

Protein C Eksikliğine Bağlı Pulmoner Emboli (Olgu Sunumu)

**Dr. Abdullah YÜKSEL (1), Dr. İdris KALKAN (1), Dr. Nurhan Ünlü CANEROĞLU (1),
Dr. Hayri POLAT (2), Dr. Mahmut YERAL (1)**

ÖZET

Venöz tromboembolizm (venöz tromboz ve/veya pulmoner embolizm) hospitalize edilmiş hastalarda hastalığın seyrini genellikle komplike hale getirdiği gibi hareketli ve oldukça sağlıklı görünen insanları da etkileyebilir. Pulmoner embolizm hastanede en sık görülüp önlenemez ölüm nedenidir. Etkin ve güvenilir profilaksi yüksek risk taşıyan hastalarda venöz tromboembolizme karşı önleyicidir. Profilaksi uygulanmasının venöz tromboembolizme bağlı ölümü ve morbiditeyi önlemede, altta yatan hastalığın tedavisinden daha etkin olduğu açıktır.

Bu yazıda, protein C eksikliği olan genç bir erkek hastada pulmoner embolizm sunulmuştur. Pulmoner tromboembolizmde, venöz tromboembolizme eğilimi olan risk faktörleri düşünülmeli ve yüksek risk taşıyan hastalarda primer profilaksi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner tromboembolizm, Protein C eksikliği

SUMMARY

A Case of Pulmoner Embolism due to Deficiency of Protein C

Venous thromboembolism (venous thrombosis and/or pulmonary embolism) usually complicates the course of sick, hospitalized patients but may also affect ambulatory and otherwise apparently healthy persons. Pulmonary embolism is the most common preventable cause of death in the hospital. Effective and safe prophylaxis is clearly more effective for preventing death and morbidity from venous thromboembolism than is treatment of the established disease. In this article a case of pulmonary thromboembolism which was seen in a young male patient who has protein C deficiency has been presented. Risk factors predisposing to development of venous thromboembolism should be kept in mind in pulmonary thromboembolism, and primary prophylaxis should be done in very high risk patients. **Key Words:** Pulmoner Thromboembolism Protein C Deficiency

GİRİŞ

Pulmoner emboli arterin veya damarının embolik bir materyal ile tıkanmasıdır.

En sık görülen embolik materyal trombüstür, daha az olarak yağ embolisi, hava embolisi amniyon sıvısı embolisi görülür. Büyük pulmoner emboliler ölümle sonuçlanırken, küçük embolilerde bronkial arter yolu ile gelen kan nekrozu önleyeceğinden pulmoner embolilerin ancak %10'unda infarktüs oluşur. Daha önce kalp

yetersizliği bulunanlarda infarktüs oluşma olasılığı yüksektir. Yani klinik önem emboli boyutuna ve hastanın kardiorespiratuar rezervine bağlıdır.

Venöz tromboz gelişmesinde altta yatan patojenik faktörler; venöz staz, koagülasyon aktivasyonu ve damar hasarıdır. Koruyucu mekanizmalar ise, aktive olmuş koagülasyon faktörlerinin dolaşımdaki inhibitörlerle (Antitrombin III ve Protein C) inaktivasyonu, retikuloendotelial sistem ve karaciğer ile soluble fibrin polimerleri ve aktive olmuş koagülasyon faktörlerinin temizlenmesi, fibrinin fibrinolitik enzimlerle çözülmesidir. Venöz tromboembolizme eğilim yaratan çeşitli risk faktörleri mevcuttur. Hastaların %90'ında fazlasında pulmoner embolizm nedeni bacak derin venlerindeki trombusdur.

Hastalar venöz tromboembolizm açısından düşük, orta ve yüksek risk olarak sınıflandırılırsa ve profilaksi bu risk kategorisine göre yapılırsa ölüm ve morbidite önlenir.

