

Osmangazi Journal of Medicine
e-ISSN: 2587-1579

Romatoloji Pratiğinde Hipofibrinojenemi Nedenlerinin Değerlendirilmesi: Retrospektif, Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Causes of Hypofibrinogenemia in Rheumatology Practice: Retrospective, Single Center Experience

Mehmet Buğra Koç, Döndü Üsküdar Cansu, Cengiz Korkmaz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ORCID ID of the authors

MBK. 0009-0005-1904-8906
DÜC.0000-0001-6543-3905
.CK. 0000-0003-2679-0699

Correspondence / Sorumlu yazar:

Döndü ÜSKÜDAR CANSU

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

e-mail: ducansu@hotmail.com

Etik Kurul Onayı: Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: 23, Tarih: 18.01.2022).

Onam: Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: Yok. Konsept: DÜC, MBK. Tasarım: DÜC, MBK. Veri Toplama veya İşleme: MBK, DÜC. Analiz veya Yorum: DÜC, MBK, CK. Literatür Taraması: DÜC, MBK. Yazma: MBK, DÜC, CK.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Abstract: Hypofibrinogenemia that occurs during the follow-up of rheumatological diseases has not been investigated so far. Our aim was to reveal the causes of hypofibrinogenemia in rheumatology practice. Patients who were followed up in the rheumatology department and were detected to have low fibrinogen levels (<200 mg/dL) were retrospectively screened for etiology. Clinical findings, laboratory data, treatments given for low fibrinogen levels, and patient outcomes of patients with hypofibrinogenemia were evaluated in detail. We found the frequency of hypofibrinogenemia to be 1,78% (28/1573) in patients followed up in the rheumatology department over a 10-year period. 19 (67,9%) of the 28 patients with hypofibrinogenemia were female and the mean age was $51,25 \pm 11,88$ (28-75) years. During hypofibrinogenemia, 8 patients (28,6%) had fever, 7 patients (28,6%) had hepatomegaly, and 4 patients (14,3%) had bleeding findings. The mean fibrinogen values when hypofibrinogenemia was detected were $134,25 \pm 44,80$ mg/dL (46,50-194,80). Hypofibrinogenemia was due to tocilizumab side effect in 8 (28,6%) patients, disseminated intravascular coagulation (DIC) in 7 (25%) patients, chronic liver disease in 5 (17,9%) patients, plasmapheresis in 3 (10,7%) patients, macrophage activation syndrome (MAS) in 2 (7,1%) patients, and hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in 1 (3,6%) patient. The etiology could not be elucidated in 2 patients. Four (14,3%) patients died after $5,25 \pm 4,64$ (1-11) days. The mean fibrinogen value of the patients who died was $84,59 \pm 52,42$ mg/dL and all patients had DIC ($p=0,029$). In conclusion, it is possible to encounter hypofibrinogenemia during follow-up of rheumatologic diseases. The most common cause is drugs that are interleukin (IL)-6 receptor antagonists. Multicenter, prospective studies with larger patient numbers are needed to determine the true frequency, causes, risk factors, and independent risk factors for death of hypofibrinogenemia in rheumatic diseases.

Keywords: Hypofibrinogenemia; Fibrinogen; Rheumatology; Tocilizumab

Özet: Romatolojik hastalıkların takipleri sırasında ortaya çıkan hipofibrinojenemi şimdiye kadar araştırılmamıştır. Amacımız, romatoloji pratiğinde hipofibrinojenemi nedenlerini ortaya koymaktır. Romatoloji bölümünde takip edilen ve fibrinojen düzeyi düşük (<200 mg/dL) saptanan hastalar etyolojilerine yönelik olarak retrospektif olarak tarandı. Hipofibrinojenemisi olan hastaların klinik bulguları, laboratuvar verileri, fibrinojen düşüklüğü için verilen tedaviler ve hasta sonuçları ayrıntılı olarak değerlendirildi. Romatoloji bölümünde izlenen hastalarda 10 yıllık süre içinde hipofibrinojenemi sıklığını %1,78 (28/1573) olarak saptadık. Hipofibrinojenemi saptanan 28 hastanın 19'u (%67,9) kadın ve ortalama yaş ise $51,25 \pm 11,88$ (28-75) yıl idi. Hipofibrinojenemi sırasında 8 hastada (%28,6) ateş, 7 hastada (%28,6) hepatomegali ve 4 hastada ise (%14,3) kanama bulguları vardı. Hipofibrinojenemi tespit edildiği sırada fibrinojen değerleri ortalaması $134,25 \pm 44,80$ mg/dL (46,50-194,80) idi. Hipofibrinojenemi 8 (%28,6) hastada tosilizumab yan etkisi, 7 (%25) hastada dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), 5 (%17,9) hastada kronik karaciğer hastalığı, 3 (%10,7) hastada plazmaferes, 2 (%7,1) hastada makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ve 1 (%3,6) hastada ise hemofagositik lenfhistiositoza (HLH) bağlıydı. İki hastada etyoloji aydınlatılamadı. Dört (%14,3) hasta $5,25 \pm 4,64$ (1-11) gün sonra ölmüştü. Ölen hastaların fibrinojen değerleri ortalaması $84,59 \pm 52,42$ mg/dL idi ve tüm hastalarda DİK mevcuttu ($p=0,029$). Sonuç olarak, romatolojik hastalıkların takibinde hipofibrinojenemi ile karşılaşmak mümkündür. En sık neden interlökin (IL)-6 reseptör antagonisti olan ilaçlardır. Romatolojik hastalıklarda hipofibrinojeneminin gerçek sıklığını, nedenlerini, risk faktörlerini, ölüm için bağımsız risk faktörlerini belirlemek için çok merkezli, daha fazla hasta sayısını içeren prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Hipofibrinojenemi; Fibrinojen; Romatoloji; Tosilizumab

