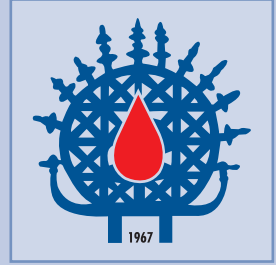


NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023

FİBRİNOJEN (FAKTÖR I) EKSİKLİĞİ

I. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





FİBRİNOJEN (FAKTÖR I) EKSİKLİĞİ

Tanım

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

Sıklık

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

Genetik/Biyoloji

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

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

Fibrinojenin trombin tarafından proteolitik olarak parçalanması sonrası fibrinopeptid A ve B'nin salınması ve polimerizasyonunu takiben solübl olmayan fibrin monomerleri oluşur. Fibrinojen trombosit membranında bulunan $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ integrin ile etkileşime girer, bu durum trombosit agregasyonu için gereklidir. Fibrinojen ayrıca faktör XIII ve



plazmin için de bir substrattır. Diğer yandan, fibrinojen düzeyi trombin üretiminden fazla olduğunda antitrombin ve antikoagülan fonksiyona sahiptir. Oluşan fibrin pıhtısının yüksek oranda trombine bağlanma potansiyeli vardır, trombin için fibrinin bu non-substrat bağlanma potansiyeli "antitrombin I" olarak tanımlanır. Antitrombin I (fibrin) trombin üretiminde önemli bir inhibitördür. Vasküler tromboz; antitrombin I'in (afibrinojenemide olduğu gibi) yokluğu, plazma ç zincir içeriği ya da bazı disfibrinojenemilerde olduğu gibi fibrinin defektif trombine bağlanması nedeniyle olabilir.

Sınıflandırma ve Klinik

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

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

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

1A. Afibrinojenemi

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



1B. Trombotik fenotiple afibrinojenemi

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

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

2. Hipofibrinojenemi

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



2D. Fibrinojen depo hastalığı ile birlikte olan hipofibrinojemi

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

3A. Disfibrinojemi

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

3B. Trombozla ilişkili disfibrinojemi

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



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

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

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

4. Hipodisfibrinojenemi

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



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

Kalıtsal fibrinojen hastalıklarının klinik bulguları Tablo 3'te özetlenmiştir.



Tablo 3. Kalıtsal fibrinojen hastalıklarının klinik bulguları [2]

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



Tanı

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

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

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

Disfibrinojenemi tanısı, fibrinojenin fonksiyonel aktivite seviyesinin azalması ile birlikte antijen seviyesinin normal olmasına dayanır. Olgularda fibrinojenin fonksiyonel aktivite seviyesinin antijen seviyesine oranı (valide olmamakla birlikte) genellikle $<0,7$ 'dir. TZ genellikle uzundur, ancak nadiren normal (Oslo I gibi) ya da kısalmış da olabilir. Heparin etkisi dışlanmalıdır, reptilaz zamanı da genellikle uzamıştır, ancak kısalmış, bazen de normal olabilir.

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

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



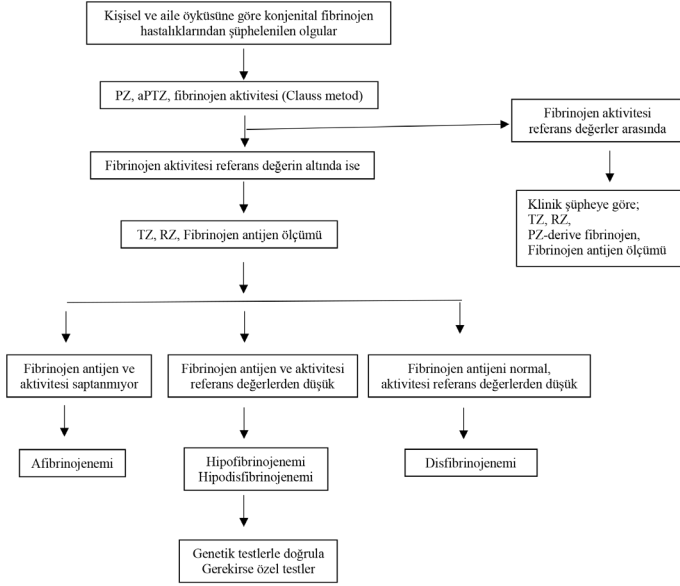
saptanması klinik fenotip hakkında bilgi verebilmektedir. Örneğin; FI Bremen'de (Aa Gly17 → Val) kanama sorunu ve yara iyileşmesinde gecikme vardır. Bazı disfibrijojenemi olguları [Aa Arg16→His (Bern IV ve Milano XI)] asemptomatiktir ya da hafif bir kanama eğilimi gösterir. FGG mutasyonu olanlar genellikle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

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



Tablo 4. Kalıtsal fibrinojen hastalıklarının laboratuvar özellikleri [2,4,6]

Test	Afibrinojenemi	Hipofibrinojenemi	Disfibrinojenemi	Hipodisfibrinojenemi
aPTZ	Uzamış	Fibrinojen seviyesine bağlı uzamış	Genellikle uzamış	Fibrinojen seviyesine bağlı uzamış
PZ	Uzamış	Fibrinojen seviyesine bağlı uzamış	Genellikle uzamış	Fibrinojen seviyesine bağlı uzamış
Fibrinojen aktivitesi	Saptanmamış	Azalmış	Azalmış	Azalmış
Fibrinojen antijeni	Saptanmamış	Azalmış	Normal	Azalmış
Aktvite/antijen	-	>0,7	<0,7	<0,7
Trombin zamanı	Uzamış	Fibrinojen seviyesine bağlı uzamış	Genellikle uzamış	Fibrinojen seviyesine bağlı uzamış
Reptilaz zamanı	Uzamış	Fibrinojen seviyesine bağlı uzamış	Genellikle uzamış	Fibrinojen seviyesine bağlı uzamış
Genetik	Homozigot/bileşik heterozigot	Heterozigot/missense mutasyon	Heterozigot missense mutasyon	Homozigot/heterozigot

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

Tedavi

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

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



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

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

Dozlama

Fibrinojen konsantrisi:

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

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

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

Şiddetli kanamada her 5 kilograma 1 ünite

Minör kanamada her 10 kilograma 1 ünite

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

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



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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

*40 kg altı çocuklarda doz ayarlaması yapılabilir

Tablo 7. Kalıtsal fibrinojen hastalıklarında tedavi [15]

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

Kaynaklar

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



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

