

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ROMATOLOJİ PRATİĞİNDE HİPOFİBRİNOJENEMİ SIKLIĞI VE
NEDENLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet Buğra KOÇ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2024

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ROMATOLOJİ PRATİĞİNDE HİPOFİBRİNOJENEMİ SIKLIĞI VE
NEDENLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet Buğra KOÇ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU

ESKİŞEHİR
2024

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Romatoloji Pratiğinde Hipofibrinjenemi Sıklığı ve Nedenlerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler “Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” tarafından, 18.01.2022 tarihinde, 23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Mehmet Buğra KOÇ’a ait “Romatoloji Pratiğinde Hipofibrinjenemi Sıklığı ve Nedenlerinin Değerlendirilmesi” adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof.Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof.Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof.Dr. Cengiz KORKMAZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu’nun.....Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR

Dekan

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitim sürecimde üzerimde emeği bulunan değerli hocalarıma, tezimin her aşamasında bana sabırla destek olan ve hem mesleki hem de insani değerleriyle kendime örnek aldığım çok sevgili tez hocam Prof. Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU'ya, beraber çalıştığımız yandal araştırma görevlileri ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan canım aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Koç, M.B. Romatoloji Pratiğinde Hipofibrinojenemi Sıklığı ve Nedenlerinin Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2024.

Hipofibrinojenemi, konjenital veya edinilmiş olabilir. Bu durum azalmış sentez, artmış tüketim veya hemodilüsyona bağlıdır. Bu çalışmada romatoloji pratiğinde hipofibrinojenemi sıklığı ve nedenlerini araştırmak başta olmak üzere hipofibrinojenemi görülen hastaların demografik, laboratuvar, klinik bulguları ve hasta sonlanımlarının saptanması, elde edilen verilerin mortalite üzerine etkisi ve literatür verileriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda romatoloji kliniğimizde takip edilen ve fibrinojen düzeyi düşük (≤ 200 mg/dL) olan hastalar etyolojiye yönelik olarak retrospektif olarak taranmıştır. 10 yıllık süre içinde hipofibrinojenemi sıklığını 1573 hasta içinde 28(%1,78) olarak saptadık. Çalışmamızdaki olguların 19(%67,9)'u kadın idi. Hastaların ortalama yaşı $51,25 \pm 11,88$ (28-75) yıldır. Çalışma grubunda hastaların %35,7(10)'si romatoid artrit (RA) ve %14,3(4)'ü ise sistemik lupus eritematozus (SLE) hastasıydı. Hastaların hipofibrinojenemi tespit edildiğindeki fibrinojen değerleri $134,25 \pm 44,80$ mg/dL (46,50-194,80), verilen tedavi sonrası fibrinojen değerleri $272,28 \pm 121,61$ mg/dL (51,40-503,49) idi. Takiplerde hastaların 15(%53,6)'inde hipofibrinojenemi düzeldi. 4(%14,3) hasta $5,25 \pm 4,64$ (1-11) gün sonra ölmüştü. Hastalar hipofibrinojenemi gelişme nedenlerine yönelik incelendiğinde, 8(%28,6) hastada tosilizumab yan etkisi, 7(%25) hastada diseminat intravasküler koagülasyon (DİK), 5(%17,9) hastada kronik karaciğer hastalığı, 3(%10,7) hastada plazmaferez, 2(%7,1) hastada makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ve 1(%3,6) hastada ise hemofagositik lenfhistiyosiz (HLH) etyolojik neden olarak saptanmıştı. 2 hastada etyoloji aydınlatılamadı. Hipofibrinojenemi nedenlerine yönelik kıyaslandığında ölen 4 hastanın 4(%100)'ünde de DİK nedenli hipofibrinojenemi geliştiği görüldü ($p=0,029$). Sonuç olarak, romatoloji pratiğinde hipofibrinojenemi ile karşılaşmak mümkündür. Sıklığı bilinmemektedir. İlaçlar dahil altta yatan hastalıkların da hipofibrinojenemiye neden olabileceği bilinmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hipofibrinojenemi, Fibrinojen, Romatoloji, Tosilizumab

ABSTRACT

Koc, M.B. Evaluation of Hypofibrinogenemia Frequency and Causes in Rheumatology Practice. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialization Thesis in Medicine, Eskisehir, 2024. Hypofibrinogenemia, may be congenital or acquired. This condition is characterized by decreased synthesis, increased consumption or hemodilution. The aim of this study was to investigate the frequency and causes of hypofibrinogenemia in rheumatology practice, to determine the demographic, laboratory, clinical findings and patient outcomes of patients with hypofibrinogenemia, also to evaluate their effects on mortality and to compare the obtained data with literature data. In our study, patients who were followed up in our rheumatology clinic and had low fibrinogen levels (≤ 200 mg/dL) were retrospectively screened for etiology. In a 10-year period, we found the frequency of hypofibrinogenemia as 28(1.78%) among 1573 patients. In our study, 19(67,9) of the patients were female. The mean age of the patients was 51.25 ± 11.88 (28-75) years. In the study group, 10(35.7%) patients had rheumatoid arthritis (RA) and 4(14.3%) patients had systemic lupus erythematosus (SLE). The fibrinogen values of the patients were 134.25 ± 44.80 mg/dL (46.50-194.80) when hypofibrinogenemia was detected and 272.28 ± 121.61 mg/dL (51.40-503.49) after the treatment. Hypofibrinogenemia resolved in 15(53.6%) patients during follow-up. 4(14.3%) patients died after 5.25 ± 4.64 (1-11) days. When the patients were analyzed for the causes of hypofibrinogenemia, 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 were found as etiological causes. In 2 patients, the etiology could not be clarified. When the causes of hypofibrinogenemia were compared, it was observed that hypofibrinogenemia due to DIC developed in 4(100%) of the 4 patients who died ($p=0,029$). In conclusion, it is possible to encounter hypofibrinogenemia in rheumatology practice. Its frequency is not known. It should be known that underlying diseases including drugs may also cause hypofibrinogenemia.

Key Words: Hypofibrinogenemia, Fibrinogen, Rheumatology; Tocilizumab

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fibrinojen	3
2.2. Konjenital Fibrinojen Anormallikleri	5
2.2.1. Konjenital Nicel Fibrinojen Anormallikleri	5
2.2.2. Konjenital Niteliksel Fibrinojen Anormallikleri	6
2.3. Edinsel Fibrinojen Anormallikleri	7
2.3.1. Disemine İntravasküler Koagülopati	8
2.3.2. Hemofagositik Lenfositik Lenfositik/Makrofaj Aktivasyon Sendromu	10
2.3.3. Karaciğer Hastalıkları	12
2.3.4. Antifibrinojen Antikorlar	14
2.3.5. Plazmaferez	15
2.3.6. İlaçlar	15
2.3.7. Fibrinojen Bozukluklarında Klinik ve Tedavi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmeler	19
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
KAYNAKLAR	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALS	Tam lenfosit sayısı
ALT	Alanin aminotransferaz
ALP	Alkalen fosfataz
ANS	Tam nötrofil sayısı
AST	Aspartat aminotransferaz
APTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BUN	Kan üre azotu
CRP	C-reaktif protein
DİK	Disemine intravasküler koagülopati
EKO	Ekokardiyografi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
GGT	Gama glutamil transferaz
HLH	Hemofagositik lenfohistiyositoz
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
LDH	Laktat dehidrogenaz
MAS	Makrofaj aktivasyon sendromu
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
MPA	Mikroskobik polianjitis
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PLT	Trombosit sayısı
PT	Protrombin zamanı
RA	Romatoid artrit

SLE	Sistemik lupus eritematozus
tPA	Doku plazminojen aktivatörü
vWF	Von Willebrand faktör
WBC	Beyaz kan hücresi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Fibrin Polimerizasyonu ve Fibrinolizis	5
2.2. Hipofibrinojeneminin sınıflandırılması	6
2.3. Karaciğerin hematopoetik sistem üzerine etkisi	13

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Konjenital fibrinojen anormallikleri	7
2.2. Edinsel fibrinojen anormallikleri	8
2.3. Dissemine intravasküler koagülopati ilişkili nedenler	9
2.4. ISHT dissemine intravasküler koagülopati skoru	10
2.5. Hemofagositik lenfohistiyositoz-2004 kriterleri	11
2.6. Kronik karaciğer hastalarında hemostaz	14
4.1. Hipofibrinojenemisi olan hastaların demografik özellikleri	21
4.2. Hipofibrinojenemisi olan hastaların zemindeki romatolojik tanıları	22
4.3. Hastaların hipofibrinojenemi sırasındaki klinik bulguları	22
4.4. Hipofibrinojenemi sırasındaki laboratuvar sonuçları	23
4.5. Hastaların hemostaz, fibrinojen ve D-dimer sonuçları	24
4.6. Hastaların hipofibrinojenemi nedenleri	25
4.7. Hipofibrinojenemi için verilen tedaviler	26
4.8. Hipofibrinojenemi görülen ölen ve ölmeyen hastaların karşılaştırılması	27
4.9. Hipofibrinojenemi görülen ölen ve ölmeyen hastaların laboratuvar karşılaştırılması	29

1. GİRİŞ

Fibrinojen, yaklaşık 340 kDa'lık moleküler ağırlığa sahip disülfid bağlarıyla bağlanan bir glikoproteindir. Fibrinojen, iki dış D alanından ve bir merkezi E alanından oluşur ve kromozom 4 tarafından kodlanır. Albümin ve immüoglobulinlerden sonra en çok bulunan plazma proteinlerinden biridir. Bir kez salgılandığında, plazmada 200 ila 400 mg/dL konsantrasyonda dolaşır ve yarılanma ömrü 3 ila 4 gündür. Akut faz proteini olarak, dolaşımdaki fibrinojen seviyeleri, inflamatuvar bir yanıt sırasında 2 ila 4 kat artabilir (1,2). Karaciğerde üretilir ve trombin için ana substrattır. Dönüştürülmemiş formunda fibrinojen, trombositlerin glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerini birbirine bağlayarak trombosit agregasyonuna katkıda bulunur. Ayrıca, substrat dışı trombin bağlanmasına ve fibrinolizise katılır (2). Fibrinojen hem primer hem de sekonder hemostazda önemli bir rol oynar. Primer hemostaz sırasında, g zincirlerinin karboksi terminal ucu, aktive trombositlerin yüzeyindeki glikoprotein IIb-IIIa'ya (integrin α IIb β 3) bağlanır ve trombosit agregasyonuna ve doku hasarı bölgesinde bir trombosit "tıkaç" oluşumuna yol açar. Sekonder hemostazda fibrinojen kademeli olarak fibrine dönüştürülür (1). Fibrinojendeki anormalliklerden başlangıçta protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombin zamanı dahil yaygın pıhtılaşma tetkiklerinin uzamasıyla şüphelenilebilir.

Fibrinojen ile ilgili başlıca hastalıklar disfibrinojenemi, afibrinojenemi ve hipofibrinojenemidir. Hipofibrinojenemi, konjenital veya edinilmiş olabilir. Bu durum azalmış sentez, artmış tüketim veya hemodilüsyona bağlıdır (2).

Edinilmiş hipofibrinojenemi, tüketim koagülopatisi (örn. Dissemine intravasküler koagülopati [DİK]) veya travmanın neden olduğu koagülopati (örn., hacim replasmanı ile kan kaybından sonra hemodilüsyon) nedeniyle ortaya çıkabilir. Karaciğer hastalığı nedeniyle de karaciğer sentez fonksiyonunun azalmasına bağlı olarak disfibrinojenemi veya hipofibrinojenemi gelişebilir. Edinilmiş fibrinojen bozukluklarının diğer nedenleri arasında ilaçlar (örn., L asparaginaz), malignite (örn., multipl miyelom), replasman sıvısı olarak albümin kullanılarak yapılan plazma değişimi ve antifibrinojen antikorlara neden olan otoimmün hastalıklar (örn., romatoid artrit [RA] ve sistemik lupus eritematozus [SLE]) yer alır (1–3). Makrofaj aktivasyon

sendromu (MAS) da kazanılmış hipofibrinojeneminin önemli bir nedenidir (4). Edinilmiş fibrinojen bozuklukları olan hastalar asemptomatik olabilir veya kanama ve/veya trombotik olaylarla kendini gösterebilir (1).

Bu genel hipofibrinojenemi nedenleri dışında romatoloji pratiğinde tosilizumab kullanımı sırasında da hipofibrinojenemi tanımlanmıştır (5,6). Amacımız, romatoloji pratiğinde hipofibrinojenemi sıklığını ve nedenlerini ortaya koyarak pratik yaklaşıma ve literatüre katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibrinojen

Fibrinojen, kromozom 4 üzerinde bulunan (FGA, FGB, FGG) isimli üç gen tarafından kodlanır (7). Sentez esas olarak fibrinojen mRNA'larının bulunduğu hepatositlerde gerçekleşir. Fibrinojen, posttranslasyonel modifikasyon sonrası oluşan $\text{A}\alpha$, $\text{B}\beta$, γ polipeptidlerinden 2'şer adet içeren 340-kDa ağırlığında heksamerik bir glikoproteindir. Fibrinojeni oluşturan 6 polipeptid zinciri N-terminali şeklinde, merkezi bir E bölgesi ve bilateral simetri gösteren C-terminalleri şeklindedir. Kana salgılanır ve burada yüksek oranda bulunur. Nispeten uzun bir yarı ömre sahiptir (4 gün) ve yüksek konsantrasyonlarda bulunur (200-400 mg/dL) (8,9).

