

## Faktör XII eksikliğinde açık kalp cerrahisi deneyimimiz: Olgu sunumu

*Our open heart surgery experience in factor XII deficiency: a case report*

Elif Coşkun, Mustafa Büyükkateş

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

### ÖZ

Faktör XII eksikliği, izole aktive kısmi tromboplastin zamanı uzaması ile karakterize olan ve klinik uygulamada beklenen kanama diyatezi yerine tromboz ve tromboemboliye yatkınlık oluşturan önemli bir hematolojik sorundur. Aortokoroner baypas greft cerrahisi planlanan 55 yaşındaki erkek hastada laboratuvar bulgusu olarak izole aktive kısmi tromboplastin zamanı yüksekliği (109.4 sn) saptandı. Faktör XII eksikliği tanısı konulan hasta kliniğimizde ameliyat edildi. Takip sırasında herhangi bir tromboembolik komplikasyon gelişmedi. Hasta ameliyat sonrası yedinci gün sorunsuz taburcu edildi. Bu yazıda çok nadir görüldüğü için bu hastalığın akılda tutulmasının önemi ve uyguladığımız tedavi stratejisi sunuldu.

**Anahtar sözcükler:** Kardiyopulmoner baypas; faktör XII eksikliği; trombofili; tromboz.

1955 yılında John Hageman isimli bir hastada ilk defa gösterilmesi nedeniyle hastanın adıyla da anılan Faktör XII (FXII)'nin eksikliği nadir gözlenen hematolojik bir durumdur. Faktör XII eksikliği pıhtılaşma testlerinde bozukluk oluşturmaya rağmen sıklıkla klinik belirti vermediği için gerçek sıklığı hakkında yeterli veri yoktur. Sıklığının milyonda bir düzeyinde olduğu tahmin edilmektedir.<sup>[1]</sup>

Faktör XII eksikliği pıhtılaşma testlerinde aktive kısmi tromboplastin zamanında (activated partial thromboplastin time; aPTT) uzamaya yol açsa da beklenen aksine klinikte kanama ile seyretmez. Tanı genellikle cerrahi işlem öncesinde yapılan rutin incelemeler sırasında uzamış aPTT'nin araştırılması ile rastlantısal olarak konur.<sup>[1]</sup>

### ABSTRACT

Factor XII deficiency is an important hematological problem which is characterized by isolated prolongation of the activated partial thromboplastin time and presents with thrombosis and thromboembolism tendency rather than expected bleeding diathesis in clinical practice. A 55-year-old male patient who was scheduled for aortic coronary bypass graft surgery had elevated activated partial thromboplastin time (109.4 sec) as a laboratory finding. The patient was diagnosed with factor XII deficiency and operated in our clinic. No thromboembolic event was seen during follow-up. The patient was discharged in the seventh postoperative day uneventfully. Herein, we highlight the importance of this disease due to its rare occurrence and present our treatment strategy applied.

**Keywords:** Cardiopulmonary bypass; factor XII deficiency; thrombophilia; thrombosis.

Majör ameliyatlar dahil olmak üzere FXII eksikliğine bağlı kanama beklenen bir tablo değildir. Ciltte morluk ve artmış burun kanaması nadir olarak bildirilmiştir. Buna karşın FXII eksikliği bulunan kişilerde artmış tromboz riski olabileceğini düşündüren veriler bulunmaktadır. Nitekim, eksikliğin ilk tanımlandığı kişi olan John Hageman pulmoner emboli sonucu ölmüştür. Faktör XII eksikliğinde artmış tromboembolik olay riski (inme, miyokard enfarktüsü (ME) ve derin ven trombozu gibi) olduğunu ileri süren yayınlar vardır. Farklı çalışmalarda FXII eksikliği bulunanlarda %1-8 oranında ciddi tromboembolik olay sıklığı bildirilmiştir.<sup>[1]</sup>

Bu yazıda nadir gözlenen pıhtılaşma bozukluğu olan FXII eksikliği bulunan bir hastada



uyguladığımız aortokoroner baypas cerrahisi deneyimimiz sunuldu.