Received : 06.01.2025

Accepted : 07.05.2025

Published : 22.05.2025

How to cite/ Atıf için: Koç MB, Üsküdar Cansu D, Korkmaz C. Romatoloji Pratiğinde Hipofibrinojenemi Nedenlerinin Değerlendirilmesi: Retrospektif, Tek Merkez Deneyimi, Osmangazi Journal of Medicine, 2025;47(4):576-581

1. Giriş

Fibrinojen, yaklaşık 340 kDa'lık moleküler ağırlığa sahip disülfid bağlarıyla bağlanan bir glikoproteindir. Albümin ve immünoglobulinlerden sonra en çok bulunan plazma proteinlerinden biridir. Plazmada 200 ila 400 mg/dL konsantrasyonda bulunur ve yarılanma ömrü 3 ila 4 gündür. Akut faz proteini olarak, dolaşımdaki fibrinojen seviyeleri, inflamatuvar bir yanıt sırasında 2 ila 4 kat artabilir. Karaciğerde üretilir ve trombin için ana substrattır (1, 2).

Hipofibrinojenemi, 2018'de yayınlanan doğuştan fibrinojen bozuklukları sınıflandırmasında, referans aralığının altındaki herhangi bir değer olarak tanımlanmıştır. Fibrinojen düzeyi kanama riskini de belirler. >100 mg/dL ve üzerindeki plazma fibrinojen düzeyleri genellikle spontan kanamayı önlemek için yeterlidir. Ancak, ameliyat, travma veya gebelikle birlikte fibrinojen düzeyi çok düşük olduğunda kanama, veya gebelik kaybı meydana gelebilir (3).

Hipofibrinojenemi azalmış sentez, hemodilüsyon veya artmış kullanıma bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Hipofibrinojenemi için bilinen klasik nedenler arasında masif kanamalar, masif kan transfüzyonu, karaciğer hastalıkları ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) yer almaktadır (2, 4). Literatürde özellikle kalp damar cerrahisi, obstetrik cerrahi serilerinden ve DİK ile ilgili yayınlar vardır (4-7). Romatolojide özellikle makrofaj aktivasyon sendromuna (MAS) bağlı hipofibrinojenemi iyi bilinmektedir. Sistemik lupus eritematozusta (SLE) da tanımlanmıştır (8, 9). Daha popüler olan, interlökin (IL)-6 reseptör antagonisti olan tosilizumaba bağlı hipofibrinojenemi ise birkaç çalışmada araştırılmıştır (10-13).

Romatolojik hastalıkların takipleri sırasında ortaya çıkan hipofibrinojenemi sıklığı ve ayrıntılı etyolojisi şimdiye kadar araştırılmamıştır. Amacımız, romatoloji pratiğinde hipofibrinojenemi sıklığını ve nedenlerini ortaya koymaktır.

2. Gereç ve Yöntem

Hasta seçimi

Ocak 2010 ile Aralık 2019 yılları arasında romatoloji bölümünde (servis veya poliklinik) takip edilen ve fibrinojen düzeyleri herhangi bir nedenle istenmiş olan hastalar fibrinojen istek kodu ile belirlendi. Bu hastalar içinde fibrinojen düzeyi <200 mg/dL olan hastalar hipofibrinojenemik olarak kabul edildi. Birden fazla fibrinojen düşüklüğü olan

hastaların en düşük değeri alındı. Hipofibrinojenemisi olan hastaların klinik ve laboratuvar verileri dosyalarından ve dijital kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı.

Fibrinojen isteme endikasyonları. Fibrinojen düzeyi çeşitli endikasyonlarla istenmişti. Kanamaya ait semptomları olan, DİK tablosu düşündürecek klinik ve laboratuvar bulgusu olan, HLH/MAS düşündürecek klinik ve laboratuvar bulgusu olan hastalarda, plazma değişimi yapılması planlanan/yapılan hastalardan, cerrahi öncesi ve inflamatuvar durumların değerlendirilmesi amacıyla istenmişti. Bölümümüzde yatan her hastadan fibrinojen düzeyi istenmişken, özellikle ayaktan takip edilen hastalarda kanama, ekimoz varlığı gibi durumlarda fibrinojen düzeyi istendiği görüldü. İndeks vaka nedeniyle tosilizumab almakta olan hastalarımızda kanamaya ait bir semptom varlığında veya girişimsel bir işlem öncesi fibrinojen düzeyleri çalışılmıştı (10).

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul başkanlığından 18.01.2022 Tarih ve 23 Sayılı kararı ile etik onay alınmıştır.

Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmeler

Hastaların takip dosyalarından ve dijital kayıtlarından klinik bulguları ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Laboratuvar parametrelerinden hipofibrinojenemi sırasındaki hemoglobin, lökosit sayısı (WBC), tam nötrofil sayısı (ANS), tam lenfosit sayısı (ALS), trombosit sayısını içeren (PLT) hemogram sonuçları, glukoz, kreatinin, total protein, albumin, aspartat aminotransferaz (AST, 0-37 U/L), alanin aminotransferaz (ALT, 0-41 U/L), laktat dehidrogenaz (LDH, 135-225 U/L), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP, 0,0-5mg/L), protrombin zamanı (PT), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), D-Dimer, en düşük fibrinojen düzeyi (200-400 mg/dL) değerleri kaydedildi. Varsa ekokardiyografi (EKO) bulguları, bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları, kemik iliği sonucu, kemik iliğinde hemofagositoz varlığı değerlendirildi. Klinikte ateş, döküntü, kanama, tromboz, splenomegali, hepatomegali varlığı kaydedildi. Fibrinojen düşüklüğü için verilen tedaviler, verilen tedavi sonrası fibrinojen düzeyi ve hasta sonuçları ayrıntılı olarak analiz edildi.