Trombin tarafından fibrinojenin N-terminalinde bulunan $\text{A}\alpha$ ve βB zincirlerindeki fibrinopeptidlerin uzaklaştırılmasıyla fibrinojen, fibrine dönüştürülür (8). Fibrinin kandaki polimerizasyonu boyunca ve sonrasında trombin aracılığıyla aktive edilen aktive faktör XIII aracılığıyla kovalent olarak bağlanır (10). Pıhtıyı lizise ve mekanik travmalara karşı korur (8). TAFI, α_2 -antiplazmin ve fibronektinin fibrine çapraz bağlanması kasılma sırasında pıhtı içerisinde kalmalarını sağlar (11–13). Fibrin lifleri %330'dan daha fazla uzama kabiliyetine sahiptir. Basınca, kopmaya ve gerilmeye yanıt verir. Viskoelastik özelliktedir, fibrin aynı zamanda doku plazminojen aktivatörü (tPA) aracılı plazmin üretimi için kofaktördür (8).

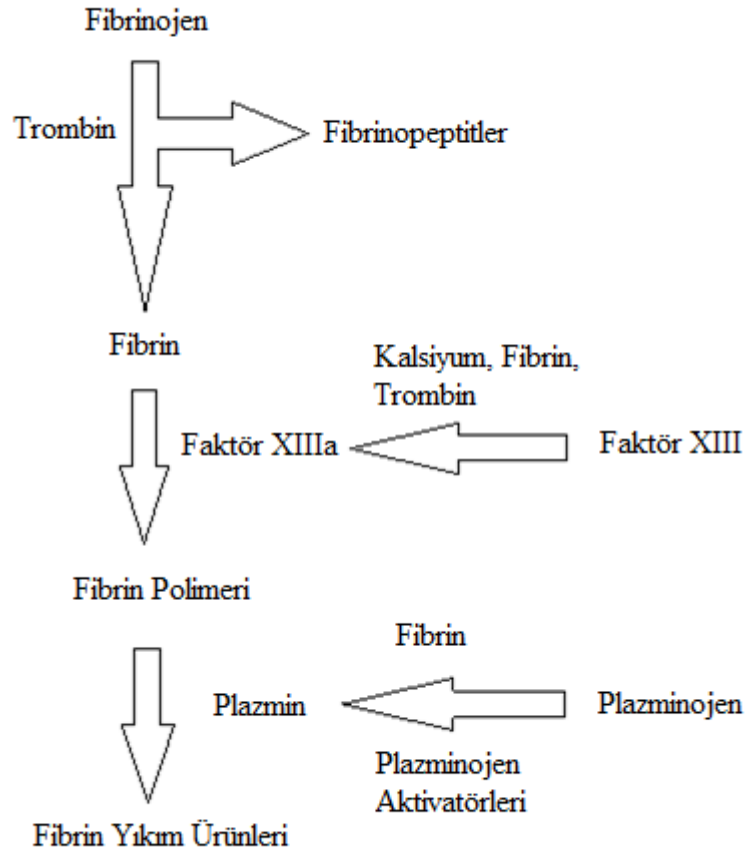
Fibrinojen hücrelerle etkileşime girerek hemostaz, trombozis ve inflamatuvar yanıtı düzenler. Trombositlerin üzerindeki β_3 integrin ile etkileşime girerek trombosit agregasyonuna ve pıhtı kasılmasına olanak verir. Aynı zamanda trombosit üzerindeki glikoprotein VI'yı indükleyerek trombüs formasyonunu destekler ve stabilize eder. Lökositler üzerindeki Mac1 integrin'e bağlanarak inflamatuvar yanıtı artırır. Kırmızı kan hücrelerine etki ederek kan viskozitesini ve sedimentasyon hızını etkiler. Endotelial hücrelerin üzerindeki integrinler ile etkileşime girerek trombüsün damar duvarına sabitlenmesini sağlar (8).

Kısaca 2 tip mutasyona bağlı fibrinojen eksikliği tanımlanmıştır. Tip-1 eksiklikte, öncelikle FGA ilişkili fibrinojen yapısal genleri ile ilişkilidir ve fibrinojenin kısmi veya tam kaybıyla sonuçlanmaktadır (konjenital hipofibrinojenemi, afibrinojenemi). Tip-2 mutasyonlar, fibrinojende niteliksel değişikliklere yol açar

(disfibrinojenemi) ve aynı zamanda fibrinojenin azalmasına da yol açabilirler (hipodisfibrinojenemi) (14). Diğer yandan fibrinojen içindeki genetik polimorfizimler fibrinojen konsantrasyon değişikliklerinin %2'sinden daha azını açıklayabilmektedir (15).

Fibrinojen ekspresyonu yaşla birlikte artar. İnflamatuvar durumlara göre değişiklik gösterir ve oldukça duyarlıdır. Glukokortikoid uygulamasıyla azalır ve akut faz yanıtının IL-6 aracılı indüksiyonu ile dolaşımdaki fibrinojeni 2 katından fazla arttırabilir (14). Ayrıca plazma fibrinojen düzeyi obezite, sigara ve oral kontraseptif kullanımıyla artmakta, alkol kullanımıyla azalmaktadır (16).

Klinikte fibrin pıhtının özellikleri önemlidir. Yoğun lifli pıhtılar, artan sertlik ve fibrinolizise direnç kardiyovasküler ve diğer hastalıklarda bulunur. Aterosklerozis, arterial tromboz, venöz tromboz ve kronik inflamatuvar hastalıklara neden olabilmektedir. Zayıf pıhtılar kanama ile ilişkilidir (8). Şekil 2.1'de fibrinojenden fibrin yıkım ürünü oluşum basamakları gösterilmiştir.



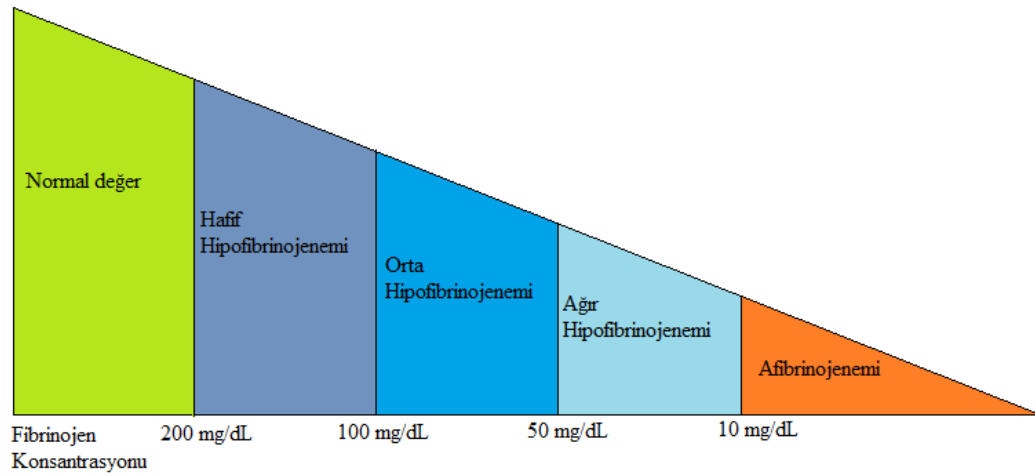
Şekil 2.1. Fibrin Polimerizasyonu ve Fibrinolizis (17).

2.2. Konjenital Fibrinojen Anormallikleri

Kalıtsal fibrinojen anormallikleri, niceliksel anormallikler (afibrinojenemi ve hipofibrinojenemi) veya niteliksel anormallikler (disfibrinojenemi) şeklinde görülmektedir (18).

2.2.1. Konjenital Nicel Fibrinojen Anormallikleri

Konjenital afibrinojenemi fibrinojen seviyesinin çok düşük olması veya ölçülememesi ile karakterizedir. Nadir görülen kalıtsal bir koagülopatidir. Yalnızca 2 mutasyon tanımlanmıştır (19). Şekil 2.2’de hipofibrinojeneminin fibrinojen konsantrasyonuna göre sınıflaması gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Hipofibrinojeneminin Sınıflandırılması (20).

Konjenital hipofibrinojenemi kantitatif bir bozukluktur. Fibrinojenin plazma konsantrasyonuna göre sınıflandırılır. Kanama riski afibrinojenemili hastalara kıyasla daha düşüktür. Klinik belirtilerin şekli ve şiddeti fibrinojen seviyelerine bağlıdır (20,21). Fibrinojen seviyeleri 100 mg/dL düzeylerinde olan hipofibrinojenemili hastalar çoğunlukla asemptomatiklerdir. Teorik olarak bu seviyeler kanamayı önleyecek ve hamileliği sürdürebilecek seviyelerdir (2). Kanama fenotipi fibrinojen seviyeleri 100 mg/dL nin altında olan hastalarda beklenmektedir. En az 70 mg/dL olan fibrinojen aktivite düzeyinin spontan kanamayı önlemesi beklenmektedir (22). Fibrinojen molekülündeki anormallikler spontan abortus ve postpartum kanama gibi gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmesi fibrinojenin plasenta ve implantasyonda ki rolünü göstermektedir (20).

2.2.2. Konjenital Niteliksel Fibrinojen Anormallikleri

Konjenital disfibrinojenemi azalmış fonksiyonel aktiviteyi tanımlamaktadır. Temelde mutasyonlar neden olmaktadır. Klinikte çoğunlukla asemptomatik seyretmekle birlikte kanama, trombofili veya her ikisi birlikte görülebilir. Bir alt tip olan hipodisfibrinojenemide ise klinikte ön planda tromboz görülmektedir (23). Tablo 2.1’de konjenital hipofibrinojenemi anormallikleri sınıflandırılmıştır.

Tablo 2.1. Konjenital hipofibrinojenemi anormallikleri (23).

	Afibrinojenemi	Hipofibrinojenemi	Disfibrinojenemi
Prevelans	Nadir	Daha sık	Daha sık
Fibrinojen	Ölçülemez	~100 mg/dL veya daha az	150-350 mg/dL
Semptom	Kanama, nadiren tromboz	Genelde asemptomatik	Asemptomatik, kanama ve/veya tromboz
Tedavi	Fibrinojen	Gerektiğinde Fibrinojen	Fibrinojen ve/veya antikoagülan

2.3. Edinsel Fibrinojen Anormallikleri

Edinilmiş fibrinojen anormallikleri artmış tüketime bağlı koagülopati (örneğin DİK) veya travmaya bağlı pıhtılaşma bozukluğu (örneğin hemodilüsyon) şeklinde gelişebilir (24–26). Karaciğer hastalıkları, karaciğerin sentez yeteneğinin azalması veya disfibrinojenemi ile hipofibrinojenemiye neden olabilir. Edinsel fibrinojen anormalliklerinin diğer nedenleri arasında ilaçlar (örneğin L-asparajinaz), maligniteler (örneğin multiple myelom), yedek sıvı olarak albuminin kullanıldığı plazma değişimleri ve otoimmün antifibrinojen antikorların görüldüğü hastalıklar (örneğin SLE, RA) bulunur (1,27,28). Hastalar klinik olarak konjenital fibrinojen anormalliklerine benzer şekilde asemptomatik olabilirler veya kanama ve/veya tromboz görülebilir. Bu klinik heterojenite altta yatan hastalığın etyolojisine ve diğer pıhtılaşma faktörlerine (prokoagülan ve anti-koagülan) bağlıdır (1). Laboratuvarında uzamış PT, aPTT ve beraberinde fibrinojen düşüklüğü görülmesi durumunda edinsel hipofibrinojenemiden şüphelenilmelidir. Diğer yandan fibrinojen bir pozitif akut faz proteindir. Bu sebeple normal aralıkta bulunabilir. Normal aralıktaki bir fibrinojen düzeyi klinik olarak anlamlı bir edinsel fibrinojen bozukluğunu temsil edebilir (29). Tablo 2.2’de edinsel hipofibrinojenemi nedenleri sınıflandırılmıştır.

Tablo 2.2. Edinsel hipofibrinojenemi anormallikleri (1–6).

PATOGENEZ	HASTALIKLAR	
Artmış tüketim	DİK Hemofagositik Lenfositik Lenfositik (HLH) / (MAS)	
Azalmış üretim	Karaciğer hastalıkları	Karaciğer sentez bozukluğu
Artmış yıkım	Antifibrinojen antikorlar	Otoimmün hastalıklar SLE, RA vb) İlaçlar (izoniazid, isoretinoin, L-asparajinaz, valproik asit vb)
Diğer	Plazma değişimi	Yedek sıvı olarak albümin kullanan plazma değişimi (PEX) PEX'i takiben fibrinojen seviyesi yaklaşık %50 düşebilir. Buna karşılık, PEX, bir yedek sıvı olarak plazma kullanılarak gerçekleştirilirse fibrinojendeki değişiklikler ihmal edilebilir düzeydedir
	Maligniteler	Hematolojik (Multipl myelom) veya solid kanserler (renal karsinom)
	Tosilizumab	Faktör XIII eksikliği

2.3.1. Dissemine İntravasküler Koagülopati

Normal hemostaz, vasküler hasar bölgesinde yeterli miktarda trombinin üretildiği organize bir süreçtir. Bu büyüyen trombüsün neden olduğu bozulma olmadan normal dolaşım akışını sürdürmek için prokoagülan ve antikoagülan yolların yanında profibrinolitik ve antifibrinolitik sistemler arasında sıkı koordinasyon vardır ve stabil bir pıhtı oluşumu ile sonuçlanır (30). Bu fizyolojik süreçler, DİK gelişen hastalarda patolojik olarak değişen derecelerde hemostatik süreci baskılayacak tetikleyici faktörler tarafından aşırı miktarda trombin üretilmesi gerçekleşir (31). Trombin fibrinojenden fibrin oluşumunda prokoagülan özellikle ilişkilidir, aynı zamanda üzerinde tenaz (Faktör IXa/Faktör VIIIa) ve protrombinaz (Faktör Xa/Faktör Va) komplekslerinin koagülasyonu ilerletmek için bir araya geldiği trombositleri aktive eder. Diğer taraftan trombin aynı zamanda trombomodulin ve protein C aktivasyonu yoluyla antikoagülan özelliklere de sahiptir. Aynı şekilde trombin,

fibrinolizin karşıt yönlerini de etkileyerek plazmin oluşturmak için tPA salınımını uyarır ve tersine plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) yoluyla inhibe eder (31–33). DİK hiçbir zaman tek başına ortaya çıkmaz, hastada DİK gelişmesi ile sonuçlanabilecek klinik bir bozukluğa sahip olduğunun tanınması açısından bir anahtardır (34). Tablo 2.3’te DİK ilişkili nedenler gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Dissemine intravasküler koagülopati ilişkili nedenler (34).