## OLGU SUNUMU

Elli beş yaşında erkek hasta (82 kg, 166 cm, vücut yüzey alanı: 1.90 m<sup>2</sup>) sol gözünde bir ay önce başlayan görme kaybı nedeni ile göz polikliniğine başvurdu. Optik nevrit tanısı ile göz servisinde yatırılan hastaya intravenöz (i.v) steroid tedavisi başlandı. Öz geçmişinde ve soy geçmişinde herhangi bir özelliğe rastlanmayan hastada ani başlayan göğüs ağrısı olması üzerine hasta kardiyoloji bölümünce konsülte edildi. Bilinci açık, genel durumu iyi ve arteriyel kan basıncı 170/90 mmHg, nabız 95/dak olan hastanın hipertansif seyretmesi üzerine perlinganit infüzyonu başlanarak tansiyon arteriyel regüle edildi. Fizik muayenesinde herhangi bir patolojiye rastlanmayan hastanın takibinde hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyona girmesi üzerine amiodarone infüzyon başlanarak sinüs ritmi sağlandı. Elektrokardiyogramda sinüs ritmi ve sol ventrikül hipertrofisi tespit edildi. Transtorasik ekokardiyografide; ejeksiyon fraksiyonu %50, hafif azalmış sol ventrikül sistolik fonksiyonu, hafif pulmoner hipertansiyon (37 mmHg) ve hafif triküspit yetersizliği saptandı. Non-ST miyokard enfarktüsü ön tanısı ile anjiyografi yapılan hastada dört damar koroner arter hastalığı tespit edildi ve hastaya aortokoroner baypas cerrahisi planlandı. Laboratuvar bulgusu olarak izole aPTT yüksekliği (109.4 sn) saptanan hasta hematoloji bölümü ile konsülte edildi. Hastanemizde ayırıcı tanı için bakılabilen incelemeler haricinde FXI, *in vitro* kanama zamanı, ristosetin kofaktör aktivitesi çalışılmadığı ve bahsi geçen incelemelerin uzun sürede raporlanabileceği gerekçesiyle dış merkeze sevki öngörüldü. Dış merkeze koroner arter hastalığı kesin tanı ve Von Willebrand hastalığı ön tanısı ile sevk edilen hastada ileri incelemeler sonucunda FXII eksikliği saptandı. Hastamızda ve ailesinde hiç kimsede anormal kanama veya tromboz öyküsü yoktu. Faktör XII düzeyi normal referans değeri %60-130 arası<sup>[1]</sup> olması gerekirken hastamızdaki sonuç %2 bulundu. Yaklaşık bir ay sonra, ameliyat edilmek üzere kliniğimize başvuran hasta yatırılarak, yapılacak işlem hakkında bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş hasta onamı imzalatılarak ameliyata alındı. Hastada heparinizasyon öncesi aktive pıhtılaşma zamanı (APZ) değeri (Medtronics ACTII, USA) 126 sn olarak ölçüldü. Hastaya standart heparinizasyon dozunda (4 mg/kg) heparin i.v uygulandı. Heparin sonrası ölçülebilen ilk APZ değeri 999 sn idi. Aortoatriyal kanülasyonla kardiyopulmoner baypas (KPB)'a girilen hastaya dört damar baypas yapıldı. Kardiyopulmoner baypas süresi 120 dakika ve kross klemp süresi 71 dakika olan ameliyat süresince dört kez APZ ölçüldü ve hepsinde ölçülebilen APZ değerleri

999 sn olduğu için KPB süresince ek doz heparin yapılmadı. Faktör XII eksikliği olan hastalarda tromboza yatkınlık olması nedeniyle heparinin nötralizasyonunda protamin sülfat standart dozda uygulanmadı. 1/1-1/1.3 oranındaki standart doz yerine, erken greft trombozuna yol açabileceği düşünülerek heparinin nötralizasyonu için 1/0.6 oranında protamin sülfat kullanıldı. Protamin sülfat verilmesi sonrası APZ değeri 96 sn olarak bulundu. Hasta sorunsuz dekanüle edildi ve yoğun bakıma alındı. Yoğun bakım takibinde ilk 24 saatte üç ünite taze donmuş plazma (TDP) ve bir ünite eritrosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. Ameliyat sonrası dönemde düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi, ameliyat gününden itibaren enoksaparin sodyum 0.6 mL günde çift doz olacak şekilde başlandı. Hemodinamisi stabil seyreden hasta ameliyat sonrası yedinci gün sorunsuz taburcu edildi. Hasta kliniğimizde yaklaşık olarak dört yıldır sorunsuz takip edilmektedir.