Hipofibrinojenemi nedenleri; DİK, hemofagositik lenfositosis (HLH)[primer HLH]/MAS[romatolojik hastalıkların seyrinde saptanan sekonder HLH'ler MAS olarak isimlendirilmiştir]/, romatolojik hastalık, plazmaferez, karaciğer yetmezliği/kronik karaciğer hastalığı, ilaç yan etkisi ve diğer olacak şekilde sınıflandırıldı.

İstatistiksel analiz

Çalışmaya alınan değişkenlerin incelenmesinde sürekli veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi, grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi, grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare, Yate's Ki-Kare, Fisher Kesin (Exact) Ki-Kare ve Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

3. Bulgular

Hipofibrinojenemisi olan hastaların demografik özellikleri

Hipofibrinojenemisi olan 28 hasta çalışmaya dahil edildi. On yıllık süre içinde hipofibrinojenemi

sıklığını %1,78 (28/1573) olarak bulduk. Olguların 19'u (%67,9) kadın idi. Hastaların %35,7'si romatoid artrit (RA) tanısı ile takip edilen hastalar idi. Temel hastalık süresi $12,86 \pm 9,22$ (1-36) yıl, ortalama yaş ise $51,25 \pm 11,88$ (28-75) yıl idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Hipofibrinojenemi sırasındaki klinik bulgular

Hastaların %32'si hipofibrinojenemi sırasında asemptomatik idi. Semptomu olan 19 (%67,9) hastanın 8'inde (%28,6) ateş, 7'sinde (%28,6) hepatomegali ve 4'ünde (%14,3) kanama görülmüştü. Kanaması olan hastaların 1'inde jejunumda intramural hematoma, 1'inde alveolar hemoraji, 1'inde femoral santral venöz kateter yerinde hematoma, 1'inde ise damar kanülünde hematoma görüldü. 1 hastada eş zamanlı tromboz tespit edildi.

Hipofibrinojenemi sırasındaki laboratuvar bulguları

Hastaların hipofibrinojenemi sırasındaki ortalama fibrinojen düzeyi $134,25 \pm 44,80$ mg/dL (46,50-194,80) Hb değerleri ortalaması $11,13 \pm 3,24$ gr/dL (5,90-17,10), WBC ortalaması $7571,07 \pm 5234,80/\text{mm}^3$ (710-22800), PLT ortalaması $172892,86 \pm 118717,32/\text{mm}^3$ (17000-478000) idi.

Kemik iliği biyopsisi yapılan 7 hastanın 3'ünde (%42,9) hemofagositoz görüldü. 1 (%14,3) hastanın kemik iliği hiposellüler, 2 (%28,6) hastanın normosellüler iken, 4 (%57,1) hastanın kemik iliği ise hipersellüler idi.

Hipofibrinojenemi tespit edildiği sıradaki ayrıntılı laboratuvar sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo1. Hipofibrinojenemisi olan hastaların demografik özellikleri

	N=28
Cinsiyet, Kadın/Erkek	19/9
Hipofibrinojenemi sırasında hasta yaşı, ortalama $\pm$ SS, (min-max), yıl	$51,25 \pm 11,88$ (28-75)
Primer romatolojik hastalık süresi, ortalama $\pm$ SS, (min-max), yıl	$12,86 \pm 9,22$ (1-36)
Primer romatolojik hastalık	
Romatoid Artrit, n, (%)	10 (35,7)
Sistemik Lupus Eritematozus, n, (%)	4 (14,3)
Ailevi Akdeniz Ateşi, n, (%)	4 (14,3)
Sjögren Sendromu, n, (%)	2 (7,1)
Antifosfolipid Sendromu, n, (%)	2 (7,1)
Makrofaj Aktivasyon Sendromu, n, (%)	2 (7,1)
Mikroskopik Polianijit, n, (%)	1 (3,6)
Sistemik Skleroderma, n, (%)	1 (3,6)
Behçet Hastalığı, n, (%)	1 (3,6)
Hemofagositik Lenfositosis (primer), n, (%)	1 (3,6)

