

Faktör V Leiden Heterozigot Taşıyıcısı Olan Genç Hastada Minör Travma Sonrası Gelişen ve Tekrarlayan Derin Ven Trombozu

Uzm.Dr. Bülent MUTLU, Uzm.Dr. Atilla BİTİGEN, Dr. Fatih BAYRAK,
Uzm.Dr. Muhsin TÜRKMEN, Doç.Dr. Yelda BAŞARAN

Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Faktör V geninin G1691A nokta mutasyonu (Faktör V Leiden) ve buna bağlı gelişen aktive protein C rezistansı tromboza eğilim riskini artıran en sık genetik bozukluktur. Bu mutasyona sahip hastalarda özellikle majör cerrahi ve travmalardan sonra derin ven trombozu (DVT) görülme sıklığı artarken, minör travma sonucu veya spontan olarak gelişen DVT vaka bildirileri de bulunmaktadır. Bu yazıda faktör V Leiden heterozigot taşıyıcısı 18 yaşında erkek hastada minör travma sonrası gelişen ve tekrarlayan DVT, olgu bildirisi olarak sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Faktör V Leiden, Derin Ven Trombozu

SUMMARY

Repeted Deep Vein Thrombosis Developed After Minor Trauma In a Young, Factor V Leiden Heterozigot Carier

G1691A point mutation of factor V gene (Leiden mutation) and active protein C resistance that develops related to this mutation are the most common genetic disorders that increase the risk of thrombosis. While the incidence of Deep Vein Thrombosis(DVT) increases especially after major operations and traumas in patients with this gene mutation, there are some DVT cases which, were reported to develop spontaneously and after minor traumas. In this report we present a repeated DVT case which had developed after a minor trauma in an eighteen years old, male factor V Leiden heterozigot carier.

Key Words: Factor V Leiden, Deep Vein Thrombosis

GİRİŞ

Venöz tromboembolizm genel tanımı içerisinde, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) birlikte değerlendirilir. Alt ekstremitte DVT özellikle majör cerrahi operasyon geçiren hastalarda meydana gelmekte ve pulmoner emboli ile komplike olabilmektedir.¹ Bu nedenle etkin profilaksi, erken tanı ve uygun tedavi gerektiren bir hastalıktır.

1856'da Rudolf Virchow, venöz staz, venöz hasar ve hiperkoagulabilitenin intravasküler pıhtılaşmaya sebep ol-

duğunu saptamış ve takibinde venöz tromboembolizme genellikle edinsel ve nadiren hereditör faktörlerin neden olduğu bildirilmiştir.² Son dönemde ise bu kanı değişmiş, venöz trombozun büyük olasılıkla genetik yatkınlık zemininde geliştiği saptanmıştır.³ Bu genetik bozuklular içerisinde en sık görüleni Faktör V Leiden heterozigot taşıyıcılığıdır.^{4,5} Bu vakalarda, venöz staz, damar duvarında hasar yapan sekonder sebepler ve özellikle eşlik eden kolaylıkla venöz tromboza sebep olmaktadır.⁶ Kısa süreli subklinik hiperkoagulabilite yolculuk, egzersiz ve minör cerrahinin bile bu vakalarda pıhtılaşma kaskadını indükliyerek venöz tromboza sebep olduğu bildirilmiştir.⁷⁻⁹ Bununla birlikte literatürde intramusküler enjeksiyon sonrası gelişen DVT vakası bulunmamaktadır. Bu yazıda faktör V Leiden mu-

tasyonu heterozigot taşıyıcısı olan 18 yaşında erkek hasta-
da minör travma sonrası gelişen ve tekrarlayan DVT, ol-
gu bildirisi olarak sunuldu.

OLGU SUNUMU

Onsekiz yaşında erkek hasta acil servise 24 saat önce başlayan sol bacak baldır bölgesinde ağrı, şişlik ve kızarıklık şikayetiyle başvurdu. Hastamızın öyküsünde 48 saat önce sol gluteal bölgesinden uygulanan intramüsküler analjezik enjeksiyonu dışında özellik saptanmadı. Aile hikayesinde, 25 yaşındaki erkek kardeşinde 4 yıl önce geçirilmiş pulmoner tromboemboli bulunmaktaydı.

Fizik muayenede; arteriyel kan basıncı 120/80 mmHg, kalp hızı 92/dk, solunum sayısı 24/dk ve ateş 37.7°C idi. Sol bacakta şişme, ısı artışı, hassasiyet ve telenjektazik genişlemeler saptandı ve sol ayağın dorsofleksiyonuna ağrılı cevap mevcuttu. Extremitte dışında diğer sistem muayenelerinde özellik saptanmadı.

Hemogramında lökositoz ve akut faz reaktanlarında artış saptanan hastanın, kanama zamanı: 30 sn, pıhtılaşma zamanı: 3dak ve 7dak, aktive kısmi tromboplastin zamanı (aPTT): 28 sn, protrombin zamanı (PTZ): 13.50 sn (%73) ve INR: 1.18 idi.