## TARTIŞMA

Yaklaşık olarak 80 bin dalton moleküler ağırlığında, basit zincir glikoproteini olan FXII; ilk olarak Ratnoff ve Colopy tarafından tanımlanmıştır.<sup>[2,3]</sup> Normal aktivite düzeyi %60 ile 130 arasında değişir.<sup>[1]</sup> Faktör XII geni 5. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır. Nadiren otozomal dominant geçiş bildirilmiş olmasına rağmen FXII eksikliği temel olarak otozomal resesif kalıttır; bu nedenle cinsiyetler arasında aynı sıklıkta gözlenmesi beklenir. Edinsel eksikliğinde en sık eşlik ettiği hastalık nefrotik sendromdur.<sup>[1]</sup>

Subendotelial bazal membranın fiziksel aktivatör olduğu varsayılarak, intrinsik koagülasyon yolu, FXI substratı üzerinde, aktive olmuş serin protez aktivasyonu (FXII'nin aktifleşmesi) ile başlar.<sup>[4]</sup> Aktive FXII (FXIIa), kininlerin jenerasyonunda, kompleman kaskadı aktivasyonunda ve plazmin dönüşümünde rol alır.<sup>[5]</sup> Plazminogenden plazmin dönüşümünün fibrinolitik başlanmasındaki rolü oldukça büyüktür.<sup>[6]</sup> Bu nedenle, koagülasyon ve fibrinolitik süreçler dinamik dengede süreklilik arz ederken FXII eksikliği tromboz riskini potansiyel olarak artırmaktadır.

Faktör XII eksikliği olan hastalarda temel laboratuvar anormallik aPTT'de asemptomatik uzamadır.<sup>[7]</sup> *In vivo* antikoagülan etkinin doğru olarak yansıtılması için intrinsik koagülasyon yolunun *in vitro* testleri (ACT, aPTT gibi) FXII aktivitesi gerektirir.<sup>[8]</sup> Paralel olarak APZ bu hastalarda uzamıştır.<sup>[9]</sup> Bu durum, ciddi FXII eksikliği olan hastalarda kardiyak cerrahi sırasında heparinin etkisinin bu testlerle izlenmesinde güçlük oluşturur.<sup>[8]</sup> Uzamış aPTT ve APZ değerlerinin bu hastalarda heparin izleminde hiçbir değeri yoktur.<sup>[5]</sup> Ek riskler olmadan FXII eksikliği olan hastalarda kabul

görmüş uygun heparin tedavisi izlemi konusunda yayınlanmış yöntemler yoktur.<sup>[8,10]</sup>