Ölen hasta sayısı, n, (%)	4 (14,3)
---------------------------	----------

Tablo 2. Hipofibrinojenemi sırasındaki laboratuvar bulguları

	Ortalama±SS	Min-Max
Hemoglobin, ort±SS, gr/dL	11,13±3,24	5,90-17,10
Lökosit sayısı, ort±SS, 10 ³ /uL	7571,07±5234,80	710-22800
Absolü Nötrofil sayısı, ort±SS, 10 ³ /uL	5349,64±4212,32	170-18070
Absolü Lenfosit sayısı, ort±SS, 10 ³ uL	1506,43±1096,08	240-5800
Trombosit, ort±SS, 10 ³ uL	172892,86±118717,32	17000-478000
Glukoz, ort±SS, mg/dL	101,29±34,77	53-200
Kreatinin, ort±SS, mg/dL	1,26±1,38	0,35-6,49
Albumin, ort±SS, g/dL	3,23±0,93	1,78-4,70
Total Protein, ort±SS, g/dL	5,78±1,36	3,37-8,56
AST, ort±SS, U/L	66,82±99,56	11-393
ALT, ort±SS, U/L	33,39±30,96	5-122
LDH, ort±SS, U/L	823±1254,73	162-5271
ESH, ort±SS, mm/saat	13,50±13,70	3-57
CRP, ort±SS, mg/L	19,55±32,35	0,3-109
PT, ort±SS, sn	14,63±3,87	10-26,20
INR, ort±SS	1,24±0,34	0,82-2,25
aPTT, ort±SS, sn	38,62±17,23	21,50-104
D-Dimer, ort±SS, mg/dL	6,59±11,74	0,33-48,90
Fibrinojen, ort±SS, mg/dL	134,25±44,80	46,50-194,80

ALT;alanin aminotransferaz, AST;aspartat aminotransferaz, aPTT;aktif parsiyel tromboplastin zamanı, CRP;C-reaktif protein (CRP, 0,0-5m/L), ESH;eritrosit sedimentasyon hızı, INR;uluslararası normalleştirilmiş oran, LDH;laktat dehidrogenaz, PT; protrombin zamanı

Hipofibrinojenemi nedenleri

Hastalar hipofibrinojenemi gelişme nedenlerine yönelik incelendiğinde, en sık nedenler olarak 8 (%28,6) hastada ilaç (tosilizumab) yan etkisi, 7 (%25) hastada DİK, 5 (%17,9) hastada kronik

karaciğer hastalığı ve 3 (%10,7) hastada ise plazmaferes saptanmıştı. İki hastada etyoloji aydınlatılamadı. Hipofibrinojeneminin tüm nedenleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hipofibrinojenemi nedenleri

	N	%
İlaç (tosilizumab) yan etkisi	8	28,6
DİK	7	25
Karaciğer Yetmezliği/Kronik Karaciğer Hastalığı	5	17,9
Plazmaferes	3	10,7
Makrofaj Aktivasyon Sendromu	2	7,1
Nedeni Bilinmeyen	2	7,1
Hemofagositik Lenfositosis	1	3,6

DİK; dissemine intravasküler koagülasyon

Hipofibrinojenemi için verilen tedaviler ve sonlanım

İlaça bağlı (tosilizumab) fibrinojen düşüklüğü saptanan hastalardan 5'inin ilacına ara verildi. Bir hastada ekimoz geliştiğinden ilacı kesildi. Hipofibrinojenemi sırasında hastaların %25'i antibiyotik almışken, 1 hastaya fibrinojen konsantrisi verildi. Kriyopresipitat verilen 6 (%21,4) hastanın en düşük fibrinojen ortalaması 81,99±37,31 idi. Kriyopresipitat hematoloji görüşü alınarak önerilerine göre fibrinojen düzeyi 100 mg/dl altında olan ve/veya kanamaya ait semptomları olan hastalara verilmişti. Hastalara hipofibrinojenemi

nedeniyle verilen tedavi (veya ilaç kesilmesinden sonra) sonrası fibrinojen değerleri ortalaması 272,28±121,61 mg/dL (51,40-503,49) olarak saptanmıştı.

Hipofibrinojenemi sonlanımına göre grupların karşılaştırılması

Hipofibrinojenemi gelişen hastaların 4'ü (%14,3) takip sırasında ölmüştü. Hipofibrinojenemi tespit edilen hastalar sağ kalımlarına göre kıyaslandı. Ölen 4 hasta fibrinojen düşüklüğü görüldükten ortalama 3,50±2,64. gününde ölmüştü (p=0,032). Bu iki grupta hastalar romatolojik tanılarına yönelik

karşılaştırıldığında ise bir fark saptanmadı (p=0,531).

Hipofibrinojenemi nedenlerine yönelik kıyaslandığında ölen 4 hastanın 4'ünde de (%100) DİK nedenli hipofibrinojenemi geliştiği görüldü (p=0,029).

Hb değerleri yaşayanlarda $11,87 \pm 2,87$ gr/dL, ölenlerde ise $6,67 \pm 0,68$ gr/dL olarak belirlendi (p<0,001). Yine tam kan sayımında PLT değerleri yaşayanlarda $192250 \pm 115655,12$ $10^3/uL$, ölenlerde $56750,00 \pm 57540,56$ /mL bulundu (p=0,032). Hemostaz parametrelerinde PT yaşayan grupta $13,50 \pm 2,46$ sn, ölen grupta $21,42 \pm 4,12$ sn ((p<0,001). İNR yaşayan grupta $1,14 \pm 0,23$, ölen grupta $1,82 \pm 0,38$ (p<0,001). D-dimer yaşayan grupta $2,65 \pm 2,26$ mg/L, ölen grupta $20,36 \pm 20,84$ mg/L (p=0,025) saptandı.

Hipofibrinojenemi saptandığı sırada ölen hastaların fibrinojen ortalaması $84,59 \pm 52,42$ mg/dL ve hayatta kalan grubun fibrinojen ortalaması ise $142,52 \pm 38,70$ mg/dL idi (p=0,014).

Ölen ve hayatta kalan grubun hastaların klinik ve laboratuvar sonuçları Tablo 4'te verilmiştir.

DİK gelişen hasta özellikleri ve ölen 4 hastanın ayrıntılı özellikleri.

