olduğunda kanama diyatezi klinik olarak ortaya çıkmaktadır⁽³⁾. Cerrahi planı olan ve semptomatik olgularda klinikte kullanımı uygulamaya girmiş pek çok FVII türevi ve taze donmuş plazma seçenekleri mevcuttur.

OLGU

15 yaşında izole FVII eksikliği tanısı almış, 27 yaşındaki G7A5P1Y1 olan 15 haftalık gebe, takip için Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvurdu. Gebenin anamnezinden, daha önce sadece 1 doğum yaptığı ve 5 tane gebelik kaybı olduğu öğrenildi. Hastanın tekrarlayan gebelik kayıplarından 4'ünün 10 hafta ve altında, 1'inin ise gebeliğin 16. haftasında meydana geldiği ve bu gebelik kayıplarında kliniğe aşırı

kanamanın eşlik ettiği öğrenildi. Gebenin özgeçmişinde; uzun süreli adet görme, sık tekrarlayan dişeti ve burun kanamaları dışında yakınması yoktu. Soygeçmişinde; kız kardeşinde de FVII eksikliği bulunduğu saptandı. Hastanın yaşayan çocuğunun gebeliğin 38. Haftasında sezaryen ile doğurtulduğu, doğum eylemi sırasında ve postpartum dönemde yapılan taze donmuş plazma replasmanları ile kanama kontrolü sağlandığı öğrenildi. Yapılan dosya incelemesinde postpartum 15. günde akciğer ödemi geliştiği ve postpartum kardiyomiyopati tanısı konulduğu öğrenildi. Bu durumun yapılan fazla miktardaki taze donmuş plazma replasmanları sonucu geliştiği düşünülmüş.

Hastanın yapılan rutin gebelik izleminde; İkinci trimester serum biyokimyasal taramasının, sonografik anomali taramasının ve 26. haftada yapılan 50 g oral glukoz yükleme test sonucunun normal olduğu gözlemlendi. Gebeliğin 24. haftasında bakılan FVII düzeyi % 46 (70-130), INR 1.90 (0.86-1.20), aPTT 28.3 (27.9-38.1) ve PTZ 16 sn (10-14sn) olarak tespit edildi.

Hematoloji ünitesine konsülte edilen hasta için semptomatik hale gelmesi halinde replasman tedavisi uygulanması önerildi. Yapılan kardiyolojik değerlendirmede ise ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonunun %54 olduğu, sol ventrikül fonksiyonunun azaldığı, eser mitral ve triküspit kapak yetmezliği olduğu tespit edildi. Gebenin kardiyak dekompanzasyon açısından yakın takip edilmesi önerildi.

Hasta 29. gebelik haftasında ani başlayan karın ağrısı, yoğun vajinal kanama şikayeti ile doğum salonuna kabul edildi. Yapılan ultrasonografide gebelik haftası ile uyumlu kardiyak aktivitesi olan makat prezentasyonda fetus izlendi. Plasenta heterojen görünümdeydi. Fetal kardiyotokografide sık aralıklı kontraksiyonlar ile beraber bradikardik ve güven vermeyen fetal kardiyak aktivite paterni izlendi. Yoğun vajinal kanamaya eşlik eden karın ağrısı olması ve fetal bradikardi nedeniyle klinik olarak plasenta dekolmanı düşünüldü. Acil sezaryene alınan gebe 1020 g ağırlığında, 1. ve 5. dakika Apgar skoru 5 ve 6 olan erkek bebek doğurdu. Yapılan incelemede plasenta dekolmanı olduğu intraoperatif olarak da doğrulandı. Sezaryen sırasında ölçülebilen 900 cc kanama meydana geldi ve yaklaşık 1000 cc kristaloid ve kolloid solüsyonlar ile replase edildi. Annenin Faktör VII düzeyi %35 (70-130), INR 5.88 (0.86-1.20), aPTT 48.5 (27.9-38.1), PTZ 22sn (10-14 sn) ve hemoglobin değeri 8.1g/dL olarak ölçüldü. Yenidoğan, prematürite

nedeni ile Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlendi. Postoperatif dönemde 8 ünite taze donmuş plazma ve hemoglobin düşüklüğü nedeni ile 2 ü eritrosit süspansiyonu verildi. Kanaması normal seyreden hastada kardiyak problem gelişmedi. Postoperatif 4. günde taburcu edildi.

TARTIŞMA

Konjenital FVII eksikliği genel popülasyonda 1/500.000 sıklıkta izlenen ve değişken penetrans gösteren otozomal resesif bir hastalıktır⁽¹⁾. FVII, doku faktörü ile birlikte, ekstrinsek yolakta bulunan FX'un hidrolizini hızlandırmaktadır. Nihai sonuç, protrombinin trombine dönüşümünü sağlayarak, pıhtı oluşumudur⁽²⁾.

