

# Konjenital faktör VII eksikliği tespit edilen olguda laparoskopik kolesistektomi: Olgu sunumu

LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN A PATIENT WITH CONGENITAL FACTOR VII DEFICIENCY: CASE REPORT

Seçkin SOĞUCAK<sup>1</sup>, Cihan AĞALAR<sup>1</sup>, Tufan EGELİ<sup>1</sup>, İnan YILMAZ<sup>1</sup>, Serkan GÜVEN<sup>2</sup>  
Anıl AYSAL<sup>3</sup>, Tarkan ÜNEK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; Hematoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZ

Konjenital faktör VII eksikliği ağır kanamalardan asemptomatik forma kadar geniş bir klinik yelpazede seyredabilen, toplumda 1/500.000 gibi çok düşük oranda görülen genetik bir hastalıktır. İnsidansının düşük olması, klinik seyrinin farklı olabilmesi faktör VII eksikliğinin cerrahi olgulardaki yönetimini belirsiz kılmıştır. Kanama diyatezi olguları özellikle laparoskopik cerrahiler açısından ciddi tartışma konusu olmaktadır. Akut kolesistit atağı sonrası, elektif kolesistektomi ameliyatı olması gereken bir hastamızda insidental olarak saptanan konjenital faktör VII eksikliğinin laparoskopik kolesistektomi sürecindeki yönetimine dair kliniğimizin izlediği yol bundan sonraki örnekleri açısından yol gösterici olması amacıyla hazırlanan olgu sunumu aydınlatılmış onam alınmak suretiyle literatür tartışılarak hazırlanmıştır.

Olguda rekombinant faktör VII peroperatif dönemde tekrarlayan dozlarda kullanılmış ve hastada komplikasyon gelişmemiştir. Doğru rekombinant faktör VII preparatları ile hastaların güvenle ameliyat edilebileceği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Konjenital faktör VII eksikliği, Faktör 7 eksikliği, Kanama diyatezi, Laparoskopik kolesistektomi, Akut kolesistit

## ABSTRACT

Congenital factor VII deficiency is a genetic disease with a very low rate of 1/500.000 in the population, which can progress in wide clinical forms between heavy bleeding to asymptomatic form. The low incidence and the different clinical course can made the management of factor VII deficiency in surgical cases unclear. Bleeding diathesis cases are a subject of serious discussion especially in terms of laparoscopic surgeries.

## Seçkin SOĞUCAK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi;  
Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, İzmir,  
Türkiye

E-posta: [seckinsogucak@gmail.com](mailto:seckinsogucak@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-76>



The case report prepared in order to guide the way followed by our clinic regarding the management of congenital factor VII deficiency during the laparoscopic cholecystectomy process in a patient who had to undergo elective cholecystectomy after an attack of acute cholecystitis, was prepared by discussing the literature by obtaining informed consent. In the case, recombinant factor VII was used in repeated doses in the peroperative period and no complications developed in the patient. It has been demonstrated that patients can be operated safely with correct recombinant factor VII preparations.

**Keywords:** Congenital factor VII deficiency, Factor 7 deficiency, Bleeding diathesis, Laparoscopic cholecystectomy, Acute cholecystitis

Kanama pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda cerrahi işlem uygulaması cerrahlar ve hastalar için bir çekince olarak görülmeye devam etmektedir. Uygulanacak olan cerrahi işlemin açık ya da minimal invaziv yöntemlerle gerçekleştirilme kararı da cerrahlar için süregelen bir tartışma konusudur.

Faktör VII, pıhtılaşmanın ekstremsel yolunda görev alan K vitamini (K vit.) bağımlı bir pıhtılaşma faktörüdür (1). Faktör VII K vitamini bağımlı karaciğerde sentezlenen bir glikoprotein olup koagülasyon faktörleri içerisinde en kısa yarılanma ömrüne sahip olmaktadır (2). Trombositlerin yüzeyinde bulunan faktör IX ve Xa'nın doku faktörüne bağlı aktifleşmesinde görev alır (3). Faktör VII eksikliği ilk olarak 1951'de Alexander ve ark.tarafından bildirilmiştir (4). Tahmini insidansı 500.000 ila 300.000 de bir olup nadir kalıtsal kanama bozukluklarının en sık görülenidir (5). Faktör VII eksikliğinin laboratuvara yansımaları uzamış protrombin zamanı (PTZ) ile görülebilmektedir (6). Heterozigot hastalar genellikle asemptomatiktir, oysa homozigot veya homozigot kompleks heterozigot olan hastalarda kanama semptomları gelişebilir (7). Konjenital olarak ya da karaciğer yetmezliği, K vitamini eksikliği veya warfarin tedavisi gibi durumlarda sekonder eksikliği görülebilir (8).