DİK gelişimine bağlı hipofibrinojenemisi olan 7 hastanın yaş ortalaması $51,29 \pm 12,98$ yıl idi. Hastaların 4'ü kadın idi. 7 hastanın 3'ünde SLE, 1'inde Sjögren sendromu, 1'inde Sistemik skleroderma, 1'inde Behçet hastalığı ve 1'inde ise FMF mevcuttu. 7 hasta için Hb ortalaması $7,91 \pm 2,7$ gr/dL, PLT ortalaması 154285 ± 160527 $10^3/uL$, CRP ortalaması $57,94 \pm 38,54$ mg/L ve fibrinojen ortalaması ise $106,46 \pm 46,1$ mg/dL idi. DİK'li ölen 4 hastanın yaş ortalaması ise $59,5 \pm 8,88$ yıl idi. 3'ü kadın idi. 1 hasta Sistemik skleroderma+kolanjiosellüler karsinom+bakteriyel pnömoni+sepsis, 1 hasta Sjögren sendromu+Hodgkin lenfoma+pnömoni+sepsis, 1 hasta SLE+bakteriyel menenjit, 1 hasta Behçet hastalığı+batın içi kanamaya bağlı DİK ile izlenmişti. Sonuç olarak DİK'e bağlı fibrinojen düşüklüğü olan 4 hastadan 3'ünde DİK enfeksiyona ve 1 hastada ise kanamaya bağlı gelişmişti. 3 hastada ölüm enfeksiyona diğer hastada ise kanamaya bağlıydı.

Tablo 4. Hipofibrinojenemisi olup ölen ve hayatta kalan hastaların karşılaştırılması

	Yaşayanlar	Ölenler	P
n	24	4	-
Cinsiyet, Kadın/Erkek	16/8	3/1	1
Hastalık süresi, ort±SS, yıl	12,42±9,45	15,50±8,34	0,546
Hipofibrinojenemi sırasında hasta yaşı, ort±SS, yıl	51,46±12,38	50±9,55	0,825
Altta yatan hastalık			0,531
Sistemik Lupus Eritematozus, n	2	2	
Sjögren Sendromu, n	1	1	
Romatoid Artrit, n	10	0	
Mikroskopik Polianjit, n	1	0	
Sistemik Skleroz, n	1	0	
Behçet Hastalığı, n	1	0	
Ailevi Akdeniz Ateşi, n	3	1	
Antifosfolipid Sendromu, n	2	0	
Hemofagositik Lenfositosis, n	1	0	
Makrofaj Aktivasyon Sendromu, n	2	0	
Hipofibrinojenemi nedeni			0,029
DİK, n	3	4	
Hemofagositik Lenfositosis, n	1	0	
Makrofaj Aktivasyon Sendromu, n	2	0	
Plazmaferez, n	3	0	
Kronik karaciğer hastalığı, n	5	0	
İlaç yan etkisi, n	8	0	
Klinik			
Asemptomatik, n, (%)	9 (%37,5)	0	0,273
Ateş, n, (%)	5 (%20,8)	3 (%75)	0,058
Döküntü, n, (%)	3 (%12,5)	0	1
Kanama, n, (%)	2 (8,4)	2 (%50)	0,081
Tromboz, n, (%)	1 (%4,2)	0	1
Splenomegali, n, (%)	4 (%16,7)	0	1
Hepatomegali, n, (%)	6 (%25)	1 (%25)	1
Hemoglobin, ort±SS, gr/dL	11,87±2,87	6,67±0,68	<0,001
Lökosit sayısı, ort±SS, $10^3/uL$	7916,67±5401,99	5497,50±4026,77	0,728
Absolü Nötrofil sayısı, ort±SS, $10^3/uL$	5561,25±4316,78	4080±3784,19	0,681

Absolü Lenfosit sayısı, ort±SS, 10 ³ uL	1600,83±1150,38	940±409,39	0,186
Trombosit, ort±SS, 10 ³ uL	192250±115655,12	56750±57540,56	0,032
Glukoz, ort±SS, mg/dL	94,83±29,89	140±41,20	0,015
Kreatinin, ort±SS, mg/dL	1,15±1,23	1,87±2,26	0,728
Total protein, ort±SS, g/dL	5,84±1,42	5,47±1,12	0,684
Albumin, ort±SS, g/dL	3,37±0,91	2,51±0,84	0,149
AST, ort±SS, U/L	65,13±106,15	77±51,55	0,095
ALT, ort±SS, U/L	36±32,51	17,75±11,87	0,235
LDH, ort±SS, U/L	729,86±1346,28	1257,67±685,28	0,068
CRP, ort±SS, mg/L	9,60±21,09	71,80±32,78	0,002
Prokalsitonin, ort±SS, ng/mL	0,40±0,28	6,89±10,61	0,111
PT, ort±SS, sn	13,50±2,46	21,42±4,12	<0,001
İNR, ort±SS	1,14±0,23	1,82±0,38	<0,001
aPTT, ort±SS, sn	36,62±16,45	50,62±19,32	0,095
D-dimer, ort±SS, mg/dL	2,65±2,26	20,3600±20,84	0,025
Fibrinojen, ort±SS, mg/dL (en düşük değer)	142,52±38,70	84,59±52,42	0,014

ALT;alanin aminotransferaz, AST;aspartat aminotransferaz, aPTT;aktif parsiyel tromboplastin zamanı, CRP;C-reaktif protein (CRP, 0,0-5mg/L), DİK; dissemine intravasküler koagülasyon, İNR;uluslararası normalleştirilmiş oran, LDH;laktat dehidrogenaz, PT; protrombin zamanı

4. Tartışma

Literatürde hipofibrinojenemi etyolojisini araştıran çok fazla çalışma yoktur. Çalışmaların çoğu cerrahi (obstetrik cerrahi), acil servis ve yoğun bakım kliniklerinden gelmektedir (4,7,14,15). Çalışmamız romatoloji kliniğinden yapılmış literatürdeki ilk çalışmadır. On yıllık süre içinde hipofibrinojenemi sıklığını %1,78 (28/1573) olarak saptadık.