Sepsis ve ciddi enfeksiyon	
Travma	
Organ hasarı	Pankreatit
Maligniteler	Solid tümörler, lösemi
Obstetrik nedenler	Amniyon sıvı embolisi, preeklampsi, plasenta dekolmanı
Vasküler patolojiler	Büyük hemanjiom, vasküler anevrizma
Şiddetli karaciğer yetmezliği	
Toksik ve immunolojik nedenler	Yılan ısırıkları, ABO trasfüzyon uyumsuzluğu, nakil reddi

Pıhtılaşmaya yol açan ve pıhtılaşmayı düzenleyen yolların sistemik aktivasyonu ile karakterize olan DİK, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimiyle kanamaya neden olabileceği gibi organ yetmezliğine neden olabilecek fibrin pıhtılarının oluşmasıyla da sonuçlanabilir. DİK klinik laboratuvar tanısıdır, laboratuvardaki değişikliklerin hastanın altta yatan kliniğinin bilgisiyle yorumlanmalıdır (34). Laboratuvar da PT, fibrinojen, trombosit sayısı ve fibrin ilişkili belirteçler pıhtılaşma faktörünün aktivasyonu ve tüketimin derecesi hakkında bilgi verir (35). Trombosit sayısında azalma veya sonraki ölçümlerde düşüş eğiliminde olması DİK için hassas bir işarettir, azalmış fibrinojen seviyesi DİK için değerlidir (34). Fibrinojen DİK için düşük duyarlılığa (%22) yüksek özgüllüğe (%100) sahiptir (31). DİK tanısı için pek çok belirteç bildirilmekle birlikte tanı koyabilecek tek bir belirteç yoktur, tanının

laboratuvar belirteçlerinin kombinasyonu ile koyulması önerilmektedir (35). Tablo 2.4'de ISHT DİK skoru gösterilmiştir.

Tablo 2.4. ISHT dissemine intravasküler koagülopati skoru (34).

ISHT DİK skoru	
Hastanın DİK ile aşikar ilişkisi bilinen hastalığı var mı?	Evet: ilerle Hayır: bu algoritmayı kullanma
Koagülasyon testlerini iste	PT, trombosit sayısı, fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri (D-dimer)
Trombosit sayısı	>100x10 ⁹ /L : 0 puan <100x10 ⁹ /L : 1 puan <50x10 ⁹ /L : 2 puan
Fibrin yıkım ürünlerinde artış (D-dimer)	Artış yok: 0 puan Orta derecede artış: 2 puan Şiddetli artış: 3 puan
Uzamış PT	<3 sn: 0 puan >3 sn, <6 sn: 1 puan >6 sn: 2 puan
Fibrinojen seviyesi	>100 mg/dL: 0 puan <100 mg/dL: 1 puan
Skor toplamı ≥ 5 ise aşikar DİK	
Skor toplamı <5 ise henüz DİK değil ancak 1-2 gün sonra tekrarlayınız	

2.3.2. Hemofagositik Lenfositik Lenfositik / Makrofaj Aktivasyon Sendromu

Histiyoitler, mononükleer fagositik sistem hücrelerinin anormal birikimi ve davranışlarından kaynaklanan malign olmayan bozukluklar olarak tanımlanır. Ailesel olarak (genetik) ve sekonder olarak (sporadik) görülebilir (36).

MAS, romatizmal hastalıkların yaşamı tehdit eden acil ve uygun tedavi gerektiren bir komplikasyonudur. Sekonder HLH ile ilişkili bir hastalıktır. Primer HLH kalıtsal görülen bir hastalıktır. Sekonder HLH ise enfeksiyonlar, maligniteler ve otoimmün hastalıklar gibi diğer nedenler tarafından tetiklenir. MAS otoimmün hastalıkları ilişkili sekonder HLH nedenidir (4,37). MAS hemen hemen tüm romatizmal hastalıklarla birlikte görülebilir. Bugüne kadar en yaygın olanı juvenil idiyopatik artrit sistematik formudur (36). MAS immün sistem hücrelerinin aşırı uyarılması sonucu gelişir. MAS tanısı geç konması ve tedavisinin gecikmesi sebebiyle yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. MAS klinik olarak yüksek ateş, hepatosplenomegali, lenfopati ve hemorajik bulgulara sahiptir (4). Azalmış trombosit ve beyaz kan hücresi sayımı, azalmış albumin ve fibrinojen seviyeleri, artmış ferritin, aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri ve proteinüri varlığının erken tanıda yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü olduğu gösterilmiştir (38). MAS da hipofibrinojenemi, makrofajlardan salınan plazminojen aktivatör salgısının artması sonucunda gelişir. Bu da plazminojenin plazmine dönüşümüyle sonuçlanır. Hipofibrinojenemi eritrosit sedimentasyon hızında düşüşe yol açar (39). Tablo 2.5’de HLH-2004 kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Hemofagositik lenfhistiyositoz-2004 kriterleri (40).

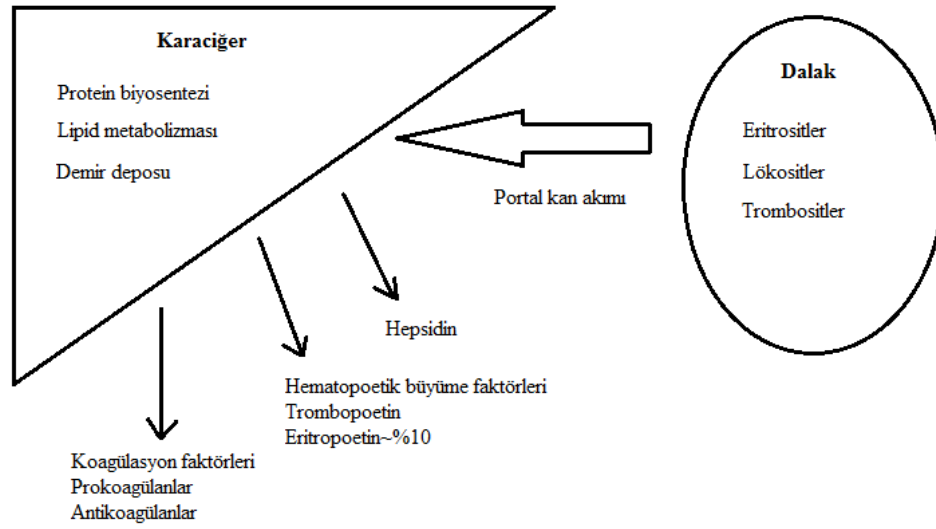
A)HLH ile uyumlu moleküler tanı	
B)HLH 8 tanı kriterinden 5’ini karşılaması	
1)Ateş	
2)Splenomegali	
3)Sitopeni	Hemoglobin <9 mg/dL, trombosit <100x10 ⁹ /L, nötrofil 1x10 ⁹ /L
4)Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi	Trigliserid ≥3.0 mmol/L, fibrinojen ≤150 mg/dL
5)Kemik iliği, dalak veya lenf nodunda hemofagositoz (malignite olmadan)	

Tablo 2.5. “Devamı” Hemofagositik lenfohistiyositoz-2004 kriterleri (40).

6)NK hücre aktivitesinin azalması veya hiç olmaması	
7)Ferritin $\geq$ 500 μ g/L	
8)sCD25 $\geq$ 2,400 U/ml	
Yukarıdaki kriterlerden A veya B birinin olması durumunda HLH tanısı konulabilir	

2.3.3. Karaciğer Hastalıkları

Karaciğer Faktör VIII ve Faktör XIII’ün dikkate değer istinaları dışında diğer pıhtılaşma faktörlerinin ve yapısal protein olan fibrinojenin sentezlendiği yerdir. Protein C, protein S gibi antikoagülan proteinler ve antitrombin de burada üretilmektedir. Karaciğer sadece polipeptid zincir oluşumu ve glikolizasyonda değil posttranslasyonel modifikasyonda da görevlidir (41,42). Fibrinojen normalde sialik asit içeren bir glikoproteindir. Karaciğer hastalığında olgunlaşmamış hepatositlerin eklediği aşırı sialik asit anormal protein fonksiyonu yani disfibrinojenemi ile ilişkili olabilmektedir (43). Fibrinojenin yapısı gibi niteliksel kusurlar sirozda koagülopatiye daha fazla katkıda bulunabilir. Hepatositler ve kupffer hücreleri aynı zamanda pıhtılaşma faktörleri ve fibrinoliz ürünlerinin dolaşımdan temizlenmesinde sorumludur (44). Şekil 2.3’de Karaciğerin hematopoetik sistem üzerine etkisi gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Karaciğerin hematopoetik sistem üzerine etkisi (42).

Kronik karaciğer hastalığı özellikle son evrede kanama ve çoğu prokoagülan faktörün azalması ile ilişkilidir. Prokoagülanların azalan seviyelerine antitrombin ve protein C gibi doğal antikoagülan seviyelerinin de azalması eşlik eder. İstisna olarak Faktör VIII ve von willebrand faktör (vWF) artmıştır. Fizyolojik koşullarda pıhtılaşma sistemi bu iki mekanizma ile dengelenmektedir. Kronik karaciğer hastalarında bu denge kırılған hale gelmektedir ve mevcut çevresel risk faktörlerine bağlı olarak kanama veya tromboza doğru ilerleyebilir (45). Karaciğer hastalıklarındaki hemostatik değişikliklerin çoğu altta yatan etyolojiden bağımsız olarak benzerdir (46). Tablo 2.6'da kronik karaciğer hastalığının hemostaz üzerine etkisi gösterilmiştir.

Tablo 2.6. Kronik karaciğer hastalarında hemostaz (45).

Kronik karaciğer hastalarında hemostaz	
Antitrombotik etkinlik	Protrombotik etkinlik
Primer hemostaz	
Trombositopeni, anormal trombosit fonksiyonu, trombopoetin üretiminin azalması, nitrik oksit ve prostasiklin üretiminin artması	vWF seviyesinde yükselme ADAMTS 13 seviyesinde düşüklük
Koagülasyon	
Faktör düşüklüğü (Fibrinojen, Faktör II, Faktör V, Faktör VII, Faktör IX, Faktör X ve Faktör XI), K vitamini eksikliği, disfibrinojenemi	Faktör VIII yüksekliği protein C, protein S, antitrombin ve heparinkofaktör II seviyesinde düşüklük kalıtsal trombofili
Fibrinolizis	
α 2-antiplazmin, Faktör XIII ve TAFI seviyesinde düşüklük t-PA seviyesinde yükseklik	Plazminojen seviyesinde düşüklük

2.3.4. Antifibrinojen Antikorlar

İmmunglobin üretiminin (örn., miyelom) veya otoantikor üretiminin (örn., SLE) arttığı hastalıklar anormal fibrin polimerizasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Fakat fibrinojene karşı oluşan bu spesifik aktivite sık değildir (28,47). Fibrinojen ve/veya fibrine karşı edinilmiş antikorlar fibrinopeptid salınımına, fibrin polimerizasyonuna veya Faktör XIIIa aracılı çapraz bağlanmaya müdahale eder ve genellikle anormal bir koagülasyon profili oluşmasına karşın kanama ile tutarlı bir korelasyon bulunamamıştır. Bunlar genellikle tam immunglobin molekülleridir ve vaka raporlarını hak edecek kadar nadirdirler (28). Sitrülenmiş proteinlere karşı gelişen otoantikorlar özellikle RA ile ilişkilidir ve hastalık başlangıcından önce mevcuttur

(48). Hastalığın daha şiddetli olmasıyla ilişkilidir (49). Sitrülenmiş proteinlere karşı gelişen antikorlar sitrülenmiş antijenleri tanırlar, sitrülenmiş antijenler arasından önce çıkanlar; vimentin, tip 2 kollajen, fibrinojen, histon ve sitrülenmiş alfa enolaz'dır (50,51). Sitrülenmiş fibrinojenin RA tanılı hastaların sinovial sıvısında olduğu bilinmektedir. Sitrülenmiş fibrinojene karşı gelişen otoantikör RA'li hastaların hem serumunda hem de sinovial sıvısında bulunmaktadır (48).

2.3.5. Plazmaferez

Terapötik plazma değişimi, hastanın kanının tıbbi bir cihazdan geçirildiği terapötik bir prosedürdür. Plazmayı kanın diğer bileşenlerinden ayırır. Plazma çıkarılır ve yerine kolloid solüsyonu (örneğin albumin ve/veya plazma) veya kristalloid/kolloid gibi bunların kombinasyonu gibi değiştirme solüsyonu kullanılır (52). Değişim sıvısı olarak albumin kullanımında tükenme koagülopatisi yani koagülasyon faktörlerinin tükenmesi gerçekleşir. Tek bir plazma değişiminden sonra pıhtılaşma faktörlerinde %60 azalma görülür. PT %30 uzar, aPTT 2 katına çıkar Bu artışlar genellikle tedaviden 1 gün sonra düzelirler, çoklu ardışık tedaviler uzun süreli artışlara neden olur. Taze donmuş plazma uygulamak işlem sonrası kanama risklerini minimize eder (53). Fibrinojenin düzelleme süresi diğer faktörlerden farklı olarak 48-72 saat olarak gösterilmiştir. Fibrinojenin tükenmesi daha derin ve daha uzun sürelidir fakat kalan seviyeler hemostatik gereksinimler için yeterlidir (54).