Tedavi; klinik bulgu ve kanama hikayesine bağlı olup, tedavisiz yaklaşımdan sık aralıklarla rekombinant faktör VII uygulamasına kadar değişiklik gösterebilmektedir. Spontan kanamalarda ya da cerrahi kanamalarda rekombinant faktör VII uygulaması, sık ve yaygın uygulanan bir tedavi yöntemidir (9).

Çoğu vakada kanamanın ciddiyeti, laboratuvar ve genetik korelasyon göstermemektedir. İlginç bir şekilde, aynı homozigot mutasyona sahip hastaların farklı klinik fenotipleri olabilir. Bu nedenle, diğer genetik faktörlerin veya çevresel faktörlerin de hastalıkta önemli roller oynaması muhtemeldir (10-11). Faktör VII nin hemostaz için minimum konsantrasyonu %10-15 olup cerrahi prosedürlerde replase edilmesi önerilmektedir (12). Mevcut vaka sunumu kolesistit atağı sırasında, protrombin zamanında (PTZ) uzama görülmesi üzerine tetkik edilen ve faktör VII eksikliği tanısı konulan, 48 yaşındaki erkek hastaya, faktör VII replasman tedavisi eşliğinde laparoskopik kolesistektomi uygulanmasının güvenle yapılabileceği örnek teşkil etmesi açısından önemlidir.

## OLGU SUNUMU

Kırk sekiz yaşında erkek (105 kg – 182 cm, vücut kitle indeksi 32,4) hasta, 2 ay önce başlayan sağ üst kadranda ağrısı ile gittiği dış merkezde yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirildiğinde kolesistiazis ile uyumlu bulunmuş, ancak hastanın PTZ değerinde (protrombin zamanı) uzama ve INR (international normalized ratio – uluslararası düzeltme oranı) değeri 4'ün üzerinde görülmüştür. Bunun üzerine hastaya antibiyoterapi başlanarak başka bir merkeze sevk edildiği hastadan öğrenilmiştir. Daha sonra hastanemize başvuran hastanın, fizik muayenesinde Murphy bulgusu pozitif olarak değerlendirildi.

Hemogram sonucu, koagülasyon değerleri Tablo 1 de özetlendiği gibi olup karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve seroloji sonucu normal olarak saptandı.

**Tablo 1.**

PARAMETRE	SONUÇ	BİRİM	NORMAL DEĞERLER	
Hemoglobin (HGB)	13	g/dl	13,5	17,5
Beyaz Küre Sayısı	12.900	uL	4.000	10.300
Trombosit Sayısı	467.000	uL	156.000	373.000
INR	3,6	(INR)	0,8	1,2
APTZ	31,2	s	25,9	36,6
PTZ	36	s	11,2	14,4

APTZ (Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı), PTZ (Protrombin Zamanı), INR (international normalized ratio – uluslararası düzeltme oranı)

Hastanın abdomen ultrasonografisinde safra kesesi duvar kalınlığı ortalama 6 mm, transvers çapı 53 mm, karaciğere komşu duvarın en kalın yerinde 9 mm olarak ölçülmüş olup yer yer duvarında düzensizlikler, kese içerisinde de 27 mm taş görüldü. Hasta akut kolesistit tanısı ile Genel Cerrahi Servisi'ne yatırıldı. Oral alımı kesilerek intravenöz seftriakson, metronidazol tedavisi başlandı. Hastanın özgeçmişinde ve soy geçmişinde koagülopati öyküsünün olmadığı öğrenildi. Mevcut koagülopati açısından Hematoloji birimine konsülte edildi. Hastada karışım testi istendi. Karışım testinde PTZ değerinde normalleşme saptanması nedeniyle faktör VII ve inhibitör düzeyi sonuçlarına bakıldı. Üç gün sonra hastanın ağrısının azalması ve laboratuvar değerlerinde düşüş olması ile tedrici olarak oral alıma başlanarak 1,5 ay sonra operasyon planı ile taburcu edildi. Poliklinik kontrolü

sırasında operasyon öncesi hazırlık açısından Hematoloji Polikliniği'ne yönlendirilen hastada ve ikiz kız kardeşinde hematoloji birimince faktör VII eksikliği (<5%) saptandı ve hastaya rekombinant faktör VIIa operasyon öncesi verilmesi planlandı.