Literatürdeki nadir çalışmalarda fibrinojen düşüklüğü için farklı sınır değerler alınarak hastalar değerlendirilmiştir (4,5,14). Amini ve ark.nın gastrointestinal kanama nedenli acil servise başvuran hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada fibrinojen değerleri <100 mg/dL olan 12 hasta değerlendirilmiştir (5). Danes ve ark.nın yaptığı kanaması olan veya kanama riski yüksek olup fibrinojen konsantrisi ile tedavi edilmiş hastaların retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada ise fibrinojen değeri median 76 (35) mg/dL olarak alınan 69 hipofibrinojenemik hasta dahil edilmiştir. Hastaların 40'ı kadınlardan oluşmuştur. Çalışmada hastaların ortalama yaşı 52 yıl olarak bulunmuştur (4). de Lucena ve ark.nın erişkin yaş grubunda yaptığı kontrollü, retrospektif bir çalışmada ise acil servise şiddetli travma ile başvuran fibrinojen değerleri <200 mg/dL olan fibrinojen konsantrisi ile tedavi edilen 32 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 28'i erkeklerden oluşmuştur, hastaların yaş ortalaması 42,1 yıl olarak bulunmuştur (14). Çalışmamızda ise fibrinojen düzeyi <200 mg/dL olan olguların 19'u (%67,9) kadın idi. Hipofibrinojenemi tespit edildiğinde olguların ortalama yaşı 51,25±11,88 (28-75) yıldı. Bahsedilen çalışmalardaki cinsiyet oranlarındaki ve yaş ortalamaları arasındaki farklılığın çalışma popülasyonunun farklılığından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Literatürde hipofibrinojenemi etyolojisini araştıran çalışmalar farklı kliniklerden yapılmıştır. Hipofibrinojeneminin nedenleri çalışmanın yapıldığı popülasyon ve kliniklere göre değişmektedir. Weinkove ve ark.nın genel popülasyon üzerinde retrospektif olarak yaptıkları çalışmada, edinsel hipofibrinojenemi nedeniyle tedavi edilen 30 hastayı değerlendirmişlerdir. Buna göre bu yetişkin hastalarda hipofibrinojenemi nedenleri olarak hastaların 8'inde plasenta dekolmanı, 7'sinde yoğun kan kaybı ve kan transfüzyonu, 5'inde karaciğer yetmezliği, 5'inin postkardiyak cerrahi öyküsü olduğunu ve 5 hastanın da diğer nedenler (sepsis, kanama ile seyreden akut pankreatit, toksik epidermal nekroliz, miyokard enfarktüsü nedeniyle sistemik tromboliz, metastatik küçük hücreli karsinom) olarak saptamışlardır (7). Danes ve ark. nın yaptığı, 69 edinsel hipofibrinojenemili hastanın dahil edildiği çalışmada ise 43 hastada akut fibrinojen düşüklüğü, 26 hastada ise kronik fibrinojen düşüklüğü olduğu görülmüştür. Akut fibrinojen düşüklüğü görülen hastalar nedenlerine yönelik incelendiğinde, 14 (%20,3) hastada üst gastrointestinal sistem kanaması, 11 (%15,9) hastada ameliyat/travma öyküsü olduğu, 8 (%11,6) hastada sepsis olduğu, 6 (%8,7) hastada jinekolojik hastalık öyküsü olduğu, 4 (%5,8) hastada diğer nedenlerin olduğu görülmüştür. Kronik fibrinojen düşüklüğü olan 26 hasta nedenlerine yönelik incelendiğinde ise, 11 (%15,9) hastanın karaciğer nakilli olduğu, 10 (%14,5) hastanın kronik karaciğer yetmezliği olduğu, 5 (%7,2) hastanın ise hematolojik malignitesi olduğu görülmüştür (4). Romatoloji kliniğinden yaptığımız çalışmamızda 8 (%28,6) hastada ilaç yan etkisi, 7 (%25) hastada DİK, 5 (%17,9) hastada kronik karaciğer hastalığı, 3 (%10,7) hastada plazmaferez, 2 (%7,1) hastada MAS ve 1 (%3,6) hastada ise primer HLH etyolojik

neden olarak saptanmıştır. İki hastada etyoloji aydınlatılamamıştır.