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, 1.Dahiliye Kliniği Uzmanı (1),
Şef Yardımcısı (2)

OLGU SUNUMU

35 yaşında erkek hasta nefes darlığı, çarpıntı, göğüs adresi ve yüksek ateş yakınması ile acil servisimize başvurdu. Başvurusundan bir ay kadar önce araç içi trafik kazası sonrası kalça eklemünde fraktür tanısı ile ortopedi kliniğinde yatırılmış ve fraktür düşünülmemeye, istirahat ve ağrı kesici kullanımı önerisiyle taburcu edilmiş. Trafik kazası öncesinde ve sonrasında sol bacağında kızarıklık, şişlik ve ağrı olduğunu ve kendiliğinden düzeldiğini anlatan hastamızın öz ve soy geçmişinde başka bir özellik yoktu. Hastamızın 15 yıl sigara kullanımı öyküsü vardı.

Fizik muayenesinde; bilinci açık, tansiyon arteriyel 100/70 mm Hg, nabız dakika sayısı 125 ritmik, solunum sayısı 30/ dak, aksiller ateş 37,5°C olarak ölçüldü. Boyun venleri dolgun ve dudaklarında hafif siyanoz vardı. Dinlemekle kalp sesleri taşikardikti, ek ses ve üfürüm yoktu. Solunum sayısı artmıştı, hasta dispneik ve taşipneikti. Diğer sistem muayeneleri normal bulundu.

Hastanın yakınmaları ve fizik muayene bulguları ile ön planda akut miyokard infarktüsü düşünülürdü. Elektrokardiografisi çekildi ve sinus taşikardisi dışında özellik saptanmadı. Serum CPK ve CPK-MB, Troponin T düzeyleri normal bulundu. Akciğer radyogramı çekildi ve normal olarak değerlendirildi. Tam kan ve tam idrar incelemesi de normaldi. Kan biokimyası için alınan kan örneğinde LDH:654 U/L, ALT: 76 U/L, AST: 72 mg/dL, Total bilirubin: 6.33 mg/dL, Direkt bilirubin: 2.10 mg/dL, İndirekt bilirubin: 4.23 mg/dl bulundu. Sedimentasyon: 100 mm/h idi. Hastamıza acil şartlarda transtorasik ekokardiyografi yapıldı ve patolojik bulgu saptanmadı. Arter kan gazı incelemesinde PH 7.48, PCO₂ 30 mmHg, PO₂ 78 mmHg, HCO₃ 22 mmol / L bulundu. Hipokapni ve hipoksemi saptanan hastada respiratuar alkaloz düşünüldü. Hastamızda kronik obstruktif akciğer hastalığı, pnömoni, plörezi, pnömotoraks, perikardit ve perikard tamponadı dışlandı. Fizik muayenesinde dispne, taşikardi, taşipne ve hafif dudak siyanozu saptanan hastada, yakınmalarının aniden başlaması, serum transaminaz, LDH, bilirubinler, sedimentasyon yüksekliği, arter kan gazlarındaki belirgin hipoksemi ve hipokapni pulmoner tromboembolizm düşündürdü. ELİSA yöntemi ile D-Dimer düzeyi 2.3 Mg/ml (0 - 0.53 Mg / ml), Fibrin yıkım ürünleri (FDP) > 5 bulundu. Bilateral alt ekstremite venöz doppler USG ile sol yüzeysel femoral ven+popliteal ven ve kaudalinde subokuz tromboz saptandı. Akciğer ventilasyon perfüzyon sintigrafisi çekildi ve sağ akciğer alt lob apikal segmentte hipoperfüzyon görüldü. Akciğer ventilasyon sintigrafisi normal bulundu. Pulmoner anjiyografi teknik olanaksızlıklar nedeniyle yapılamadı.