Laparoskopik kolesistektomi planı ile taburculuk sonrası 41 gün sonra servisimize yatırılan hastamızda Hematoloji Anabilim Dalı önerisi ile operasyon gününden 1 gün önce başlanarak 1 gün sonrasına kadar 3 saatte bir 20mcg/kg dozunda rekombinant faktör VIIa uygulandı. Rekombinant faktör VIIa tedavisinin 10. saatinde bakılan PTZ 7,4 sn ve INR değeri <0,75 olarak ölçüldü. Hastaya 4 trokar girişinden "critical view of safety" yöntemi ile laparoskopik kolesistektomi uygulandı. Perioperatuar dönemde kanama dahil herhangi bir komplikasyon görülmedi. Postoperatif 1. gün- PTZ değeri 8,5 sn, INR değeri <0,75 olarak görüldü ve postoperatif 1. gün aktifleştirilmiş eptakog alfa tedavisi kesildi. Postoperatif 3. günde hasta takiplerinde herhangi bir sorun görülmeden şifa ile taburcu edildi (Tablo 2).

**Tablo 2.**Peroperatif koagülasyon sonuçları

Tarih	2020-10-5	2020-10-6 (eptakog alfa başlandı )	2020-10-7 (Operasyon günü )	2020-10-8	2020-10-9 (eptakog alfa kesildi)
PTZ (s)	35,7	7,4		8,5	21,0
APTZ (s)	29,8	27,1		27,2	30,3
INR	3,56	< 0,75		< 0,75	1,95
Hemoglobin g/dl	12,4		12,7	12	12,3
Trombosit Sayısı (L)	293 000		266 000	245 000	240 000

APTZ (Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı), PTZ (Protrombin Zamanı), INR (international normalized ratio – uluslararası düzeltme oranı)

## TARTIŞMA

Kolesistektomi dünya genelinde abdominal cerrahiler içerisinde en sık yapılan ameliyatlardan biri olup özellikle son birkaç dekatta sıklıkla laparoskopik olarak yapılmaktadır. Örnek olarak ABD’de kolesistektomilerin

%90’ı laparoskopik olarak uygulanmaktadır (13). Kolesistektomi açısından laparoskopik kolesistektomi altın standart olarak görülmektedir (14). Laparoskopik kolesistektomide kontrol edilemeyen kanama yüzdesi

%0,1 ila %1,9 olup özellikle karaciğer yatağı, arteriyel yapılar ya da trokar giriş yerlerinde görülür. Dolayısıyla rutin olarak bu ameliyat öncesinde hastalardaki koagülasyon parametreleri değerlendirilir. Kanama diyatezi, hastada önemli ciddi kanama komplikasyonlarına sebebiyet vereceğinden, hematolojik olarak üzerinde önemle durulmasını gerektirir. Faktör VII eksikliğinde oluşabilecek risk değerlendirmeleri çok çeşitli olup profilaktik tedaviler açısından değişik öneriler mevcuttur. Mevcut yayınlar Faktör VII eksikliğinin insidansının düşük olması nedeniyle sınırlı sayıda hastayı ve çalışmayı içermektedir.

Hastaların %50’sinde trombosit bozukluğunu taklit eden hafif bir klinik tablo (mukokutanöz kanamalar) görülürken, %15-20’ sinde yaşamı tehdit edebilecek

kanamalara (santral sinir sistemi kanamaları, gastrointestinal sistem kanamaları, hemartroz ) rastlanır (10-15). Mariani ve ark. 2005’ teki çalışmasına göre hastaların yaklaşık 1/3’ü asemptomatik seyirli olup aile çalışmalarında ya da cerrahi öncesi değerlendirmede insidental olarak saptanmaktadır. Bilinen tedavi yöntemleri olarak; taze donmuş plazma, protrombin kompleks konsantresi ya da plazma kaynaklı faktör VII kullanılmaktadır. Ancak günümüzde rekombinant faktör VIIa preparatlarının intravenöz kullanımı yaygındır (7-15).