Özellikle RA başta olmak üzere birçok inflamatuvar romatolojik hastalık tedavisinde kullanılan tosilizumab ile ilgili hipofibrinojenemi yayınları giderek artmaktadır (10-13). An ve ark.nın romatolojik hastalıklar nedeniyle tosilizumab tedavisi alan 83 hastayı retrospektif olarak analiz ettikleri çalışmalarında 32 (%38,55) hastada hipofibrinojenemi geliştiği görülmüştür. Fibrinojeni düşük olan gruptaki hastalarda semptom gözlenmemiştir. 21 (%65,63) hastada fibrinojen seviyesi normale dönerken, 11 (%34,38) hastanın fibrinojen seviyesi düşük kalmaya devam etmiştir (12). Çalışmamızda en sık hipofibrinojenemi nedeni tosilizumab kullanımı idi. Bu hastaların çoğu RA hastası olsa da fibrinojen düşüklüğü RA'ya değil tosilizumab kullanımına bağlı idi. 1 (%12,5) hastada ilaç kesilmişti. İlaç kesilen hasta dahil olmak üzere 2 (%25) hastanın fibrinojen seviyesi normale döndü. Tosiluzumab ilişkili hipofibrinojenemili hastaların çoğu asemptomatiktir (12,13). Muhtemelen asemptomatik hastalarda rutin olarak fibrinojen düzeyi bakılmadığından ve literatürdeki çalışmalarda hastalar yatan hastalardan oluştuğundan genel hipofibrinojenemi nedenleri arasında ilaç/tosilizumab ilişkili fibrinojen düşüklüğü oranları gerçeği yansıtmıyor olabilir. Günümüzde çeşitli endikasyonlarla kullanırlığı giderek artan tosilizumabın da fibrinojen düşüklüğü saptanan hastalarda olası etyolojik nedenler arasında sorgulanması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda ikinci en sık neden DİK idi. DİK, genellikle tedavi edilmediği takdirde yüksek oranda mortaliteye neden olmaktadır. DİK yönetiminin temel taşı koagülopatiyi tetikleyen altta yatan durumun tedavisidir (16). Wada ve ark.nın yaptığı 2839 DİK hastasını (1664'ü enfeksiyon kaynaklı, 801'i hematolojik nedenlere bağlı, 374'ü diğer nedenlere bağlı) değerlendirdikleri çalışmada tüm gruplarda hipofibrinojenemisi olmayan hastaların sağ kalımlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (6). Çalışmamızda 7 (%25) hastada hipofibrinojeneminin nedeni olarak DİK tespit edilmiştir. DİK görülen 7 hastanın 4'ü ölmüştü. Çalışmamızda ölen tüm hastalarda DİK saptanmıştı. Literatüre benzer şekilde en sık DİK nedeni enfeksiyon idi.

Hipofibrinojeneminin tedavisi altta yatan etyolojik nedene göre değişmektedir. Genel olarak bakıldığında kanamaya ait semptomlar varsa ve/veya fibrinojen düzeyine göre kriyopresipitat, plazma veya fibrinojen konsantresi verilmelidir. Enfeksiyona veya DİK'e ikincil durumda ise yine altta yatan

nedene yönelik tedaviler verilmelidir (16-19). Ahmed ve ark.nın yaptığı, fibrinojen düzeyi <200 mg/dL olan ve fibrinojen tedavisine ihtiyaç duyan, obstetrik hemorajili 77 hastanın dahil edildiği, 34'ünün (%44) kriyopresipitat (n=14) veya fibrinojen konsantresi (n=20) aldığı ve hipofibrinojeneminin her iki ürünün kullanımıyla da düzeldiği çalışmada, anne ölümünün olmadığı görülmüştür (15). Weinkove ve ark.nın fibrinojen konsantresinin etkinliğini ve güvenliğini araştırdıkları çalışmalarında hastaların %46'sında sadece kan bileşenleri ve fibrinojen konsantresi ile kanama durmuş ve yatan hasta mortalitesi %40 saptanmıştır (7). Çalışmamızda ise yaşayan 3 (%12,5), ölen 3 (%75) hastaya kriyopresipitat tedavisi ve yaşayan 4 (%16,7), ölen 3 (%75) hastaya ise antibiyotik tedavisi verildiği görülmüştür.

Hipofibrinojenemik hastaların dahil edildiği çalışmalarda fibrinojen düzeyleri ve diğer laboratuvar verileri farklılık göstermektedir. Ahmed ve ark.nın yaptığı majör obstetrik kanaması olan ve hipofibrinojenemi olan çalışmada kriyopresipitat tedavisi verilen ortalama serum fibrinojeni 104 mg/dL olan 14 kişilik grubun laboratuvar sonuçları incelendiğinde ortalama Hb değeri 12,4 gr/dL, PLT sayısı 92900 ± 12980 olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası ortalama serum fibrinojen düzeyi 305 ± 19 mg/dL olarak ölçülmüştür (15). Amini ve ark.nın 300 GİS kanamalı hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında ortalama fibrinojenin düzeyi $242,32 \pm 77,80$ mg/dL saptanmış ve fibrinojen düzeyi ≤ 100 mg/dL olan hasta oranı %4 (n=12) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada fibrinojen seviyesinin mortalite üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır (5). Çalışmamızda hipofibrinojenemi saptandığı sırada ölen 4 hastanın serum fibrinojen değerleri ortalama $84,59 \pm 52,42$ mg/dL ve yaşayan 24 hastanın serum fibrinojen değeri $142,52 \pm 38,70$ mg/dL idi (p=0,014), tedavi sonrası fibrinojen düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştı. Hastaların 15'inde (%53,6) hipofibrinojenemi düzeldi. 4 (%14,3) hasta $5,25 \pm 4,64$ (1-11) gün sonra ölmüştü.

Çalışmamızın en güçlü yanlarından biri daha önce romatolojik hastalıklarda değerlendirilmemiş olan hipofibrinojeneminin ayrıntılı bir şekilde analiz edilmesiydi. Bunun yanında çalışmamızın bazı sınırlılıkları da vardı. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif dizaynı idi. İkincisi ise romatoloji bölümünde izlenmiş olan tüm hastalara fibrinojen düzeyi bakılmamış olmasıydı. Bu da gerçek insidansın daha yüksek veya daha düşük saptanmış olmasına neden olmuş olabilir. Bir diğeri ise hastaların etyolojik nedenleri heterojen (bazı hastalarda altta yatan hastalıklar bazılarında ise ilaçlar veya yapılan işlemler (plazmaferez gibi)

fibrinojen düşüklüğüne bağlı) olduğundan ölüm için bir risk faktörü belirleyememek idi. Bunun dışında göreceli hasta sayısının az olması etyolojik nedenlere göre gruplararası karşılaştırmaya engel olmuştur.