Hastanın her iki alt ekstremitte venlerinin renkli Doppler ultrasonografisinde, sol ana femoral ven tüm uzunluğunca, sol süperfisyal femoral ven 1/3 proksimal orta kesiminde, sol safena manga proksimal kesiminde lümende hipoekoik akut trombüse bağlı komplet oklüzyon tespit edildi. Ayrıca tüm batin ultasonografi ile araştırıldı, sol alt ekstremitedeki trombüse neden olabilecek patoloji saptanmadı.

DVT teşhisi konulan hasta interne edilerek yatak istirahati, bacak elevasyonu, varis çorabı, daltaparine 9600×2 sc, warfarin 1×1 po ile tedaviye başlandı. Hastanın daltaparin tedavisi warfarinle birlikte 7 gün verildi. Protrombin zamanı (PTZ) ve “international normalization ratio” (INR) terapötik düzeye erişince daltaparin tedavisi sonlandı. Onbeş günlük mutlak yatak istirahati uygulandı.

Hasta tedavi edildiği dönemde DVT risk faktörleri açısından değerlendirildi ve risk faktörleri laboratuvar araştırması yapıldı. Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri dışlamak amacı ile yapılan asit Ham testi sonucu negatifti. Behçet hastalığının eklem, cilt, göz bulguları saptanmadı, paterji deri testi 24. ve 48. saatte negatif ve HLA-B5:(-) bulundu. Protein-C: %183 aktivite, Protein-S: %145 aktivite, Antitrombin III: 216 mg/dl değerleri normaldi. Homosistein: 14 ug/l, Antikardiyolipin (ACA) IgM=8.2 mpLU/MI, ACA IgG: 7.2 gpLU/mL, ANA: (-), anit-dsDNA: (-), Lupus antikoagulan: (-) bulundu. Yapılan DNA analizi sonucu Faktör V Leiden (G1691A) mutasyonu heterozigot taşıyıcılığı tespit edildi.

Olgumuzun klinik seyrinde, tedavisinin 20.gününde INR 2.5 düzeyinde warfarin tedavisine devam edilerek taburcu edildi. Taburcu edildikten 3 hafta sonra sol bacakta ağrı ve yüksek ateş şikayetiyle yeniden yatırıldı. Bu dönemde hastamızın son 1 haftadır warfarin tedavisini düzenli almadığı saptandı. Yapılan tetkilerinde PTZ: 17 sn ve INR: 1.3 idi.

Alt ekstremitte renkli Doppler incelemesi tekrar edildi; sağ venöz sistem normal, sol alt ekstremitte eksternal iliak ven, ana ve yüzeyel femoral ven tümüyle oklüzyona neden olan trombüs, sol popliteal bifurkasyon sonrası segmentlere devam eden popliteal trombüs saptandı. Hastanın tedavi protokolü tekrarlandı ve 10. günde INR düzeyi 2.0-3.0 düzeyine getirilerek taburcu edildi. Hastamız son 6 aydır yakınmasız olarak takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Protrombotik belirteçler alanında meydana gelen önemli gelişmelerden biri aktive edilen Protein-C’ye (aPC) zayıf antikoagulan cevabın tanımlanmasıdır. Normal grupta aPC’nin belirli bir miktarı plazmaya eklenirse aPTT’nin uzaması gözlenir. Bununla birlikte, aPC rezistanslı hastalarda bu uzama yetersizdir. Aktive edilen protein C rezistansının fenotipi tek nokta mutasyonu ile ilişkilidir (Faktör V Leiden). Bu mutasyon, aminoasit arjininin yerine 506.pozisyonda glutamin koyan guanin 1691 ile adeninin tek bir nukleotid tipinde yer değiştirmesinden

kaynaklanır. Bu değişiklikte Faktör V molekülü aPC'nin parçalayıcı etkisine drençli hale gelir ve tromboza eğilim artar.⁴ Bu durum beyaz ırk arasında göreceli olarak siktir, Avrupa kökenlilerde genel toplumdaki sıklığı %5 olup venöz tromboemboli (VTE) hastalarında ise %11-21 sıklığındadır.⁵ Doktor sağlık araştırmasında ise miyokard infarktüsü veya inme geçiren grup ile normal popülasyon arasında istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir, ancak Faktör V Leiden insidansı DVT gelişen erkeklerde 3 kat daha fazla saptanmıştır. Bu çalışmada antikoagulan tedavi bıraktıktan sonra tekrarlayan VTE ve DVT riski 4 kat fazla bulunmuştur.¹⁰ Stephano ve ark. ise antikoagulan tedavi sonrası VTE tekrar riskini faktör V Leiden taşıyıcıları ile taşımayanlar arasında benzer saptamıştır.¹¹ Faktör V Leiden ile G20210A prothrombin mutasyonu olan vakalarda rekürrens arttığını ve ömür boyu antikoagülasyon tedavisi gerektiğini saptamışlardır.¹¹ Turkstra ve ark. faktör V Leiden mutasyonunu DVT olan hastalarda, VTE'li gruba göre iki kat fazla bulmuşlardır.¹² Bu sonuçla, mutasyonun trombusün ven duvarına daha çok yapışmasına ve stabilize olmasına yol açtığını ve böylece akciğere emboli sıklığını azalttığını öne sürmüşlerdir.¹²