Faktör VII yarı ömrü 3-6 saat olup taze donmuş plazma ile replasman 6-12 saat ile uygulandığı için zor olabilmektedir. Rekombinant aktive faktör VII (rFVIIa) kan yoluyla bulaşan hastalıkların bulaş riskini taşımaması ve faktör VII nin yarılanma ömrüne benzer yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle alternatif bir tedavi seçeneği sunmaktadır (16). Di Minno (17) ve ark. 2017 yılında STER (Seven Treatment Evaluation Registry ) kayıt sistemi üzerinden yaptıkları retrospektif çalışma faktör VII eksikliği olan ve opere edilen 110 hastada klinik - laboratuvar özelliklerinin perioperatif replasman tedavisi ile arasındaki ilişkinin ortaya konması ve ilk olması açısından önemlidir. Çalışma rekombinant faktör VII replasmanının etkinliğini % 95 oranında etkili bulmuştur



Faktör VII eksikliğinin şiddeti ( faktör VII seviyesi < %3 , % 3-20 , > %20 ) ve cerrahi tipinin ( majör – minör cerrahi prosedürler ) replasman tedavisinde belirleyici olmadığı ancak buna karşın kanama öyküsünün ( majör kanama, minör kanama, kanama öyküsü olmaması ) tedavide belirleyici rolü oynadığı gösterilmiştir. Major kanama öyküsü (santral sinir sistemi kanamaları, gastrointestinal sistem kanamaları, intraartiküler kanamalar ya da hayati organlarda veya bölgelerde olan kanamalar ) olan hastaların tedavisinde daha yüksek dozda ve daha uzun süre ile rekombinant faktör VII ye ihtiyaç duyulduğu belirlenmiştir. Çalışma, faktör VII eksikliği olup cerrahi planlanan hastalara 20 mikrogram/ kg şeklinde rekombinant faktör VIIa verilmesini, eğer majör kanama öyküsü olması ya da faktör VII seviyesinin <%3 olması durumunda tekrarlayan dozlarda (8-10 defa) verilmesini önermektedir. Kanama öyküsü olmaması durumunda tek doz replasman önerilmiştir. Buna mukabil Mariani [18] ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada faktör VII eksikliği olan ve cerrahi girişim uygulanan 41 vakayı değerlendirmiş; çalışmada ortalama olarak 13 mikrogram/ kg şeklinde en az 3 doz olacak şekilde rekombinant faktör VIIa uygulanmıştır. 3 Vakada kanama tespit edilmiş ancak çalışma olası tromboz riskini azaltmak amacıyla rekombinant faktör VIIa dozunu düşük seviyede vermeye yönelmiştir. Koç Şenol B. (19) ve ark. pediatrik yaş gurubu üzerindeki çalışmaları 18 major ve minör cerrahi uygulanan faktör VII eksikliği olan hastayı kapsamakta ve

asemptomatik, semptomatik hastalar arasında faktör VII düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Çalışmada yer alan faktör VII:C düzeyi %0,2 olan bir hastaya 24 yaşında laparoskopik kolesistektomi uygulanmıştır. Hastaya operasyon günü 6 doz, 2-4 günlerde günde 4 doz, 5-7 günlerde günde 3 doz 20 mikrogram/ kg rekombinant faktör VIIa verildiği de dikkate alınmıştır. Hastamızın kanama öyküsü olmaması ancak faktör VII düzeyinin < % 5 olarak saptanmış olması üzerine ve yapılacak olan ameliyatta laparoskopik yöntem tercih edileceği için tarafımızca replasman tedavisi tekrarlayan dozlarda preoperatif ve postoperatif uygulanmış herhangi bir komplikasyon ile karşılaşmamıştır. Hastaya replasman tedavisi faktör VII'nin yarılanma ömrünün 4-6 saat olduğu göz önünde bulundurularak kanda kümülatif doza ulaşabilmesi açısından 3 saat aralıklarla verilmesi tercih edilmiştir.

Di-Minno (17) ve ark. geniş kapsamlı çalışmasının içerdiği cerrahi prosedürlerin vakamızla paralellik gösterdiği görülmüştür.