Faktör XII'nin *in vivo* kan pıhtılaşmasında önemli olduğu düşünülmektedir.<sup>[11]</sup> Ancak, açık kalp cerrahisinde ekstrakorporeal dolaşımda pıhtılaşmayı tetiklediğine inanılmaktadır.<sup>[12]</sup> Cerrahi sırasında ekstrakorporeal dolaşımda oluşabilecek pıhtılaşmadan korunabilmek ve antikoagülan etki sağlayabilmek için tipik olarak 300-400 IU/kg heparin uygulaması gereklidir. Faktör XII eksikliği olan hastalarda KPB için optimal heparin dozu bilinmemektedir.<sup>[5]</sup> Hastamızda KPB öncesi ölçülen APZ değeri 126 sn idi ve standart heparin (400 IU/kg) olarak 330 mg (6.5 mL) heparin i.v uyguladık. Kardiyopulmoner baypas süresince ölçülebilen APZ değerlerinin hepsi (KPB'ye girerken, 40. dakikada, 70. dakikada ve KPB'tan ayrılmadan 25 dakika önce olmak üzere) 999 sn ölçüldüğü için KPB süresince ek doz heparin yapılmadı. Yine heparin nötralizasyonu için standart protamin sülfat (1/1-1/1.3) uygulamasından kaçınarak 1/0.6 oranında 200 mg i.v protamin sülfat uygulandı. Protamin sülfat uygulamasını takiben üç dakika sonra ölçülen APZ değeri 96 sn ölçüldü ve hastanın yoğun bakım takibinde ilk 24 saatte standart üstü kanama veya tromboembolik olay yaşanmadı. Bu tür hastalarda heparinin protamin sülfat ile standart nötralizasyon dozu olan 1/1-1/1.3 oranında protamin sülfat kullanılması durumunda, tromboza yatkınlığın daha da artabilmesi nedeniyle erken greft trombozu gelişebilmektedir. Nitekim ciddi FXII eksikliği olan ve koroner arter baypas greftleme (KABG) yapılan raporlanmış yedi hastanın<sup>[5,7,9,10,13,14]</sup> birinde ameliyat öncesi standart heparin dozundan daha fazla heparin almış ve KPB öncesi 500 UI/kg heparin ve nötralizasyonunda 4 mg/kg şeklinde protamin dozu (270 mg) uygulanmış olmasına rağmen üç koroner arter baypas greftin tümünde ameliyattan hemen sonra tromboz oluşumu gözlenmiştir.<sup>[9]</sup> Buna karşın FXII eksikliği olan bir hastada standart heparin verilerek (300 U/kg) nötralizasyonu için 3 mg/kg dozda protamin sülfat kullanılmış ancak ameliyat sonrası takipte tromboembolik olay gözlenmediği bildirilmiştir.<sup>[5]</sup> Başka bir yayında KABG uygulanan iki olguda ilk hastaya 300 mg/kg heparin ve nötralizasyonunda 250 mg protamin sülfat, ikinci hastaya ise 300 mg/kg heparin uygulanmış ancak protamin sülfat dozu belirtilmemiştir. Bu hastalarda ameliyat sonrası takipte benzer şekilde tromboembolik olay yaşanmadığı bildirilmiştir.<sup>[14]</sup>

Wallock ve ark.nın<sup>[13]</sup> sundukları yöntemde, FXII eksikliği olan hastaya TDP transfüzyonu yapılması, ekstrakorporeal dolaşıma başlanmadan önce ameliyat sırası APZ ölçümünde başarılı olduğu ileri sürülmüştür. Bu yöntemle ameliyat sonrası dönemde FXII eksikliği

olan hastalarda bozulmuş fibrinolitik sistemi etkileyerek trombotik komplikasyonların da önlenileceği tahmin edilmektedir.<sup>[13]</sup> Faktör XII eksikliği olan hastalarda rutin APZ ölçümleri ve ekstrakorporeal dolaşım ile cerrahi uygulanmasını sağlayan bu yöntemin (TDP desteği) etkili ve güvenli bir yönetim olduğu düşünülmektedir.<sup>[14]</sup> Biz KPB süresince hastamıza TDP transfüzyonu yapmadık.

Bu hastaların yönetiminde bir başka tartışmalı konu ameliyat sonrası takipte hasta yönetimidir. Büyük olasılıkla paradoksal olarak protrombotik eğilimler ameliyat sonrası süreçte bozulmuş fibrinoliz ile ilişkilidir.<sup>[7]</sup> Bir başka çalışmada,<sup>[12]</sup> FXII'nin, KPB esnasında trombin oluşumu için gerekli olmadığı bununla birlikte özellikle baypas sonunda fibrinolitik yanıtta önemli rol oynadığı vurgulanmıştır. Faktör XII eksikliği sanılanın aksine kanamaya eğilim oluşturmadığı gibi, kimi yazarlar; Faktör XII'nin pıhtılaşma için değil fibrinoliz için gerekli olduğunu ve eksikliğinde plasmin üretimi bozulacağı için implante baypas greftlerin pıhtılaşmasının uyarıldığını savunmuşlardır.<sup>[12]</sup> Nitekim, Moorman ve ark.nın<sup>[9]</sup> yazısında ameliyat sonrası erken dönemde aortokoroner baypas greftlerin total tıkanmasına muhtemelen azalan fibrinolizin neden olduğu düşünülmektedir.<sup>[12]</sup>