2.3.6. İlaçlar

Tosilizumab, RA'in ve diğer sistemik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan anti-IL-6 reseptör antikorudur (55). RA sadece eklem tutulumuyla ilişkili değil aynı zamanda kardiyovasküler mortaliteyi arttıran artmış protrombik aktiviteyle ilişkilendirilen sistemik tutulumlu otoimmün kronik bir hastalıktır (56,57). Tosilizumab ürün özelliklerinde C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarını azalttığı belirtiliyor. Ancak öyle görünüyor ki sadece normal seviyelere çekmekle kalmıyor hipofibrinojenemi de neden olmaktadır (55). IL-6 aynı zamanda trombopoiesi uyarmaktadır, tosilizumab kullanan hastalarda tosilizumabın IL-6 reseptörlerine bağlanması sonucu trombosit üretimini azalttığı bilinmektedir (58). Tosilizumab'ın aynı zamanda Faktör XIII plazma düzeyini azalttığı da bildirilmiştir (59-61). Faktör XIII pıhtılaşma kaskadının terminal fazında kalsiyum varlığında

trombin tarafından parçalanarak aktif hale gelir. Faktör XIIIa çapraz bağlanabilen bir transglutaminazdır, fibrin pıhtısının stabilizasyonunu sağlar ve fibrinolize direnç geliştirmesini sağlar (62).

Alteplaz, hem fibrin hem de plazminojene bağlandığında birkaç yüz kat artan enzimatik etkinlikle plazminojeni aktive eden rekombinant bir t-PA'dır (63). Plazmin oluşumu pıhtı alanıyla ve sistematik fibrinojenolizin sınırlı olmasına rağmen alteplaz ile trombolitik tedavi sırasında inme olgularının yaklaşık %5'inde ciddi bir fibrinojen azalması gözlenmektedir. Uzamış PT'nin görülmesi aynı zamanda intrakranial kanama göstergesidir ve hipofibrinojenemi ile ilişkilidir (64).

Valproik asit tüm nöbet türlerinde yaygın olarak uygulanan ana antiepileptik ilaçtır. Akut toksisite nadirdir ve ortaya çıktığında genellikle iyi huylu seyreder (65). En sık bildirilen yan etkiler anoreksi, bulantı ve kusmadır. Daha az sıklıkla trombositopeni, anormal trombosit fonksiyonu, vWF konsantrasyonunda azalma, anormal kanama zamanı, azalmış fibrinojen seviyeleri, uzamış PT, anormal kanama zamanı ve aPTT ile morarma, peteşi, hematoma ve burun kanaması rapor edilmiştir (66).

2.3.7. Fibrinojen Bozukluklarında Klinik ve Tedavi

Kantitatif fibrinojen bozukluklarının başlıca semptomları çeşitli bölgelerde meydana gelen kanamalardır. Genellikle fibrinojen düzeyiyle ilişkilidir (67). Afibrinojenemili hastalarda kanama sıklıkla spontan tekrarlayan ve bazen yaşamı tehdit edebilen kanamalar görülürken, orta dereceli hipofibrinojenemili hastaların çoğu asemptomatiktir ve genellikle travma sonrası kanama görülmektedir (68). Kantitatif fibrinojen bozuklukları aynı zamanda tromboembolizm ve nadir olarak dalak rüptürü, kemik ağrısı, karaciğer hastalıkları ile ilişkilidir (69).

Fibrinojen bozukluğu ve klinik olarak önemli kanama veya diğer pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği olmadan klinik olarak önemli kanamaya neden olabilecek acil cerrahi için hemostaz sağlanana kadar fonksiyonel fibrinojeni >150 mg/dL yükseltmek için fibrinojen replasmanının uygulanması önerilmektedir. Şiddetli kanama veya hemostatik açıdan zorlayıcı cerrahi için daha yüksek fibrinojen aralığı kullanılmalıdır. En şiddetli kanamalar için, intraserebral kanama gibi, 150 mg/dL–200 mg/dL'lik hedef kullanılır (70). Bu hedefler fonksiyonel fibrinojenin >100 mg/dL olması durumunda

hemostazın muhtemelen normal olacağını öne süren ve kalıtsal fibrinojen bozuklukları olan bireylerde fibrinojen konsantrisi uygulanmasıyla olumsuz etki riskinin düşük olduğunu ortaya koyan vaka raporlarından ve küçük serilerden elde edilen gözlemsel serilere dayanmaktadır (71–74). Konjenital fibrinojen bozukluklarında kriyopresipitat veya plazma ürünü yerine fibrinojen konsantrisi önerilmektedir (72). Kazanılmış fibrinojen bozukluklarında kanamanın yönetimi daha karmaşıktır çünkü diğer prokoagülan ve antikoagülan faktörler de anormal olabilir. Eğer fibrinojen eksikliği baskın anormallik ise, fibrinojen konsantrileri uygun olabilir, çoklu faktör eksikliği olan bireyler ise plazma ürünlerinden fayda görebilir (75,76).

Elektif cerrahide karar alırken ameliyatın türü, fibrinojen bozukluğunun şiddeti ve kişisel ve/veya ailedeki kanama ve trombozfenotipleri dikkate alınmalıdır. Kanama öyküsü olan ve konjenital afibrinojenemisi olan hastalar (kişisel veya aile kanama öyküsüne bakılmaksızın) kanama riski taşıyan elektrik prosedürlerden önce fibrinojen replasmanı almalıdır (70).

Trombozla seyreden hipofibrinojemik hastalarda kontrendikasyon olmadığı sürece antikoagülan ile tedavi edilmelidir. Venöz tromboz için düşük molekül ağırlıklı heparinler tercih edilmelidir. Varfarin, PT uzamazsa bir seçenek olarak kalır. Direkt oral antikoagülanların güvenliği ve etkinliği hakkında sınırlı veri vardır (77). Antikoagülan süresi trombofilik disfibrinojenemi taşıyıcıları dışında genel popülasyona benzer olmalıdır. Konjenital afibrinojenemisi olan hastalarda antikoagülan tedaviye kanama komplikasyonunu azaltmak için fibrinojen replasmanı eşlik etmelidir, fibrinojen >50mg/dL olan hastalar güvenle antikoagüle edilebilir (73).

DİK ile takipli hastalarda altta yatan nedene yönelik tedavi gereklidir. Aktif kanamayla birlikte uzamış PT/aPTT (>normal değerin 1,5 katı) veya azalmış fibrinojen seviyesi (<150mg/dL) taze donmuş plazma uygulaması faydalıdır. Taze donmuş plazma verilmesine rağmen devam eden kanaması ve hipofibrinojenemisi (<150mg/dL) olan hastalarda fibrinojen konsantrisi veya kriyopresipitat verilmesi önerilir. Trombozu baskın DİK vakalarında heparinin terapötik dozları dikkate alınmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparin, fraksiyone olmayan heparine tercih edilmelidir. Venöz tromboemboli profilaksisinde profilaktik dozlarda fraksiyone

olmayan heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir ancak antikoagülanların DİK üzerine doğrudan etkilerine yönelik kanıt yoktur (35).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız kesitsel bir kohort çalışması olup, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD’da 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2019 yılları arasında takip edilen ve fibrinojen düzeyleri istenmiş olan hastalar arasında fibrinojen düzeyi ≤ 200 mg/dL olan hastalar fibrinojen istek kodu ile bilgi işlem aracılığı ile saptandı. 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. Çalışma protokolü için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul başkanlığından 18.01.2022 Tarih ve 23 Sayılı kararı ile onay alınmıştır.

3.1. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmeler

Hastaların takip dosyalarından ve dijital kayıtlarından klinik bulguları ve laboratuvar sonuçları değerlendirildi. Laboratuvar parametreler olarak en düşük hipofibrinojenemi sırasında, hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi (MCV), beyaz kan hücresi (WBC), tam nötrofil sayısı (ANS), tam lenfosit sayısı (ALS), trombosit sayısı (PLT), glukoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, total protein, albumin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), gama glutamiltransferaz (GGT), direkt bilirubin, total bilirubin, trigliserid, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP, prokalsitonin, PT, INR, aPTT, D-Dimer, en düşük fibrinojen düzeyi ve düşüklük öncesi görülen fibrinojen düzeyi, tümör belirteçleri, faktör düzeyleri, ferritin 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 değerlendirildi. Fibrinojen düşüklüğü için verilen tedaviler, verilen tedavi sonrası fibrinojen düzeyi ve hasta sonlanımları ayrıntılı olarak analiz edildi. Hipofibrinojenemi nedenleri; DİK, HLH, MAS, romatolojik hastalık, plazmaferez, karaciğer yetmezliği/kronik karaciğer hastalığı, ilaç yan etkisi ve diğer olacak şekilde gruplandı.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

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 Statisticsfor Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD’da, 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2019 yılları arasında romatoloji polikliniği veya romatoloji servisinde takip edilen ve fibrinojen düzeyleri istenmiş olan hastalar arasında fibrinojen düzeyi ≤ 200 mg/dL olan hastalar etyolojiye yönelik olarak geriye dönük taranmıştır. 10 yıllık süre içinde hipofibrinojenemi sıklığını %1,78 (28/1573) olarak saptadık. Çalışmamıza 28 hasta dahil edilmiştir.

Olguların 19(%67,9)’u kadın 9(%32,1)’i erkek idi. Tanı sırasında hastaların yaş ortalaması $54,89 \pm 11,81$ (32-78) yıl idi. Hipofibrinojenemi tespit edildiğinde hastaların, hastalık süresi $12,86 \pm 9,22$ (1-36) yıl, ortalama yaşı $51,25 \pm 11,88$ (28-75) yıl idi. Takiplerde hastaların 15’inde (%53,6) hipofibrinojenemi düzeldi. 4(%14,3) hasta $5,25 \pm 4,64$ (1-11) gün sonra ölmüştü. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hipofibrinojenemisi olan hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet, Kadın/Erkek, (n)	19/9 (28)
Yaş, ort$\pm$SS, (min-max), yıl	$54,89 \pm 11,81$ (32-78)
Hastalık Süresi, ort$\pm$SS, (min-max), yıl	$12,86 \pm 9,22$ (1-36)
Hipofibrinojenemi sırasında hasta yaşı, ort$\pm$SS, (min-max), yıl	$51,25 \pm 11,88$ (28-75)
Hipofibrinojenemi süresi, ort$\pm$SS, (min-max), gün	$194,41 \pm 315,15$ (1-876)
Ölen hasta sayısı, %, (n)	%14,3 (4)
Kaç gün sonra ölüm olduğu, (min-max), gün	$5,25 \pm 4,64$ (1-11)
Hipofibrinojenemisi düzelenler, %, (n)	%53,6 (15)
Hipofibrinojenemisi düzelmeyenler, %, (n)	%46,4 (13)

Hipofibrinojenemi tespit edilen 28 hastanın romatolojik tanıları Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hipofibrinojenemisi olan hastaların zemindeki romatolojik tanıları

Hastalık Tanısı	
RA, % (n)	%35,7 (10)
SLE, % (n)	%14,3 (4)
FMF, % (n)	%14,3 (4)
Sjögren Sendromu, % (n)	%7,1 (2)
AFAS, % (n)	%7,1 (2)
MAS, % (n)	%7,1 (2)
Mikroskobik Polianjitis (MPA), % (n)	%3,6 (1)
Sistemik Skleroz, % (n)	%3,6 (1)
Behçet Hastalığı, % (n)	%3,6 (1)
HLH, % (n)	%3,6 (1)

Hastaların hipofibrinojenemi sırasındaki klinik semptomları değerlendirildiğinde 19(%67,9) hastada klinik semptom vardı. Bu hastaların 8(%28,6)'inde ateş, 7(%28,6)'sinde hepatomegali ve 4(%14,3)'ünde kanama görülmüş idi. Tablo 4.3'de hastaların hipofibrinojenmi sırasındaki klinik bulguları gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların hipofibrinojenemi sırasındaki klinik bulguları

Asemptomatik, %, (n)	%32,1 (9)
Ateş, %, (n)	%28,6 (8)
Hepatomegali, %, (n)	%25 (7)
Kanama, %, (n)	%14,3 (4)
Splenomegali, %, (n)	%14,3 (4)
Döküntü, %, (n)	%10,7 (3)
Tromboz, %, (n)	%3,6 (1)

Hastaların hipofibrinojenemi sırasındaki laboratuvar bulgularına bakıldığında ise hemoglobin değerleri $11,13 \pm 3,24$ gr/dL (5,90-17,10), beyaz küre sayısı $7571,07 \pm 5234,80$ /mm³ (710-22800), trombosit sayısı $172892,86 \pm 118717,32$ /mm³ (17000-478000) olarak tespit edildi. Hipofibrinojenemi tespit edildiğindeki tam kan sayımı, geniş biyokimya, ESH, CRP, prokalsitonin sonuçları Tablo 4.4’de verilmiştir.