Sonuç olarak ameliyat öncesi dönemdeki tetkiklerde uzamış protrombin zamanı ile karşılaşıldığında faktör VII eksikliği akla getirilmelidir. Bu hasta grubunda Hematolog konsültasyonu sonrası uygun rekombinant faktör preparatları kullanılarak minimal invaziv yöntemlerle cerrahi güvenle yapılabilmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. Tripathi P, Mishra P, Ranjan R, Tyagi S, Seth T, Saxena R. Factor VII deficiency - an enigma; clinicohematological profile in 12 cases. *Hematology*. 2019 Dec;24(1):97-102. doi: 10.1080/10245332.2018.1518799. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30191763.
2. Bladbjerg EM, Gram J, Jespersen J. Plasma concentrations of blood coagulation factor VII measured by immunochemical and amidolytic methods. *Scand J Clin Lab Invest*. 2000 May;60(3):161-8. doi: 10.1080/003655100750044802. PMID: 10885487.
6. Sevenet PO, Kaczor DA, Depasse F. Factor VII deficiency: from basics to clinical laboratory diagnosis and patient management. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; 23: 703–10.
7. Perry DJ. Factor VII Deficiency. *Br J Haematol*. 2002 Sep;118(3):689-700. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03545.x. PMID: 12181036.
8. Fişgın T, Balkan C, Celkan T, Kılınc Y, Türker M, Timur C, Gürsel T, Kürekçi E, Duru F, Küpesiz A, Olcay L, Yılmaz S, Ozgen U, Ünüvar A, Oren H, Kavaklı K. Rare coagulation disorders: a retrospective analysis of 156 patients in Turkey. *Turk J Haematol*. 2012 Mar;29(1):48-54. doi: 10.5505/tjh.2012.02418. Epub 2012 Mar 5. PMID: 24744623; PMCID: PMC3986768.
9. Todd T, Perry DJ. A review of long-term prophylaxis in the rare inherited coagulation factor deficiencies. *Haemophilia*. 2010 Jul 1;16(4):569-83. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02118.x. Epub 2009 Nov 11. PMID: 19906159.
10. Mariani G, Bernardi F. Factor VII Deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2009 Jun;35(4):400-6. doi: 10.1055/s-0029-1225762. Epub 2009 Jul 13. PMID: 19598068.
11. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A; Project on Consensus Definitions in Rare Bleeding Disorders of the Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost*. 2012
3. Shapiro AD. Recombinant factor VIIa: a viewpoint by Amy D. Shapiro. *BioDrugs*. 1999 Jul;12(1):78-9. doi: 10.2165/00063030-199912010-00009. PMID: 18031166.
4. Robinson KS. An overview of inherited factor VII deficiency. *Transfusion and Apheresis Science : Official Journal of the World Apheresis Association : Official Journal of the European Society for Haemapheresis*. 2019 Oct;58(5):569-571. DOI: 10.1016/j.transci.2019.08.006.
5. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*. 2004 Sep 1;104(5):1243-52. doi: 10.1182/blood-2004-02-0595. Epub 2004 May 11. PMID: 15138162. Sep;10(9):1938-43. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04844.x. PMID: 22943259.
12. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, Collins PW, Kitchen S, Dolan G, Mumford AD. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*. 2004 Sep;10(5):593-628. doi: 10.1111/j.1365-2516.2004.00944.x. PMID: 15357789.
13. Csikesz NG, Singla A, Murphy MM, Tseng JF, Shah SA. Surgeon volume metrics in laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci*. 2010 Aug;55(8):2398-405. doi: 10.1007/s10620-009-1035-6. Epub 2009 Nov 13. PMID: 19911275.
14. Coccolini F, Catena F, Pisano M, Gheza F, Fagioli S, Di Saverio S, Leandro G, Montori G, Ceresoli M, Corbella D, Sartelli M, Sugrue M, Ansaloni L. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2015 Jun;18:196-204. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.04.083. Epub 2015 May 6. Erratum in: *Int J Surg*. 2015 Dec;24(Pt A):107. PMID: 25958296.
15. Lapcorella M, Mariani G; International Registry on Congenital Factor VII Deficiency. Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. *Haemophilia*. 2008 Nov;14(6):1170-5. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01844.x. PMID: 19141157.
16. Hunault M, Bauer KA. Recombinant factor VIIa for the treatment of congenital factor VII deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26(4):401-5. doi: 10.1055/s-2000-8459. PMID: 11092215.



17. Di Minno MN, Napolitano M, Dolce A, Mariani G; STER Study Group. Role of clinical and laboratory parameters for treatment choice in patients with inherited FVII deficiency undergoing surgical procedures: evidence from the STER registry. *Br J Haematol* 2018; 180: 563–70.

18. Mariani G, Dolce A, Batorova A, Auerswald G, Schved JF, Siragusa S, Napolitano M, Knudsen JB, Ingerslev J; 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 Feb;152(3):340-6. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08287.x. Epub 2010 Dec 16. PMID: 21158750.

19. Şenol BK, Zülfikar B. Clinical problems and surgical interventions in inherited factor VII deficiency. *Turk Pediatri Ars.* 2020 Jun 19;55(2):184-190. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.79069. PMID: 32684764; PMCID: PMC7344127.