Daha önceki venöz tromboembolizm öyküsü, geçirilmiş cerrahi olmayan travma öyküsü ve travma sonrası bir süre immobilizasyon gibi venöz tromboembolizm için

klinik risk faktörleri olan hastada genç ve erkek olması nedeniyle kalıtsal risk faktörleri açısından araştırma yapıldı. Protein C, Protein S, Antitrombin III düzeylerine bakıldı ve Protein C düzeyi düşük bulundu.

Hastadan PT, aPTT, INR düzeyleri için kan örneği alınarak intra venöz heparin tedavisi uygulandı. Heparin 10000 Ünite IV bolus sonrası saatte 1000 Ünite gidecek şekilde perfüzyon yapıldı. Altı saat ara ile aPTT düzeyi bakıldı ve aPTT normalin 2.5-3 katına uzadı. **Heparin perfüzyonunun** 5. gününde oral antikoagulan başlandı. Warfarine ilk iki gün 10 mg, daha sonra 5 mg verildi ve INR düzeyi 2 - 3 arasında tutuldu. Heparin tedavisi 10 güne tamamlandı.

Hastamıza Protein C eksikliği gibi düzelmesi olanaksız bir risk taşıdığı için antikoagulan tedaviyi süresiz olarak kullanması gerektiği anlatıldı.

TARTIŞMA

Venöz tromboembolizm kompleks bir hastalıktır ve iki belirti ile birlikte derin ven trombozu ve pulmoner emboli. Venöz tromboembolizmin edinilmiş risk faktörleri: 40 yaş üzeri olmak, yatak istirahati, cerrahi travma, kanser, miyokard infarktüsü, iskemik inme, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman terapisi, hamilelik ve lohusalık, daha önce venöz tromboembolizm geçirme, uzun seyahat ve antifosfolipid antikor varlığı. Tromboembolik olaylara yatkınlığı neden olan genetik defektler trombofililer olarak adlandırılır. En iyi bilinen trombofililer: aktif Protein C ye direnç (Faktör V leiden) protrombin 20210A, Protein C ve Protein S eksikliği, antitrombin eksikliği, hiperhomosistinemi ve fibrinolitik sistemde anormallikler. Tromboza genetik yatkınlık venöz tromboembolizmli hastaların üçte birinden fazlasında saptanabilir ve %50 den fazla hasta familial trombozudur. Daha önce venöz tromboembolizm geçiren hastalarda Protein C, Protein S ve özellikle antitrombin eksikliğini saptamak önemlidir, çünkü bu hastalar bir sonraki Venöz tromboembolizm için 8-10 kat artmış riske sahiptir. Tüm bu olgularda tromboz için kronik prevansiyon yapılmalıdır. (1) Protein C, Protein S ve antifosfolipid antikorlar gibi primer hiperkoagülabilite durumunun olup olmadığını saptama, akut tromboembolizm rekürrens ve ciddiyet riskinin artışı ile birlikte. Japonya'da yapılan bir çalışmada akut pulmoner tromboembolizmle gelen 23 hastada antitrombin III, Protein C, Protein S ölçülmüştür. Yedisi erkek ve onaltısı kadın olan bu hastaların 4'ünde (%17.4) Protein C eksikliği, birinde Protein S eksikliği (%4.3), 10'unda lupus antikoagulanı (%43.5) ve ikisinde antikardiolipin antikorları saptanmıştır (%8.7). Pulmoner tromboembolizmin rekürrensi primer hiperkoagülabilitesi olan hastalarda hiperkoagülabilitesi olmayanlara göre yüksek olma eğilimindedir. (2) Rekürren pulmoner tromboembolizm koagülasyon bozuklukları

veya kanser varlığında görülebilirler. Antitrombin, Protein C, Protein S kalıtsal eksiklikleri, faktör V mutasyonu, protrombin gen varyasyonları, hiperhomosistinemisi, lupus antikoagülanı, antifosfolipid antikorları aranmalıdır. Rekürren pulmoner embolili hastalarda gizli kanser için agresif bir araştırma gerekli değildir. Tıbbi öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri, göğüs röntgeni bu araştırmanın uyumu için yeterlidir.