Bu hastalarda ameliyat sonrası kanama gelişimi arttığı zaman tromboz eğilimi olduğunu bilmek ve aşırı kan kaybını kabul ederek (standart üstü), pıhtılaşma bozukluklarının düzeltilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, anesteziyolojistlerin çoğu, tromboembolik komplikasyonların geri dönüşümsüzlüğü nedeniyle daha az agresif yöntemler seçmek eğilimindedir.<sup>[14]</sup> Bu hastalarda seçilecek protamin dozu ve ameliyat sonrası erken dönemde antikoagülasyon stratejisi önem arz eder. Çünkü FXII eksikliğinde ameliyat sonrası takipte bozulmuş fibrinolitik aktivite nedeniyle artmış tromboz riskine karşın başlanan profilaktik antikoagülan tedavinin faydalı olacağını düşünmekteyiz. Bu konuda görüş birliğine varılmasını sağlayacak kadar literatür yayını ne yazık ki yoktur.

Sonuç olarak, çok nadir görülen FXII eksikliği olan ve açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda; heparin nötralizasyonu için daha az dozda protamin sülfat verilmesinin ve ameliyat sonrası erken dönemde antikoagülan tedavinin başlanmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz. Erken antikoagülan tedavinin verilmesi hastalarda erken greft trombozunu önlerken, immobilizasyona bağlı derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli riskini de önemli ölçüde azaltacağı kanaatindeyiz. Faktör XII eksikliği olan hastalarda erken greft trombozu gelişimi ameliyat sırası veya ameliyat sonrası miyokard enfarktüsü riskini artırmaktadır. Bu nedenle bu tür hastalarda heparin, protamin sülfat ile nötralize edilirken protamin sülfatın standart dozdan daha az

verilmesi gerektiği kanaatindeyiz. Bizim önerimiz heparin/protamin sülfatın 1/0.6 oranında verilmesinin uygun olacaktır.

#### **Çıkar çakışması beyanı**

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### **Finansman**

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

#### **KAYNAKLAR**

1. Türk Hematoloji Derneği, Nadir Faktör Eksiklikleri Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Sürüm 1-Ekim 2013.
2. Revak SD, Cochrane CG, Johnston AR, Hugli TE. Structural changes accompanying enzymatic activation of human Hageman factor. *J Clin Invest* 1974;54:619-27.
3. Ratnoff OD, Colopy JE. A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clot-promoting fraction of plasma. *J Clin Invest* 1955;34:602-13.
4. Ratnoff OD, Davie EW, Mallett DL. Studies on the action of Hageman factor: evidence that activated Hageman factor in turn activates plasma thromboplastin antecedent. *J Clin Invest* 1961;40:803-19.
5. Salmenperä M, Rasi V, Mattila S. Cardiopulmonary bypass in a patient with factor XII deficiency. *Anesthesiology* 1991;75:539-41.
6. Radzivon P, Kloczko J, Kiss B. Wspolczesna teoria aktywacji i kontroli krzepnięcia krwi. *Przew Lek* 2004;11:50-6.
7. Candio J, Prager D. Cardiopulmonary bypass and Factor XII deficiency. *Pa Med* 1981;84:40.
8. Gerhardt MA, Greenberg CS, Slaughter TF, Stafford Smith M. Factor XII deficiency and cardiopulmonary bypass: use of a novel modification of the activated clotting time to monitor anticoagulation. *Anesthesiology* 1997;87:990-2.
9. Moorman RM, Reynolds DS, Comunale ME. Management of cardiopulmonary bypass in a patient with congenital factor XII deficiency. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:452-4.
10. Kelsey PR, Bottomley J, Grotte GJ, Maciver JE. Congenital factor XII deficiency: successful open heart surgery and anticoagulation. *Clin Lab Haematol* 1985;7:379-81.
11. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry* 1991;30:10363-70.
12. Burman JF, Chung HI, Lane DA, Philippou H, Adami A, Lincoln JC. Role of factor XII in thrombin generation and fibrinolysis during cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1994;344:1192-3.
13. Wallock M, Arentzen C, Perkins J. Factor XII deficiency and cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1995;10:13-6.
14. Rygał P, Kuc A. Perioperative management of cardiac surgery patients with factor XII deficiency - two case reports. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2012;44:217-20.