Tablo 4.4. Hipofibrinojenemi sırasındaki laboratuvar sonuçları

Laboratuvar Değeri	Ortalama$\pm$SS	Min-Maks	Normal Aralık
Hemoglobin (gr/dL), ort$\pm$SS	11,13 $\pm$ 3,24	5,90-17,10	13,5-16,9
Lökosit sayısı (10³/uL), ort$\pm$SS	7571,07 $\pm$ 5234,80	710-22800	3910-10900
Absolü Nötrofil sayısı (10³/uL), ort$\pm$SS	5349,64 $\pm$ 4212,32	170-18070	2000-6700
Absolü Lenfosit sayısı (10³ uL), ort$\pm$SS	1506,43 $\pm$ 1096,08	240-5800	1100-3300
Trombosit (10³ uL), ort$\pm$SS	172892,86 $\pm$ 118717,32	17000-478000	166000-308000
Glukoz (mg/dL), ort$\pm$SS	101,29 $\pm$ 34,77	53-200	70-110
BUN (mg/dL), ort$\pm$SS	20,37 $\pm$ 14,30	3-52	6-20
Kreatinin (mg/dL), ort$\pm$SS	1,26 $\pm$ 1,38	0,35-6,49	0,7-1,20
Albumin (g/dL), ort$\pm$SS	3,23 $\pm$ 0,93	1,78-4,70	3,5-5,2
Total Protein (g/dL), ort$\pm$SS	5,78 $\pm$ 1,36	3,37-8,56	6,4-8,3
AST (U/L), ort$\pm$SS	66,82 $\pm$ 99,56	11-393	0-37
ALT (U/L), ort$\pm$SS	33,39 $\pm$ 30,96	5-122	0-41
ALP (U/L), ort$\pm$SS	284 $\pm$ 548,08	34-2402	0-129

Tablo 4.4. “Devamı” Hipofibrinojenemi sırasındaki laboratuvar sonuçları

LDH (U/L), ort±SS	823±1254,73	162-5271	135-225
GGT (U/L), ort±SS	130±187,39	7-717	8-61
Total Bilirubin (mg/dL), ort±SS	0,96±0,56	0,07-2,49	0-1,1
Direkt Bilirubin (mg/dL), ort±SS	0,56±0,53	0,02-2,10	0-0,2
ESH (mm/saat), ort±SS	13,50±13,70	3-57	-
CRP (mg/L), ort±SS	19,55±32,35	0,3-109	0,0-5
Prokalsitonin (ng/mL), ort±SS	3,28±7,34	0,17-22,68	0-0,04

Hastaların hipofibrinojenemi tespit edildiğindeki fibrinojen değerleri 134,25±44,80 mg/dL (46,50-194,80), verilen tedavi sonrası fibrinojen değerleri 272,28±121,61 mg/dL (51,40-503,49) idi. Hastaların hemostaz, D-dimer, tedavi öncesi ve sonrası fibrinojen değerleri Tablo 4.5’de verilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların hemostaz, Fibrinojen ve D-dimer sonuçları

Laboratuvar Değeri	Ortalama±SS	Min-Maks	Normal Aralık
PT (sn), ort±SS	14,63±3,87	10-26,20	9,9-11,8
İNR, ort±SS	1,24±0,34	0,82-2,25	0,8-1,2
aPTT (sn) , ort±SS	38,62±17,23	21,50-104	24-40
D-Dimer (mg/L), ort±SS	6,59±11,74	0,33-48,90	0-0,50
Fibrinojen (mg/dL), ort±SS	134,25±44,80	46,50-194,80	200-350
Tedavi sonrası Fibrinojen, ort±SS	272,28±121,61	51,40-503,49	200-350

Hastalar hipofibrinojenemi gelişme nedenlerine yönelik incelendiğinde, 8(%28,6) hastada tosilizumab 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 HLH etyolojik neden olarak saptanmıştı. 2 hastada etyoloji aydınlatılamadı. Plazmaferez yapılan 3(%100) hastanın plazmaferez öncesi fibrinojen değerleri >200 mg/dL idi. Bu hastaların 2'sine trombotik mikroanjiyopati, 1'ine pulmonorenal sendrom nedenli plazmaferez yapılmıştı. Hipofibrinojenemi nedenleri Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Hastaların hipofibrinojenemi nedenleri

Hipofibrinojenemi Nedenleri	N	%
Tosilizumab yan etkisi	8	28,6
DİK	7	25
Karaciğer Yetmezliği/Kronik Karaciğer Hastalığı	5	17,9
Plazmaferez	3	10,7
MAS	2	7,1
Nedeni Bilinmeyen	2	7,1
HLH	1	3,6

BT görüntülemeleri yapılan 11 hastanın 5(%45,5)'inde lenfadenopati ve 5(%45,5)'inde de organomegali saptandı. Kemik iliği biyopsisi yapılan 7 hastanın 3(%42,9)'ünde hemofagositoz varlığı görüldü. 1(%14,3) hastanın kemik iliği hiposellüler, 2(%28,6) hastanın kemik iliği normosellüler iken, 4(%57,1) hastanın kemik iliği hipersellüler idi. Hipofibrinojenemi sırasında hastaların %25'i antibiyotik almışken, fibrinojen düşüklüğü için 6(%21,4) hastaya kriyopresipitat, 1 hastaya fibrinojen konsantresi verildi. Tosilizumab'a bağlı fibrinojen düşüklüğü olan 1 hastada ilaç ekimoz nedenli kesildi. Hastaların fibrinojen düşüklüğüne yönelik verilen tedaviler Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Hipofibrinojenemi için verilen tedaviler

Tedaviler	N	%
Antibiyotik	7	25
Kriyopresipitat	6	21,4
Steroid	4	14,3
İlaç Kesilmesi (Tosilizumab)	1	3,6
Fibrinojen Konsantresi	1	3,6
Antifungal	1	3,6
Plazma	1	3,6

Hipofibrinojenemi gelişen hastaların 4(%14,3)'ü takip sırasında ölmüştü. Hipofibrinojenemi tespit edilen hastalar sağ kalımlarına göre kıyaslandı. Ölen 4 hasta fibrinojen düşüklüğü görüldükten ortalama $3,50 \pm 2,64$. gününde ölmüştü ($p=0,032$). Bu iki grup hastaların romatolojik tanılarına yönelik karşılaştırıldığında ise anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,531$). Hipofibrinojenemi nedenlerine yönelik kıyaslandığında ölen 4 hastanın 4(%100)'ünde de DİK nedenli hipofibrinojenemi geliştiği görüldü ($p=0,029$). Klinik bulgular açısından karşılaştırıldığında yaşayan 5(%20,8), ölen 3(%75) hastada ateş görülmüştü. İstatistiksel anlamda yakın olsa da ($p=0,058$) anlamlı farklılık saptanmadı. Yaşayan 3(%12,5), ölen 3(%75) hastaya kriyopresipitat tedavisi ($p=0,022$) ve yaşayan 4(%16,7), ölen 3(%75) hastaya antibiyotik tedavisi ($p=0,038$) verildiği ve istatistiksel anlamlı fark saptandığı görüldü. Ölen ve ölmeyen hastaların karşılaştırılmasını içeren veriler Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. Hipofibrinojenemi görülen ölen ve ölmeyen hastaların karşılaştırılması

	Yaşayanlar	Ölenler	P
Cinsiyet, Kadın/Erkek	16/8	3/1	1,000
Yaş, ort±SS	55,71±12,13	50±9,55	0,381
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
Hipofibrinojenemi süresi, ort±SS, gün	253,15±341,37	3,50±2,64	0,032
Altta yatan hastalık			0,531
SLE, n	2	2	
Sjögren Sendromu, n	1	1	
RA, n	10	0	
MPA, n	1	0	
Sistemik Skleroz, n	1	0	
Behçet Hastalığı, n	1	0	
FMF, n	3	1	
AFAS, n	2	0	
HLH, n	1	0	
MAS, n	2	0	
Hipofibrinojenemi nedeni			0,029
DİK, n	3	4	
HLH, n	1	0	
MAS, n	2	0	

Tablo 4.8. “Devamı” Hipofibrinojenemi görülen ölen ve ölmeyen hastaların karşılaştırılması

Plazmaferez, n	3	0	
Kronik karaciğer hastalığı, n	5	0	
İlaç yan etkisi, n	8	0	
Sitopeni, n, (%)	16 (%66,7)	4 (%100)	0,295
Anemi, n, (%)	12 (%50)	4 (%100)	0,113
Lökopeni, n, (%)	7 (%29,2)	2 (%50)	0,574
Trombositopeni, n, (%)	7 (%29,2)	3 (%75)	0,116
Klinik			
Asemptomatik, n, (%)	9 (%37,5)	0	0,273
Ateş, n, (%)	5 (%20,8)	3 (%75)	0,058
Döküntü, n, (%)	3 (%12,5)	0	1,000
Kanama, n, (%)	2 (8,4)	2 (%50)	0,081
Tromboz, n, (%)	1 (%4,2)	0	1,000
Splenomegali, n, (%)	4 (%16,7)	0	1,000
Hepatomegali, n, (%)	6 (%25)	1 (%25)	1,000
Tedavi			
Plazma tedavisi, n, (%)	0	1(%25)	0,143
Kriyopresipitat tedavisi, n, (%)	3(%12,5)	3(%75)	0,022
Fibrinojen konsantresi, n, (%)	1(%4,2)	0	1,000
Steroid tedavisi, n, (%)	4(%16,7)	0	1.000
İlaç kesilmesi tedavisi, n, (%)	1(%4,2)	0	1,000
Antibiyotik tedavisi, n, (%)	4(%16,7)	3(%75)	0,038
Antifungal tedavi, n, (%)	0	1(%25)	0,143

Ölen ve ölmeyen grubun laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde iki grup arasında hemoglobin değerleri yaşayanlarda $11,87 \pm 2,87$ gr/dL, ölenlerde $6,67 \pm 0,68$ gr/dL olarak belirlendi ve anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,001$). Yine tam kan sayımında trombosit değerleri yaşayanlarda $192250 \pm 115655,12$ $10^3/uL$, ölenlerde $56750,00 \pm 57540,56$ /mL bulundu ve anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,032$).

Biyokimya parametrelerinde glukoz ve CRP değerlerinde anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,015$, $p = 0,002$).

Hemostaz parametrelerinde PT yaşayan grupta $13,50 \pm 2,46$ sn, ölen grupta $21,42 \pm 4,12$ sn ($p = 0,000$). 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 ($p = 0,025$) görülmüş ve anlamlı farklılık saptanmıştır.

Hipofibrinojenemi saptandığı sırada ölen hastaların fibrinojen değerleri $84,59 \pm 52,42$ mg/dL ve yaşayan grubun fibrinojen değeri $142,52 \pm 38,70$ mg/dL idi ($p = 0,014$), tedavi sonrası fibrinojen düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Ölen ve ölmeyen hastaların laboratuvar sonuçları Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9. Hipofibrinojenemi görülen ölen ve ölmeyen hastaların laboratuvar karşılaştırılması

	Ortalama±Standart sapma		P
	Yaşayanlar, n=24	Ölenler, n=4	
Hgb (gr/dL)	$11,87 \pm 2,87$	$6,67 \pm 0,68$	<0,001
MCV (fL)	$84,34 \pm 8,77$	$89,35 \pm 16,31$	0,360
WBC ($10^3/uL$)	$7916,67 \pm 5401,99$	$5497,50 \pm 4026,77$	0,728
ANS ($10^3/uL$)	$5561,25 \pm 4316,78$	$4080 \pm 3784,19$	0,681
ALS ($10^3/uL$)	$1600,83 \pm 1150,38$	$940 \pm 409,39$	0,186
PLT ($10^3/uL$)	$192250 \pm 115655,12$	$56750 \pm 57540,56$	0,032
Glukoz (mg/dL)	$94,83 \pm 29,89$	$140 \pm 41,20$	0,015
BUN (mg/dL)	$19,73 \pm 22,05$	$24 \pm 22,05$	0,818

Tablo 4.9. “Devamı” Hipofibrinojenemi görülen ölen ve ölmeyen hastaların laboratuvar karşılaştırılması

Kreatinin (mg/dL)	1,15±1,23	1,87±2,26	0,728
Total protein (g/dL)	5,84±1,42	5,47±1,12	0,684
Albumin (g/dL)	3,37±0,91	2,51±0,84	0,149
AST (U/L)	65,13±106,15	77±51,55	0,095
ALT (U/L)	36±32,51	17,75±11,87	0,235
ALP (U/L)	294,75±599,61	226,67±34,58	0,109
LDH (U/L)	729,86±1346,28	1257,67±685,28	0,068
GGT (U/L)	131,92±208,06	122,33±87,32	0,365
Total bilirubin (mg/dL)	0,92±0,59	1,13±0,42	0,575
Direkt Biluribin (mg/dL)	0,51±0,53	0,79±0,56	0,301
CRP (mg/L)	9,60±21,09	71,80±32,78	0,002
Prokalsitonin (ng/mL)	0,40±0,28	6,89±10,61	0,111
PT (sn)	13,50±2,46	21,42±4,12	<0,001
İNR	1,14±0,23	1,82±0,38	<0,001
aPTT (sn)	36,62±16,45	50,62±19,32	0,095
D-dimer (mg/dL)	2,65±2,26	20,3600±20,84	0,025
Fibrinojen (mg/dL) (en düşük)	142,52±38,70	84,59±52,42	0,014
Tedavi sonrası Fibrinojen (mg/dL)	279,92±107,60	234,07±194,26	0,477

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, Romatoloji bölümünde takip edilen ve fibrinojen düşüklüğü saptanmış olan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. 10 yıllık süre içinde hipofibrinojenemi sıklığını %1,78 (28/1573) olarak saptadık. 28 hastada hipofibrinojenemi saptanmış ve bu hastaların demografik verileri, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi sonrası fibrinojen yanıtları ve mortalite için bağımsız risk faktörleri değerlendirilmiştir. Ölen ve ölmeyen hastalar klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılmıştır.

Fibrinojen, yaklaşık 340 kDa'lık moleküler ağırlığa sahip disülfid bağlarıyla bağlanan bir glikoproteindir. Fibrinojen, iki dış D alanından ve bir merkezi E alanından oluşur ve kromozom 4 tarafından kodlanır. Albümin ve immünoglobulinlerden sonra en çok bulunan plazma proteinlerinden biridir. Bir kez salgılandığında, plazmada 200 ila 400 mg/dL konsantrasyonda dolaşır ve yarılanma ömrü 3 ila 4 gündür. Akut faz proteini olarak, dolaşımdaki fibrinojen seviyeleri, inflamatuvar bir yanıt sırasında 2 ila 4 kat artabilir (1,2). Karaciğerde üretilir ve trombin için ana substrattır. Dönüştürülmemiş formunda fibrinojen, trombositlerin glikoproteinIIb/IIIa reseptörlerini birbirine bağlayarak trombosit agregasyonuna katkıda bulunur. Ayrıca, substrat dışı trombin bağlanmasına ve fibrinolizise katılır (2).