Venöz tromboembolik olay insidansı ve Protein C ile antitrombin düzeylerinin ilgisini araştıran prospective çalışmada düşük Protein C düzeyi venöz tromboembolizmde insidans artışı ile birlikte saptanmıştır. Ortalama takibin 8.1 yıldan fazla sürdüğü çalışmada 130 venöz tromboembolik olayda kanser ile birliktelik saptanmıştır. Venöz tromboembolizm ve düşük antitrombin plazma düzeyi arasında birliktelik görülmemiştir. (4)

Hereditör Protein C eksikliği tromboembolizm riskini arttırdığından, Protein C eksikliğine neden olan mutasyonlar için Protein C geni moleküler çalışmaları yapılmaktadır (5).

Köpek modelinde multipl pulmoner tromboembolizm oluşturulan bir çalışmada erken dönemde D-dimer düzeyinin değiştiği saptanmıştır. (6)

Venöz tromboembolizmde antikoagulan tedavinin optimal süresini, antikoagulan tedavinin kesilmesi durumunda tromboz riski ve tedavinin devamı halinde kanama riski arasındaki denge belirler.

Eğer cerrahi gibi büyük olasılıkla geri dönüşü olan risk faktörü varsa tromboz riski düşüktür. İdiopatik tromboz gibi risk faktörü bulunmayan durumlar ve kanser gibi persistant risk faktörü olan durumlarda rekürrens riski yüksektir. Protein C, antitrombin eksikliği gibi hereditör ve antifosfolipid antikorları gibi edinilmiş trombofilik durumlar rekürrens için risk faktörüdür. Rekürrens için düşük risk olanlar 3 ay süre ile antikoagulan tedavi görmelidirler. Diğerlerinin tedavisi en az 6 ay olmalıdır ve rekürrens riski ve kanama arasındaki denge gözönünde bulundurularak her hasta için antikoagulan tedavi ihtiyacı saptanmalıdır (7).

Protein C eksikliği ile birlikte kronik pulmoner tromboembolizmde pulmoner tromboembolizmin etkin bir tedavi olduğu ve son yıllarda daha sık yapıldığı söylenmektedir (8).

primary hypercoagulability and antiphospholipid antibody as a risk factor of acute pulmonary thromboembolism. J cardiol 1998; 32(4): 263-8.

3. **Jacq F.** Wath etiologic investigation s should be done following recurrent pulmonary embolism? Rev Mal Respir 1999; 16 (5 Pt 2):1018-25.
4. **Folsom AR; Aleksic N; Wang L; Cushman M; Wu KK; White RH:** Protein C; antithrombin, and venous thromboembolism incidence: a prospective population based study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002 1;22(6):1018-22.
5. **Song KS, Park YS, Choi CR, Kim HK, Park Q, Kim HS.** Hereditary protein a deficiency with recurrent thrombosis; identifications of a missense mutation. J Korean Med Sci 1998;13(2): 186-90.
6. **Wu Y, Wong C, Panf B, Niu S, Wang H, Zhang H, Weng X.** The pathology of the cardiopulmonary functional changes in acute multipl pulmonary microthromboembolism in a canine model. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2002; 25 (4):217-20.
7. **Couturoud F, Grand 'Maison A, Keoron C.** Optimal duration of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. Presse Med 2000;29 (24): 1379-85.
8. **Taniyasu N, Ahr yama K, Takazawa A, Hirato J.** Surgical treatment for chronic pulmonary thromboembolism in patient with protein C deficiency. Kyobu Geka 2001; 54(3): 237-40.

KAYNAKLAR

1. **Barczyk A, Pierzchalo W.** Risk factors of venous thromboembolism. Wiad Lek 2001;54 (5-6):311-24.
2. **Tokuyona K, Kiuchi K, Nejime J, Tokoyama M, Tokana T, Hayokawa H.** Potential role of