Sonuç olarak, romatolojik hastalıkların seyrinde/romatoloji pratiğinde hipofibrinojenemi ile karşılaşmak mümkündür. Hastalar heterojen bir grup olduğundan ve asemptomatik hastalarda fibrinojen rutin bakılmadığından gerçek bir insidans/prevelans belirlemek çok zordur. Romatolojik hastalığı olup fibrinojen düşüklüğü saptanan bireylerde klasik ve iyi bilinen nedenler arasında yer alan DİK, karaciğer hastalıkları, plazmaferez ve MAS/HLH yanında ilaç

(tosilizumab) ilişkili hipofibrinojenemi de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Uygun hastada kriyopresipitat ve/veya fibrinojen ekstresi ve enfeksiyon varlığında antibiyotik veya antifungal ajanlar tedavide yerini almalıdır. Tedaviler hastaların komorbidite, kanamaya ait semptomlarına göre bireyselleştirilmelidir. Romatolojik hastalıklarda hipofibrinojeneminin gerçek insidansını ve prevelansını, nedenlerini, risk faktörlerini, ölüm için bağımsız risk faktörlerini belirlemek için çok merkezli, daha fazla hasta sayısı içeren prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- May JE, Wolberg AS, Lim MY. Disorders of Fibrinogen and Fibrinolysis. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2021;35(6):1197-217.
- Besser M, MacDonald S. Acquired hypofibrinogenemia: current perspectives. *JBM*. 2016;Volume 7:217-25.
- Casini A, Undas A, Palla R, et al. Diagnosis and classification of congenital fibrinogen disorders: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16:1887.
- Danés AF, Cuenca LG, Bueno SR, Mendarte Barrenechea L, Ronsano JBM. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang*. 2008 ;94(3):221-226.
- Amini A, Kariman H, Fattahi F, Rezaei MR. Prevalence of Hypofibrinogenemia Among Patients With Acute Gastrointestinal Bleeding: A Cross-Sectional Study *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences* Year:2019 | Volume:6 | Issue:3 Page(s): 410-413.
- Wada H, Kawasugi K, Honda G, Kawano N, Uchiyama T, Madoiwa S, Takezako N, Suzuki K, Seki Y, Ikezoe T, Iba T, Okamoto K. Sepsis-Associated DIC with Decreased Levels of Antithrombin and Fibrinogen is the Target for Combination Therapy with Thrombomodulin Alfa and Antithrombin. *TH Open*. 2023 22;7(1):e65-e75.
- Weinkove R, Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenemic states. *Transfus Med*. 2008 Jun;18(3):151-7.
- Wang J, Rong W, Yan H. Eighty-six cases of clinical characteristics and outcomes of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A meta-analysis study. *Immun Inflamm Dis*. 2024;12(8):e1364.
- Sule Yasar Bilge N, Korkmaz C. Hypofibrinogenemia in a patient with systemic lupus erythematosus: always a bad sign? Or not. *Lupus*. 2011;20(6):660-2.
- Üsküdar Cansu D, Demirtaş E, Andiç N, Üsküdar Teke H, Korkmaz C. Is it required to routinely check fibrinogen level in patients with rheumatic diseases on tocilizumab? Case-based review. *Rheumatol Int*. 2019;39(4):743-750.
- He T, Ling J, Yang J. Tocilizumab-induced hypofibrinogenemia in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Sci Rep*. 2023 3;13(1):9050.
- An Q, Ma R, Yuan D, Huang J, Luo J, Wang Y et al (2024) Clinical observation of hypofibrinogenemia induced by the treatment of tocilizumab in rheumatic diseases and exploration of risk factor for hypofibrinogenemia. *Clin Rheumatol* 43:1491–1501.
- Yıldırım R, Cansu DÜ, Dinler M, Korkmaz C. Evaluation of tocilizumab-induced hypofibrinogenemia in rheumatology practice: a retrospective, real-life, single-center experience. *Rheumatol Int*. 2024 ;44(12):2927-2934..
- de Lucena LS, Noronha FJD, Oliveira H de P, Lima NM. Early administration of fibrinogen concentrate in patients with polytrauma with thromboelastometry suggestive of hypofibrinogenemia: A randomized feasibility trial.
- Ahmed S, Harrity C, Johnson S, Varadkar S, McMorrow S, Fanning R, Flynn CM, O' Riordan JM, Byrne BM. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage--an observational study. *Transfus Med*. 2012 ;22(5):344-9.
- Squizzato A, Gallo A, Levi M, Iba T, Levy JH, Erez O, vd. Underlying disorders of disseminated intravascular coagulation: Communication from the ISTH SSC Subcommittees on Disseminated Intravascular Coagulation and Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(9):2400-7.
- Callum JL, Karkouti K, Lin Y. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. *Transfus Med Rev*. 2009 ;23(3):177-88.
- Casini A. How I treat quantitative fibrinogen disorders. *Blood*. 2024 Dec 19:blood.2024025712.
- Collins PW, Solomon C, Sutor K, et al. Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth*. 2014;113(4):585–595.