Amini ve ark.nın gastrointestinal kanama nedenli acil servise başvuran hastalar üzerinden yaptıkları bir çalışmada fibrinojen değerleri <100 mg/dL bulunan 12 hastadan 7'si erkek, 5'i kadın saptanmıştır (78). Danes ve ark.nın yaptığı kanaması olan veya kanama riski yüksek olup fibrinojen konsantresi ile tedavi edilmiş hastaların retrospektif olarak incelendiği bir çalışmaya hipofibrinojenemisi olan 69 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 40'ı kadınlardan, 29'u erkeklerden oluşmuştur. Çalışmada hastaların ortalama yaşı 52 yıl olarak bulunmuştur (79). Lucena ve ark.nın erişkin yaş grubunda yaptığı kontrollü, retrospektif bir çalışmada acil servise şiddetli travma ile başvuran fibrinojen değerleri <200 mg/dL olan fibrinojen konsantresi ile tedavi edilen 32 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 28'i erkek, 4'ü kadınlardan oluşmuştur, hastaların yaş ortalaması 42,1 yıl olarak bulunmuştur (80). Bizim çalışmamızda ise tüm olguların 19(%67,9)'u kadın 9(%32,1)'i erkekti. Tanı sırasında hastaların yaş ortalaması 54,89±11,81 (32-78) yıldır. Hipofibrinojenemi tespit edildiğinde olguların, hastalık süresi 12,86±9,22 (1-36) yıl, ortalama yaşı 51,25±11,88 (28-75) yıldır.

Bahsedilen çalışmalardaki cinsiyet oranlarındaki ve yaş ortalamaları arasındaki farklılığın çalışma popülasyonunun farklılığından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Hipofibrinojenemi etyolojisi ile ilgili literatürde çok fazla çalışma yoktur. Bu nadir çalışmalar farklı kliniklerden yapılmıştır. Hipofibrinojeneminin nedenleri çalışmanın yapıldığı popülasyon ve kliniklere göre değişmektedir. Weinkove ve ark.nın genel popülasyon üzerinden retrospektif olarak yaptığı çalışmada, edinsel hipofibrinojenemi nedeniyle tedavi edilen 19'u kadın, 11'i erkek ortanca yaşı 42 (17-71) olan 30 yetişkin hastanın hipofibrinojenemi nedenleri karşılaştırıldığında hastaların 8'inin plasenta dekolmanı görüldüğü, 7'sinin yoğun kan kaybı ve kan transfüzyonu öyküsü olduğu, 5'inin karaciğer yetmezliği olduğu, 5'inin postkardiak cerrahi öyküsü olduğu ve geriye kalan 5 hastanın da diğer nedenler (sepsis, kanama ile seyreden akut pankreatit, toksik epidermal nekroliz, miyokard enfarktüsü nedeniyle sistemik tromboliz, metastatik küçük hücreli karsinom) olarak saptanmıştır (81). Danes ve ark. nın yaptığı, 69 edinsel hipofibrinojenemili hastanın dahil edildiği çalışmada 43 hastada akut fibrinojen düşüklüğü, 26 hastada ise kronik fibrinojen düşüklüğü olduğu görüldü. 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) 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 (79). Çalışmamız romatoloji kliniğinden yapılmış literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızda 28 hasta hipofibrinojenemi gelişme nedenlerine yönelik incelendiğinde, 8(%28,6) hastada ilaç (Tosilizumab) 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 HLH etyolojik neden olarak saptanmıştır. 2 hastada etyoloji aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda olguların hipofibrinojenemi nedenlerine yönelik kıyaslandığında ölen 4 hastanın 4(%100)'ünde de DİK nedenli hipofibrinojenemi geliştiği görüldü ve anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,029$).

IL-6 reseptörünü hedef alan bir monoklonal antikor olan tosilizumab son yıllarda çeşitli romatizmal hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tosilizumab'ın hastaların serum ve plazmasındaki çeşitli belirteçleri etkilediği ve muhtemelen kolesterol ve karaciğer enzimlerinin yükselmesine ve ayrıca lökositlerin, trombositlerin ve inflamatuvar belirteçlerin azalmasına yol açtığı bildirilmiştir (82). CRP ve fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin serum ve plazma seviyeleri tosilizumab ile tedavi edilen hastalarda azalır. Azalma derecesi genellikle normal aralıkta kalsa ve hipofibrinojenemiye neden olmasa da hipofibrinojenemi oluştuğunda kanamaya neden olabilir ve hastaların yaşamını riske atabilir (6). An ve ark.nın yaptığı, romatolojik hastalığı bulunan ve buna yönelik tosilizumab tedavisi alan toplam 83 hastanın dahil edildiği ve retrospektif olarak analiz edildiği çalışmada 32(%38,55) hastada hipofibrinojenemi geliştiği görülmüştür. Fibrinojeni azalmış gruptaki hastalarda semptom gözlenmemiştir. Hipofibrinojenemi görülen 32 hastanın 21(%65,63)'ünde hastaların fibrinojen seviyesi normale dönerken, 11(%34,38) hastanın fibrinojen seviyesi normalin altındakalmıştır (83). Çalışmalar tosilizumab ile tedavi edilen hastalarda hipofibrinojenemi olasılığının %29 ila %43 arasında değiştiğini göstermektedir (84–86). Çalışmamızda en sık hipofibrinojemi nedeni tosilizumab kullanımı idi. Bizim çalışmamızda hipofibrinojenemi görülen 28 olgunun 8(%28,6)'sının altta yatan neden olarak tosilizumab kullanımı olduğu görüldü. 8 hastanın hepsi klinik asemptomatik ve hayatta idi. 1(%12,5) hastada ilaç kesilme tedavisi uygulanırken diğer hastalara tedavi verilmedi. İlacı kesilen hasta dahil olmak üzere 2(%25) hastanın fibrinojen seviyesi normale döndü.

Çalışmamızda ikinci en sık neden DİK idi. DİK, genellikle tedavi edilmediği takdirde yüksek ölüm riskiyle ilişkili, altta yatan ciddi bir hastalığın komplikasyonudur. DİK yönetiminin temel taşı koagülopatiyi tetikleyen altta yatan durumun tedavisidir, çünkü destekleyici tedavi pıhtılaşma anormalliklerini iyileştirebilir ancak hastaların sağ kalımını arttırdığı açıkça gösterilmemiştir (87). Pıhtılaşma anormalliklerinin sepsisli hemen hemen tüm hastalarda mevcut olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bunlar pıhtılaşmanın minimal aktivasyonundan belirgin DİK'e kadar değişmektedir. Sepsisin mortalite ve morbiditesine değişken şekilde katkıda bulunur. Hipofibrinojenemi belirgin DİK puanlama sistemi için bir tanı kriteridir (88). Wada ve ark.nın yaptığı sepsis ilişkili DİK nedenli trombomodulin tedavisi verilen 4260 hasta üzerinden 4056'sının DİK kriterlerini karşıladığı ve bu 4056 hastanın DİK nedenlerine göre 3 gruba ayrıldığı (enfeksiyöz, hematolojik, diğer)

çok merkezli, prospektif, gözlemsel kohort çalışmasında hastalar antitrombin ve fibrinojen seviyelerine göre alt gruplara ayrılmaktadır. Veriler değerlendirildiğinde 2839 hastanın 1664'ü enfeksiyon kaynaklı, 801'i hematolojik nedenlere bağlı, 374'ü diğer nedenlere bağlı DİK geliştiği görülmektedir. Enfeksiyon grubundaki 1664 hastanın 172(%10,3)'sinde ve hematopoetik hastalıklar grubundaki 801 hastanın 218(%27,2)'sinde hipofibrinojenemi görülmüştü. Aynı zamanda hem enfeksiyöz grupta hem de hematopoetik hastalıklar grubunda CRP değerleri hipofibrinojenemisi olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşük görülmüştü ($p<0,001$). Çalışmada sağ kalım eğrilerine bakıldığında tüm gruplarda hipofibrinojenemisi olmayan hastaların sağ kalımlarının daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (89). Çalışmamızda 7(%25) hastada hipofibrinojeneminin nedeni olarak DİK tespit edilmiştir ve bu en sık 2. nedendir. DİK görülen 7 hastanın 4'ü ölmüştür. Çalışmamızda ölen tüm hastalarda DİK saptanmıştır. DİK'in prognozu kötüdür, antikoagülan ve pıhtılaşma faktörlerinin azalması DİK'de kötü prognozu öngörmektedir. Bu sebeple DİK'e bağlı hipofibrinojenemi görülen hastaların mortalitesinin artması beklenmektedir.

Tian ve ark.nın yaptığı, doğuştan fibrinojen bozuklukları olan pediatrik yaş grubu dahil, 93 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların ortalama fibrinojen düzeyi 45 ± 23 mg/dL olarak görülmüştür. Hastaların 53(%57)'ü kanama semptomları göstermiştir. 37(%39,8)'si asemptomatik ve 3(%3,2)'sinde trombotik ataklar meydana gelmiştir. Çalışmada asemptomatik ve hafif kanama semptomları olan 65(%69,9) hastaya tedavi verilmemiştir. 39 hasta opere olmuştur. Opere olan 39 hastadan 22'sine preoperatif ve postoperatif tedavi uygulanmamıştır. 9(%9,7) pediatrik yaş grubu hastaya preoperatif fibrinojen infüzyonu tedavisi verilmiştir ve bu hastalarda postoperatif kanama görülmemiştir. 3(%3,2) hastada diş çekimi sonrası kanama olmuştur, tampon ve/veya dikiş tedavisi uygulanmıştır. 1(%1,1) hastada meme fibromu ameliyatı sonrası TDP tedavisi verilmiştir. Ek olarak düşük öyküsü olan 1 hastada fibrinojen infüzyonu ve antikoagülan tedavi kombinasyonu, doğum sonrası kanaması olan 5 hastaya TDP, epistaksisli 2 çocuğa fibrinojen infüzyonu tedavisi verilmiştir. Çalışmada kanama semptomlarının şiddeti ile fibrinojen seviyeleri arasında negatif kolerasyon

gösterilmiştir (90). Bizim çalışmamızda 9(%37) hasta asemptomatikti, en sık semptom olarak 8(%28,5) hastada ateş görülmüştü. Kanama 4(%14,2) hastada görülmüştü.

Hipofibrinojeneminin tedavisi altta yatan etyolojik nedene göre değişmektedir. İlaç ilişkili hipofibrinojenemide ilaç kesilmeli, hastada 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.

Kriyopresipitat, donörlerden alınan lökositlerden arındırılmış taze donmuş plazmanın çözülmesiyle çöktürülür, santrifüj edilir ve plazmada yeniden süspanse edilir. Fibrinojen konsantresi ise plazmadan türetilen yüksek oranda saflaştırılmış, virüs etkisizleştirilmiş bir preparattır. Kriyopresipitatta fibrinojen konsantrasyonunda yüksek derecede değişkenlik vardır. Buna karşılık fibrinojen konsantresi standardize edilmiş bir fibrinojen içeriğine sahiptir (91). Kriyopresipitat ve fibrinojen konsantresi arasında kullanım kolaylığı, hızı, patojen giderimi ve içerik farkları vardır. Fibrinojen konsantresi daha uzun raf ömrüne sahiptir ve hızlıca uygulanabilir. Fibrinojen konsantresi üretimi sırasında patojen azaltma adımlarından geçerken, kriyopresipitatın temel dayanağı patojen azaltmadan geçmez ve bu nedenle fibrinojen konsantresi daha güvenli bir seçenek olarak kabul edilir. Son olarak kriyopresipitat vWF, fibronektin, fibrinojen, faktör VIII, faktör XIII ve trombosit mikropartiküllerinin değişen konsantrasyonlarını içeren karmaşık bir çözeltidir. Bu nedenle koagülopatinin birden fazla yönüne etki ederken, fibrinojen konsantresi son derece saflaştırılmış yapısı nedeniyle yalnızca fibrin polimerizasyonunu ele alır (91,92).

Callum ve ark.nın yaptığı 11 hastanenin dahil edildiği klinik randomize çalışmasında, kalp cerrahisi geçiren ve kardiyopulmoner bypass sonrası klinik olarak anlamlı kanama ve hipofibrinojenemi gelişen 827 erişkin hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 735 hastaya fibrinojen tedavisi verilmiştir. 372 hasta fibrinojen konsantresi, 363 hasta kriyopresipitat ile tedavi edilmiştir. Ayrıca fibrinojen konsantresi verilen 26(%7) hastada, kriyopresipitat grubunda 35(%9,6) hastada tromboembolik olay meydana gelmiştir. Fibrinojen yanıtı fibrinojen konsantresi grubunda biraz daha fazla gözlenmiştir. Fibrinojen konsantresi grubunda 35(%9,4), kriyopresipitat grubunda 27(%7,4) ölüm meydana gelmiştir ve anlamlı fark saptanmamıştır (93). Ahmed ve

ark.nın yaptığı, fibrinojen düzeyi <200 mg/dL olan ve fibrinojen tedavisine ihtiyaç duyan, obstetrik hemorajili 77 hastanın dahil edildiği, 34(%44)'ünün kriyopresipitat (n=14) veya fibrinojen konsantresi (n=20) aldığı ve hipofibrinojeneminin her iki ürünün kullanımıyla da düzeldiği çalışmada, anne ölümünün olmadığı görülmüştür (94). Bizim çalışmamızda yaşayan 3(%12,5), ölen 3(%75) hastaya kriyopresipitat tedavisi ($p=0,022$) ve yaşayan 4(%16,7), ölen 3(%75) hastaya antibiyotik tedavisi ($p=0,038$) verildiği, istatistiksel anlamlı fark saptandığı görülmüştür. Ayrıca yaşayan grupta 4(%16,7) hasta steroid tedavisi, 1(%4,2) hasta fibrinojen konsantresi, 1(%4,2) hastada da almış olduğu tosilizumab'ın kesilmesi uygulanmıştır. Ölen grupta ilave olarak 1(%4,2) hastaya plazma tedavisi, 1(%4,2) hastaya antifungal tedavi verilmiştir.