Hastalık için homozigot bireylerde, Faktör VII düzeyinin 10 IU/dL'nin altında olduğu, heterozigot bireylerde ise 20-60 IU/dL aralığında olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁾. Kanama diyatezinin Faktör VII 10 IU/dL'nin altında olduğunda belirgin olduğu düşünülmektedir⁽³⁾. Aynı mutasyon için farklı fenotiplerin olması, genotip- fenotip diskordansının olması çevresel ve/veya ekstrasenik faktörlerle açıklanabilmektedir⁽²⁾. Hastalığın klinik prezentasyonu burun, diş eti kanaması ve menoraji gibi hafif kanamalardan ölümcül olabilecek santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem kanamalarına kadar değişkenlik göstermektedir⁽²⁾. Sunmuş olduğumuz olgu 15 yaşında menoraji şikayeti ile Faktör VII eksikliği tanısı almıştır.

Gebeliğin ilerleyen haftalarında, postpartum kanamaya karşı olası koruyucu mekanizma olarak pıhtılaşma faktör düzeylerinde artış olmaktadır. Literatüre baktığımızda, Faktör VII eksikliği için homozigot olgularda bu yükselmenin olmadığı, uygun replasman yapılmadığı takdirde bu hastaların intrapartum ve postpartum masif kanamayla karşılaştıkları bildirilmiştir⁽⁵⁾. Heterozigot bireylerde ise Faktör VII düzeylerinde artış olduğu ve bu hastalarda doğum sırası ve sonrasında masif kanamanın olmaması ve profilaksiye ihtiyaç duyulmamasının yükselen faktör düzeylerine bağlı olduğu bildirilmiştir⁽³⁾. Bizim olgumuzda da ilk gebeliğindeki doğumu takiben kanama olmaması yükselen faktör düzeylerine bağlı olabilir. Erken gebelik kayıplarının aşırı kanama ile seyretmesi faktör düzeylerindeki artışın ileri gebelik

haftalarında olmasına bağlanmıştır⁽³⁾. Burada sunulan olgunun da tekrarlayan erken gebelik kayıplarına aşırı kanamanın eşlik ettiği görülmüştür.

Günümüzde, Faktör VII eksikliğinin ağır formları için tedavi protokolleri belirlenmiştir. Tedavi seçenekleri arasında antifibrinolitikler, taze donmuş plazma, Faktör VII konsantreleri ve rekombinan Faktör VII yer almaktadır⁽²⁾. Ancak hafif-orta formlar için belirlenmiş kesin protokoller yoktur. Bu tür olgularda artan Faktör VII düzeyleri koruyucu olabilmekte, profilaksi her zaman gerekmemektedir⁽³⁾. Bu nedenle doğum sırası ve sonrasında verilecek replasman tedavisi hastanın kliniğine göre şekillendirilmelidir. Uygulanacak replasman tedavisinin olası yan etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Nitekim olgumuzun ilk gebeliğinde doğumu takiben yapılan taze donmuş plazma replasmanlarına ikincil postpartum kadiyomyopati gelişmiştir.

Burada sunulan olgu, plasenta dekolmanı kliniği ile acil sezaryen uygulanmış, kanama kontrolü için INR takibi eşliğinde taze donmuş plazma replasmanı yapılmış, geçirilmiş postpartum kadiyomyopatisi nedeniyle kardiyak dekompanzasyon için yakın takip edilmiştir. Bu dönemde multidisipliner yaklaşımla morbidite ve mortalitenin önüne geçilmiştir.

SONUÇ

Faktör VII eksikliği olan olgularda; profilaksi ve tedavi protokolleri bireyselleştirilmeli, obstetrik aciller göz önünde bulundurulmalı, bu tür olguların acil sezaryen ve uygun replasman tedavilerinin sağlanabileceği multidisipliner merkezlerde takibi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Alexander B, Goldstein R, Landwehr G, Cook CD. Congenital SPCA deficiency: A hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions. *J Clin Invest* 1951; 30: 596- 608.
2. Mariani G, Bernardi F. Factor VII Deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 400- 6.
3. Kulkarni AA, Lee CA, Kadir RA. Pregnancy in women with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia*. 2006 Jul; 12(4): 413- 6.

4. Kolucki FR Jr, Morris GJ, Thomas LC, Scialla S. Factor VII deficiency in pregnancy and delivery: A case report *Haemophilia*. 2011 Nov; 17(6): e1005.
5. Zaidi SM, Qureshi RN, Adil SN. Factor VII deficiency and pregnancy: A case report and review of literature. *J Pak Med Assoc*. 2010 Feb; 60(2): 136- 8.