Faktör V Leiden taşıyıcılarında rekürren tromboemboli riski artmaktadır. Risk yarar oranı göz önüne alacak olursak uzun süre antikoagulan kullanımını öneren yayınlar mevcuttur.¹³

DVT ve venöz tromboembolizmle başvuran hastalarda Amerikan Göğüs Hastalıkları (AGH) cemiyeti 5-7 günlük IV heparin tedavisi ile birlikte başlanan warfarin tedavisinin INR 2.0-3.0 arasında tutularak 3 ay süreyle devamını önermektedir.¹⁴ Bu sonucun destek aldığı çalışmaların önemli kısmında bu sürenin rekürrensleri önlediği ve daha uzun süreli tedavi protokollerinin ise kanama riskini artırdığı saptanmıştır.¹⁵⁻¹⁸ Bununla birlikte faktör V Leiden heterozigot taşıyıcılığı tek başına hem spontan veya minor travmalarla DVT ve/veya VT sıklığını artırmakta hemde bu hasta grubunda rekürrensler daha sık gözlemlenmektedir. Ridker ve ark spontan DVT ve/veya VTE ile başvuran hastaların 69 aylık takibinde rekürrens taşıyıcılarda %30 mutasyonu olmayan hasta grubunda ise %11 olduğunu saptamışlardır.¹⁹ Bu sonuçla tek başına faktör V Leiden taşıyıcılığının rekürrensi 3.5 kat artırdığını saptamışlardır.¹⁹

Yine bu çalışmada vakamızda da olduğu gibi tüm rekürrenslerin nedeni antirombotik tedavinin birkılması olarak bulunmuştur.¹⁹

Heterozigot faktör V Leiden taşıyıcılığı DVT tekrarlama riskini artırmaktadır. Bu grup uzun süreli antikoagulan tedavi ve yakın takibi gerektirirken, genetik olarak normal olan vakalarda ise AGH cemiyetinin önerdiği gibi 3 aylık tedavi ile rekürrens sıklığı ve kanama komplikasyonu arasındaki risk fayda oranını eşitlenmektedir. Klinik olarak, vakamızda olduğu gibi risk faktörü bulunmayan, minor veya spontan olarak ortaya çıkan DVT'da faktör V Leiden taşıyıcılığının aranması önerilmektedir.¹⁹ Bunun en önemli nedeni uzun süreli antikoagulan tedavinin kabul edilebilir kanama riski sınırlarında rekürrensleri önlemesidir. Bir diğer önemli noktada 5-7 günlük IV heparin tedavisi ile uzun süreli warfarin tedavisinin yerine düşük molekül ağırlıklı heparin ve po direkt trombin inhibitörlerinin bu hastalarda ikinci bir seçenek olarak araştırma aşamasında olmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Clogett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: Results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 2:227-40.
2. Goldhaber ZS. Pulmonary embolism In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders company, 2001:1886-907.
3. Rosendal FR. Venous thrombosis: A multicausal disease. *Lancet*, 1999; 353:1167-73.
4. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, 1994; 369:64-7.
5. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Semin Thromb Hemost*, 1998; 24:367-79.
6. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and risk of future myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 1995; 332:912-7.
7. Sullivan VV, Wolk SW, Whitehouse WM Jr. Simultaneous bilateral upper extremity venous thrombosis in a factor V Leiden heterozygote: a case report and review. *Vasc Surg*, 2001; 35:361-8.
8. Giangrande PL. Air travel and thrombosis. *Int J Clin Pract* 2001; 55:690-3.

9. Hilberg T, Jeschke D, Gabriel HH. Hereditary thrombophilia in elite athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34:218-21.
10. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation*, 1999; 99:999-1004.
11. De Stephano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both Factor V leiden and G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med*, 1999; 341:801-6.
12. Turkstra F, Karmaker R, Kuijter PMM, et al. Is the prevalence of the factor V leiden mutation in patients with pulmonary embolism and deep venous thrombosis really different? *Thromb Haemost*, 1999; 81:345-
13. Simioni P, Prandoni P, Lensing A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506 Gln mutation in the gene for Factor V (Factor V leiden). *N Engl J Med*, 1997; 336:399-403.
14. Myers TM, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*. 1992; 102:408-25.
15. Coon WW, Willis PW. Recurrence of venous thromboembolism. *Surgery*. 1973; 73:823-7.
16. Hull R, Delmore T, Genton E, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1979; 301:855-9.
17. Hull R, Delmore T, Carter C, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1982; 306:189-94.
18. Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulation therapy in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1982; 307:1676-81.
19. Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ, et al. Factor V Leiden and Risks of Recurrent Idiopathic Venous Thromboembolism. *Circulation*. 1995; 92:2800-2.

Geliş Tarihi: 01.07.2003

Kabul Tarihi: 02.08.2003

Yazışma Adresi: Bülent Mutlu, Soyak Yenişehir, Palmiye Sitesi A5 Blok, Daire 47, Çakmak Mahallesi, Ümraniye/İstanbul