Lucena ve ark.nın yaptığı acil servise ağır travma ile başvuran ve hipofibrinojenemi bulguları gösteren, ortalama serum fibrinojeni $107,5 \pm 61,6$ mg/dL olan 16 hasta üzerinden yaptıkları çalışmada fibrinojen tedavisi verilmeyen 16 hastanın ortalama hemoglobin değeri $11,4 \pm 2,1$ gr/dL görülmüştür. Hastaların ortalama trombosit sayısı 182900 ± 61100 $10^3/uL$ görülmüştür (80). Ahmed ve ark.nın yaptığı majör obstetrik kanaması olan ve hipofibrinojenemi tespit edilen 34 hasta 2 gruba ayrılarak prospektif olarak incelenmiştir. Kriyopresipitat tedavisi verilen ortalama serum fibrinojeni 104 mg/dL olan 14 kişilik grubun laboratuvar sonuçları incelendiğinde ortalama hemoglobin değeri $12,4$ gr/dL, trombosit sayısı 92900 ± 12980 görülmüştü. Tedavi sonrası ortalama serum fibrinojen düzeyi 305 ± 19 mg/dL görülmüştür (94). Çalışmamızda hipofibrinojenemi saptandığı sırada ölen 4 hastanın serum fibrinojen değerleri $84,59 \pm 52,42$ 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(%53,6)'inde hipofibrinojenemi düzeldi. 4(%14,3) hasta $5,25 \pm 4,64$ (1-11) gün sonra ölmüştü. Yaşayan 24 hastanın çalışmalara benzer şekilde ortalama hemoglobin değeri $11,87 \pm 2,87$ gr/dL iken, ölen 4 hastanın ise yaşayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gösterecek şekilde $6,67 \pm 0,68$ gr/dL olarak belirlendi ($p<0,001$). Yine tam kan sayımında trombosit değerleri yaşayanlarda $192250 \pm 115655,12$ $10^3/uL$, ölenlerde $56750,00 \pm 57540,56$ $10^3/mL$ bulundu ve anlamlı farklılık saptandı ($p=0,032$). Ölen hastalarımızda trombosit sayısının düşüklüğünü hastaların DİK hastası olmasına bağladık.

Fenger-Eriksen ve ark.nın yaptığı tek merkezli, retrospektif çalışmaya; ciddi kanama ve hipofibrinojenemi görülen 4'ü pediatrik yaş grubu toplam 43 hasta dahil edilmiştir. Tedavi öncesi hemostaz parametreleri incelendiğinde, ortalama serum fibrinojen düzeyi 140 (100-180) mg/dL, D-dimer 2,2 (0,5-8,3) mg/dL, aPTT 46 (40-69) sn görülmüştü (95). Danés ve ark.nın yaptığı, 69 edinsel hipofibrinojenemili hastanın dahil edildiği, 43 hastada akut fibrinojen düşüklüğü, 26 hastada ise kronik fibrinojen düşüklüğü görülen hastalar ile yapılan çalışmada ise hastaların hemostaz parametreleri serum fibrinojeni 76 ± 35 mg/dL, PT $30,7 \pm 18,5$ sn, aPTT $2,09 \pm 2,18$ sn olarak görülmüştü (79). Çalışmamızın hemostaz parametrelerinde hipofibrinojenemi saptandığı sırada ölen 4 hastanın fibrinojen değerleri ortalama $84,59 \pm 52,42$ mg/dL ve yaşayan 24 hastanın fibrinojen değeri ortalama $142,52 \pm 38,70$ mg/dL idi ($p=0,014$) ve anlamlı farklılık görülmüştü. INR yaşayan grupta $1,14 \pm 0,23$, ölen grupta $1,82 \pm 0,38$ ($p<0,001$) görülmüş ve anlamlı farklılık saptanmıştı. PT yaşayan grupta $13,50 \pm 2,46$ sn, ölen grupta $21,42 \pm 4,12$ sn ($p<0,001$). D-dimer yaşayan grupta $2,65 \pm 2,26$ mg/L, ölen grupta $20,36 \pm 20,84$ mg/L ($p=0,025$) görülmüş ve anlamlı farklılık saptanmıştır.

Ölen 4 hastamızda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde DİK nedeniyle ölmüştür ($p=0,029$). Yaşayan grubumuzun laboratuvar sonuçları yapılan diğer çalışmalar ile paralellik gösterirken, ölen grubumuzun istatistiksel anlamlı olacak şekilde farklılık göstermesi ön planda buna bağlı olduğu düşünülmüştür. Aynı zamanda literatürdeki çalışmalarda kullanılmayan biyokimya parametrelerinden glukoz ve CRP değerleri de çalışmamızda incelenmiş olup ölen ve yaşayan grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,015$, $p=0,002$). Ölen hastalarda enfeksiyon ilişkili DİK ağırlıkta idi. CRP yüksekliği altta yatan enfeksiyona bağlandı. Hayatta kalan grupta en sık neden ilaç kullanımı idi. Bu da bu farklılığı açıklamaktadır.

Çalışmamızın en güçlü yanlarından biri daha önce romatolojik hastalıklarda değerlendirilmemiş olan hipofibrinojeneminin ayrıntılı bir şekilde analiz edilmesiydi. Sonuçlarımız romatologlar, romatolojik hastalıklarla ilgilenen iç hastalıkları uzmanları ve diğer ilgili branşlar açısından pratik bilgiler sağlayacaktır. Bunun yanında çalışmamızın bazı sınırlılıkları da vardı. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif dizaynı idi. Bir diğeri ise hastaların etyolojik nedenleri heterojen olduğundan ölüm için bir risk faktörü belirleyememek idi. Bunun dışında göreceli

hasta sayısının az olması gruplar arası karşılaştırmaya engel olmuştur. Son olarak ise bazı hastalarda hipofibrinojenemi multifaktöriyel olmuş olabilir.

Sonuç olarak, romatolojik hastalıkların seyrinde veya romatoloji pratiğinde hipofibrinojenemi ile karşılaşmak mümkündür. Ancak sıklığı bilinmemektedir. Hastalar heterojen bir grup olduğundan ve asemptomatik hastalarda fibrinojen rutin bakılmadığından gerçek bir prevalans belirlemek çok zordur. Literatürde, romatolojik hastalıklarda fibrinojen düşüklüğünü değerlendiren ilk çalışma olan bu çalışmamızda en sık hipofibrinojenemi nedenini ilaçlar (Tosilizumab) olarak saptadık. Hipofibrinojenemi bunun dışında diğer klasik sebepler olan DİK, karaciğer hastalıkları, plazmaferez ve MAS/HLH'ye bağlı idi. İlaç ilişkili hipofibrinojenemi varlığında ilaç kesilmeli diğer nedenler varsa 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 prevalansını, nedenlerini, risk faktörlerini, ölüm için bağımsız risk faktörlerini belirlemek için çok merkezli, daha fazla hasta sayısı içeren prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasında romatoloji polikliniği veya romatoloji servisinde takip ettiğimiz ve fibrinojen düzeyi ≤ 200 mg/dL olan hastaları etyolojiye yönelik olarak taradığımız bu retrospektif çalışmada, hastaların hipofibrinojenemi nedenleri, tedavileri, klinik ve laboratuvar özellikleri hastaların sonlanımına göre ölen ve hayatta olan hastalar olmak üzere 2 grup oluşturularak literatür verileri ile kıyaslandı.

1. 10 yıllık süre içinde hipofibrinojenemi sıklığını %1,78 (28/1573) olarak saptadık. Çalışmamıza 28 hasta dahil edilmiştir. Olguların 19(%67,9)'u kadın 9(%32,1)'i erkek idi. Çalışma grubunda hastaların %35,7'si (10) RA ve %14,3'ü (4) ise SLE hastası idi. Tanı sırasında hastaların yaş ortalaması $54,89 \pm 11,81$ (32-78) yıl idi. Hipofibrinojenemi tespit edildiğinde hastaların, hastalık süresi $12,86 \pm 9,22$ (1-36) yıl, ortalama yaşı $51,25 \pm 11,88$ (28-75) yıl idi. Hastaların 15'inde (%53,6) hipofibrinojenemi düzeldi. 4 (%14,3) hasta $5,25 \pm 4,64$ (1-11) gün sonra öldü.
2. Hipofibrinojenemi sırasında ortalama fibrinojen değerleri $134,25 \pm 44,80$ mg/dL (46,50-194,80) idi.
3. Hastalar hipofibrinojenemi gelişme nedenlerine yönelik incelendiğinde, 8(%28,6) hastada tosilizumab 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 HLH etyolojik neden olarak saptanmıştır. 2 hastada etyoloji aydınlatılamadı. Çeşitli romatizmal hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan tosilizumab'ın hipofibrinojenemi etyolojisindeki en sık nedenlerden biri olabileceği düşünüldü.
4. Hipofibrinojenemi gelişen hastaların 4(%14,3)'ü takip sırasında ölmüştür. Ölen 4 hasta fibrinojen düşüklüğü görüldükten ortalama $3,50 \pm 2,64$ gününde ölmüştü ($p=0,032$). Hipofibrinojenemi saptandığı sırada ölen hastaların fibrinojen değerleri $84,59 \pm 52,42$ mg/dL'dir.
5. Ölen ve yaşayan grup hastaların romatolojik tanılarına yönelik karşılaştırıldığında ise anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,531$).

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

6. Yaşayan 3(%12,5), ölen 3(%75) hastaya kriyopresipitat tedavisi ($p=0,022$) ve yaşayan 4(%16,7), ölen 3(%75) hastaya antibiyotik tedavisi ($p=0,038$) verildiği ve istatistiksel anlamlı fark saptandığı görüldü. Ayrıca yaşayan 1 hastaya fibrinojen konsantresi verildi.
7. Ölen ve ölmeyen grubun laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde iki grup arasında hemoglobin değerleri yaşayanlarda $11,87\pm2,87$ gr/dL, ölenlerde $6,67\pm0,68$ gr/dL olarak belirlendi ve anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). Yine tam kan sayımında trombosit değerleri yaşayanlarda $192250\pm115655,12$ $10^3/uL$, ölenlerde $56750,00\pm57540,56$ /mL bulundu ve anlamlı farklılık saptandı ($p=0,032$).
8. Ölen ve ölmeyen grubun biyokimya parametrelerinde glukoz ve CRP değerlerinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,015$, $p=0,002$). Hemostaz parametrelerinde PT yaşayan grupta $13,50\pm2,46$ sn, ölen grupta $21,42\pm4,12$ sn ($p<0,001$). İNR yaşayan grupta $1,14\pm0,23$, ölen grupta $1,82\pm0,38$ ($p<0,001$). D-dimer yaşayan grupta $2,65\pm2,26$ mg/L, ölen grupta $20,36\pm20,84$ mg/L ($p=0,025$) görülmüş ve anlamlı farklılık saptanmıştır.
9. Ölen 4 hastamızda DİK gelişmişti, aynı zamanda sepsis nedenli 3(%75)'ü antibiyotik, 1(%25)'i antifungal tedavi almaktaydı.

KAYNAKLAR

1. May JE, Wolberg AS, Lim MY. Disorders of Fibrinogen and Fibrinolysis. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2021;35(6):1197-217.
2. Besser M, MacDonald S. Acquired hypofibrinogenemia: current perspectives. JBM. 2016;Volume 7:217-25.
3. Bilge NSY, Korkmaz C. Hypofibrinogenemia in a patient with systemic lupus erythematosus: always a bad sign? Or not. Lupus. 2011;20(6):660-2.
4. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. OARRR. 2018;Volume 10:117-28.
5. Vitiello G, Orsi Battaglini C, Radice A, Carli G, Micheli S, Cammelli D. Sustained tocilizumab-induced hypofibrinogenemia and thrombocytopenia. Comment on: "Tocilizumab-induced hypofibrinogenemia: A report of 7 cases" by Martis et al., Joint Bone Spine 2016, doi: 10.1016/j.jbspin.2016.04.008. Joint Bone Spine. 2017;84(5):649-50.
6. 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):743-50.
7. Espitia Jaimes C, Fish RJ, Neerman-Arbez M. Local chromatin interactions contribute to expression of the fibrinogen gene cluster. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2018;16(10):2070-82.
8. Pieters M, Wolberg AS. Fibrinogen and fibrin: An illustrated review. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2019;3(2):161-72.
9. Fish RJ, Neerman-Arbez M. Fibrinogen gene regulation. Thromb Haemost. 2012;108(09):419-26.
10. Weisel JW, Litvinov RI. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. Blood. 2013;121(10):1712-9.
11. Cho J, Mosher DF. Enhancement of thrombogenesis by plasma fibronectin cross-linked to fibrin and assembled in platelet thrombi. Blood. 2006;107(9):3555-63.
12. Valnickova Z, Enghild JJ. Human Procarboxypeptidase U, or Thrombin-activable Fibrinolysis Inhibitor, Is a Substrate for Transglutaminases. Journal of Biological Chemistry. 1998;273(42):27220-4.
13. Sakata Y, AoKI Nob. Cross-Linking of α 2-Plasmin Inhibitor to Fibrin by Fibrin-stabilizing Factor.
14. Wolberg AS. Fibrinogen and fibrin: synthesis, structure, and function in health and disease. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2023;21(11):3005-15.

15. Dobson DA. THE GENETIC REGULATION OF FIBRINOGEN SYNTHESIS.
16. Meade TW, Chakrabarti R, Haines AP, North WR, Stirling Y. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. *BMJ*. 1979;1(6157):153-6.
17. Weisel JW. FIBRINOGEN AND FIBRIN.
18. Acharya SS, Dimichele DM. Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia*. 2008;14(6):1151-8.
19. Spena S, Duga S, Asselta R, Malcovati M, Peyvandi F, Tenchini ML. Congenital afibrinogenemia: first identification of splicing mutations in the fibrinogen B β -chain gene causing activation of cryptic splice sites. *Blood*. 2002;100(13):4478-84.
20. Brunclikova M, Simurda T, Zolkova J, Sterankova M, Skornova I, Dobrotova M, vd. Heterogeneity of Genotype–Phenotype in Congenital Hypofibrinogenemia—A Review of Case Reports Associated with Bleeding and Thrombosis. *JCM*. 2022;11(4):1083.
21. Simurda T, Vilar R, Zolkova J, Ceznerova E, Kolkova Z, Loderer D, vd. A Novel Nonsense Mutation in FGB (c.1421G>A; p.Trp474Ter) in the Beta Chain of Fibrinogen Causing Hypofibrinogenemia with Bleeding Phenotype. *Biomedicines*. 2020;8(12):605.
22. Neerman-Arbez M, Casini A. Clinical Consequences and Molecular Bases of Low Fibrinogen Levels. *IJMS*. 2018;19(1):192.
23. De Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital Fibrinogen Disorders: An Update. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(06):585-95.
24. Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA, Warner DS. Pathophysiology and Treatment of Coagulopathy in Massive Hemorrhage and Hemodilution. *Anesthesiology*. 2010;113(5):1205-19.
25. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018;131(8):845-54.
26. Schlimp CJ, Voelckel W, Inaba K, Maegele M, Ponschab M, Schöchl H. Estimation of plasma fibrinogen levels based on hemoglobin, base excess and Injury Severity Score upon emergency room admission. *Crit Care*. 2013;17(4):R137.
27. Arai S, Kamijo T, Takezawa Y, Sugano M, Nakazawa H, Yanagisawa R, vd. Acquired dysfibrinogenemia: monoclonal λ -type IgA binding to fibrinogen caused lower functional plasma fibrinogen level and abnormal clot formation. *Int J Hematol*. 2020;112(1):96-104.

28. Dear A, Brennan SO, Sheat MJ, Faed Jm, George PM. Acquired dysfibrinogenemia caused by monoclonal production of immunoglobulin light chain. *Haematologica*. 2007;92(11):e111-7.
29. Elliott BM, Aledort LM. Restoring hemostasis: fibrinogen concentrate versus cryoprecipitate. *Expert Review of Hematology*. 2013;6(3):277-86.
30. Crawley JTB, Zanardelli S, Chion CKNK, Lane DA. The central role of thrombin in hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5:95-101.
31. Levi M, De Jonge E, Meijers J. The diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Blood Reviews*. 2002;16(4):217-23.
32. Gelehrter TD, Sznycer-Laszuk R. Thrombin induction of plasminogen activator-inhibitor in cultured human endothelial cells. *J Clin Invest*. 1986;77(1):165-9.
33. Levin EG, Marzec U, Anderson J, Harker LA. Thrombin stimulates tissue plasminogen activator release from cultured human endothelial cells. *J Clin Invest*. 1984;74(6):1988-95.
34. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol*. 2009;145(1):24-33.
35. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, vd. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(4):761-7.
36. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic Disorders: Recent Insights into Pathophysiology and Practical Guidelines. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(1):S82-9.
37. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, vd. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(3):566-76.
38. Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, Snegireva LS, Kornishina TL, Chikova IA, vd. Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2015;44(4):417-22.
39. George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *JBM*. 2014;69.
40. Henter J, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, vd. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*. 2007;48(2):124-31.

41. Muszbek L, Bereczky Z, Bagoly Z, Komáromi I, Katona É. Factor XIII: A Coagulation Factor With Multiple Plasmatic and Cellular Functions. *Physiological Reviews*. 2011;91(3):931-72.
42. Marks PW. Hematologic Manifestations of Liver Disease. *Seminars in Hematology*. 2013;50(3):216-21.
43. Martinez J, MacDonald K, Palascak J. The role of sialic acid in the dysfibrinogenemia associated with liver disease: distribution of sialic acid on the constituent chains. *Blood*. 1983;61(6):1196-202.
44. Hugenholtz GCG, Macrae F, Adelmeijer J, Dulfer S, Porte RJ, Lisman T, vd. Procoagulant changes in fibrin clot structure in patients with cirrhosis are associated with oxidative modifications of fibrinogen. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(5):1054-66.
45. Armando T, Mannuccio MP. The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2011;
46. Bos S, Van Den Boom B, Kamphuisen P, Adelmeijer J, Blokzijl H, Schreuder T, vd. Haemostatic Profiles are Similar across All Aetiologies of Cirrhosis. *Thromb Haemost*. 2019;119(02):246-53.
47. Coleman M, Vigliano EM, Weksler ME, Nachman RL. Inhibition of Fibrin Monomer Polymerization by Lambda Myeloma Globulins. *Blood*. 1972;39(2):210-23.
48. Joshua V, Schobers L, Titcombe PJ, Israelsson L, Rönnelid J, Hansson M, vd. Antibody responses to de novo identified citrullinated fibrinogen peptides in rheumatoid arthritis and visualization of the corresponding B cells. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):284.
49. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. 2009;373.
50. Pratesi F, Dioni I, Tommasi C, Alcaro MC, Paolini I, Barbetti F, vd. Antibodies from patients with rheumatoid arthritis target citrullinated histone 4 contained in neutrophils extracellular traps. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1414-22.
51. Snir O, Widhe M, Von Spee C, Lindberg J, Padyukov L, Lundberg K, vd. Multiple antibody reactivities to citrullinated antigens in sera from patients with rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1 alleles. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):736-43.
52. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, vd. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J of Clinical Apheresis*. 2019;34(3):171-354.

53. Kaplan AA. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2008. American Journal of Kidney Diseases. 2008;52(6):1180-96.
54. Wood L, Jacobs P. The effect of serial therapeutic plasmapheresis on platelet count, coagulation factors, plasma immunoglobulin, and complement levels. J of Clinical Apheresis. 1986;3(2):124-8.
55. Martis N, Chirio D, Queyrel-Moranne V, Zenut MC, Rocher F, Fuzibet JG. Tocilizumab-induced hypofibrinogenemia: A report of 7 cases. Joint Bone Spine. 2017;84(3):369-70.
56. Cugno M, Ingegnoli F, Gualtierotti R, Fantini F. Potential Effect of Anti-Tumour Necrosis Factor-Alpha Treatment on Reducing the Cardiovascular Risk Related to Rheumatoid Arthritis. CVP. 2010;8(2):285-92.
57. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. The Lancet. 2016;388(10055):2023-38.
58. Gibiansky L, Frey N. Linking interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab and its hematological effects using a modeling approach. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2012;39(1):5-16.
59. Mokuda S, Murata Y, Sawada N, Matoba K, Yamada A, Onishi M, vd. Tocilizumab Induced Acquired Factor XIII Deficiency in Patients with Rheumatoid Arthritis. Bobé P, editör. PLoS ONE. 2013;8(8):e69944.
60. Sourì M, Mokuda S, Inanami H, Osaki T, Takasugi K, Ichinose A. Non-autoimmune combined factor XIII A and B subunit deficiencies in rheumatoid arthritis patients treated with anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab). Thrombosis Research. 2016;140:100-5.
61. Matsuoka M, Majima T, Onodera T, Ieko M, Sourì M, Ichinose A, vd. Hemorrhagic-acquired factor XIII deficiency associated with tocilizumab for treatment of rheumatoid arthritis. Int J Hematol. 2012;96(6):781-5.
62. Richardson VR, Cordell P, Standeven KF, Carter AM. Substrates of Factor XIII-A: roles in thrombosis and wound healing. Clinical Science. 2013;124(3):123-37.
63. Collen D. The Plasminogen (Fibrinolytic) System. Thromb Haemost. 1999;82(08):259-70.
64. Alonso A, Dempfle CE, Szabo K, Zohsel K, Hennerici MG. Drop of PT Quick percent value is associated with both symptomatic and asymptomatic intracranial hemorrhage in patients treated with rt-PA for acute ischemic stroke. Thrombosis Research. 2011;127(1):65-6.
65. Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Molecular and Therapeutic Potential and Toxicity of Valproic Acid. Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2010;2010:1-18.

66. Gerstner T, Buesing D, Longin E, Bendl C, Wenzel D, Scheid B, vd. Valproic acid induced encephalopathy – 19 new cases in Germany from 1994 to 2003 – A side effect associated to VPA-therapy not only in young children. *Seizure*. 2006;15(6):443-8.
67. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, vd. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(4):615-21.
68. Peyvandi F, Haertel S, Knaub S, Mannucci PM. Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(7):1634-7.
69. Casini A, De Moerloose P, Neerman-Arbez M. Clinical Features and Management of Congenital Fibrinogen Deficiencies. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(04):366-74.
70. Casini A, De Moerloose P, the Congenital Fibrinogen Disorders Group. Management of congenital quantitative fibrinogen disorders: a Delphi consensus. *Haemophilia*. 2016;22(6):898-905.
71. Bornikova L, Peyvandi F, Allen G, Bernstein J, Manco-Johnson MJ. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(9):1687-704.
72. Peyvandi F. Results of an international, multicentre pharmacokinetic trial in congenital fibrinogen deficiency. *Thrombosis Research*. 2009;124:S9-11.
73. Casini A, De Moerloose P. How I treat dysfibrinogenemia. *Blood*. 2021;138(21):2021-30.
74. Santacroce R, Cappucci F, Pisanelli D, Perricone F, Papa ML, Santoro R, vd. Inherited abnormalities of fibrinogen: 10-year clinical experience of an Italian group. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2006;17(4):235-40.
75. Samama C. Fibrinogen Concentrates for Acquired Fibrinogen Deficiencies? *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(04):375-80.
76. Morrow GB, Feller T, McQuilten Z, Wake E, Ariëns RAS, Winearls J, vd. Cryoprecipitate transfusion in trauma patients attenuates hyperfibrinolysis and restores normal clot structure and stability: Results from a laboratory sub-study of the FEISTY trial. *Crit Care*. 2022;26(1):290.
77. Wypasek E, Klukowska A, Zdziarska J, Zawilska K, Trelński J, Iwaniec T, vd. Genetic and clinical characterization of congenital fibrinogen disorders in Polish patients: Identification of three novel fibrinogen gamma chain mutations. *Thrombosis Research*. 2019;182:133-40.

78. Amini A, Kariman H, Fattahi F, Rezaei MR. Prevalence of Hypofibrinogenemia Among Patients With Acute Gastrointestinal Bleeding: A Cross-Sectional Study. 2019;6(3).
79. 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 Sanguinis*. 2008;94(3):221-6.
80. 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.
81. Weinkove R, Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenaemic states. *Transfusion Medicine*. 2008;18(3):151-7.
82. Malaviya AP, Ledingham J, Bloxham J, Bosworth A, Buch M, Choy E, vd. The 2013 BSR and BHPR guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2014;53(7):1344-6.
83. An Q, Ma R, Yuan D, Huang J, Luo J, Wang Y, vd. Clinical observation of hypofibrinogenemia induced by the treatment of tocilizumab in rheumatic diseases and exploration of risk factor for hypofibrinogenemia. *Clin Rheumatol*. 2024;43(5):1491-501.
84. Okano T, Inui K, Tada M, Sugioka Y, Mamoto K, Wakitani S, vd. Levels of interleukin-1 beta can predict response to tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis: the PETITE (predictors of effectiveness of tocilizumab therapy) study. *Rheumatol Int*. 2016;36(3):349-57.
85. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, Bathon JM, Salmon JE, Beaulieu AD, vd. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):694-702.
86. He T, Ling J, Yang J. Tocilizumab-induced hypofibrinogenemia in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Sci Rep*. 2023;13(1):9050.
87. 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.
88. Toenges R, Steiner M, Weber CF, Miesbach W. Investigation of acquired dysfibrinogenaemia in adult patients with sepsis using fibrinogen function vs. concentration ratios: a cross-sectional study. *Front Med*. 2023;10:1294301.

89. Wada H, Kawasugi K, Honda G, Kawano N, Uchiyama T, Madoiwa S, vd. Sepsis-Associated DIC with Decreased Levels of Antithrombin and Fibrinogen is the Target for Combination Therapy with Thrombomodulin Alfa and Antithrombin. *TH Open*. 2023;07(01):e65-75.
90. Tian D, Liang J, Gao H, Xu X, Nie W, Yin M, vd. Clinical phenotype and laboratory characteristics of 93 patients with congenital fibrinogen disorders from unrelated 36 families. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2024;8(4):102445.
91. Ayaganov D, Kuanyshbek A, Vakhrushev I, Li T. Prospective, Randomized Study of Fibrinogen Concentrate Versus Cryoprecipitate for Correcting Hypofibrinogenemia in Cardiac Surgery Patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2024;38(1):80-5.
92. Callum JL, Karkouti K, Lin Y. Cryoprecipitate: The Current State of Knowledge. *Transfusion Medicine Reviews*. 2009;23(3):177-88.
93. Callum J, Farkouh ME, Scales DC, Heddle NM, Crowther M, Rao V, vd. Effect of Fibrinogen Concentrate vs Cryoprecipitate on Blood Component Transfusion After Cardiac Surgery: The FIBRES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(20):1966.
94. Ahmed S, Harrity C, Johnson S, Varadkar S, McMorrow S, Fanning R, vd. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage – an observational study. *Transfusion Medicine*. 2012;22(5):344-9.
95. Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *British Journal of Anaesthesia*. 2008;101(6):769-73.

