

Hiperhomosisteinemi Nedeniyle Gelişen Pulmoner Emboli: Olgu Sunumu

Pulmoner Embolism Developed Due To Hyperhomocysteinemia: Case Report

Eyyüp ÇAVDAR*, Raif COŞKUN*, Ayşe FADİLOĞLU*, Ömür TABAK*, Mehmet HURŞİTOĞLU*, Zeliha Senem BES**

* Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

** Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Bu çalışmada Sağlık Bakanlığı Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniğine pulmoner emboli tanısıyla yatırılarak izlenen 24 yaşında bir erkek olgunun durumu incelendi. Üç gün önce başlayan nefes darlığı ve yan ağrısı yakınması ile tarafımıza başvurdu. Tetkiklerinde D-dimer değerinin yüksek saptanması üzerine çekilen toraks bilgisayarlı tomografi ile olgu pulmoner emboli tanısı konularak servisimize yatırıldı ve enoksaparin tedavisine başlandı. Etiyolojiye yönelik yapılan araştırmada homosistein düzeyi yüksek saptandı. Pulmoner emboli sık görülmesine karşın tanısında güçlükler yaşanabilen ve çok çeşitli klinik semptom ve bulgularla karşımıza çıkabilen ve mortalitesi oldukça yüksek olabilen bir durumdur. Pulmoner emboli çeşitli nedenlere bağlı olarak karşımıza gelebilmektedir. Hiperhomosisteinemi pulmoner emboli nedenleri arasında nadir olarak görülmekle birlikte neden olduğu tablonun önemi dikkate alındığında akıldadır bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: hiperhomosisteinemi, pulmoner emboli

SUMMARY

In this study we presented a 24-year-old male with pulmonary embolism who was hospitalized and followed in Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital. He was complaining of shortness of breath and chest pain that started 3 days ago. Because of high levels of D-dimer, thoracic computed tomography performed and pulmonary embolism was revealed. We hospitalized him and treated him with enoxaparin. Higher homocysteine levels were detected during etiologic researches. Although pulmonary embolism is a frequent emergency with variety of clinical symptoms and signs which can be quite mortal sometimes, it is difficult to diagnose it. There are various causes of pulmonary embolism. Hyperhomocysteinemia is a rare cause of pulmonary embolism but it should be kept in mind because of its clinical importance.

Key words: Pulmonary embolism, hyperhomocysteinemia

GİRİŞ

Pulmoner emboli sık görülmesine karşın tanısında güçlükler yaşanabilen ve çok çeşitli klinik semptom ve bulgularla karşımıza çıkabilen ve mortalitesi oldukça yüksek olan bir durumdur. Derin ven trombozu, travma, cerrahi girişimi takip eden immobilizasyon, gebelik, doğum, östrojen içeren ilaçlar ve malignite önemli predispozan faktörlerdir.

Pulmoner emboli göğüs ağrısının sık görülen nedenlerinden biridir. Derin ven trombozu ile birlikteliği sıktır. Amerika'da her yıl 300000 kadar ölümden

venöz tromboemboli sorumludur ⁽¹⁾. Bu değer Avrupa'da ise her yıl ortalama yarım milyon olarak karşımıza çıkar. Yani rakamsal olarak meme kanseri, prostat kanseri, AIDS ve trafik kazası toplamından daha fazladır ⁽²⁾. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri klinik semptom ve bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde tanı koyma sürecini kolaylaştırmaktadır. Başvuru anında en sık görülen yakınmalar nefes darlığı, plöretik göğüs ağrısı, öksürük ve hemoptizidir ⁽³⁾. Yol gösterici anamnez ile birlikte D-Dimer değerinin 500 ng/mL'nin üzerinde olması ve destekleyen görüntüleme bulguları tanıya götürür.

Alındığı tarih: 10.06.2014

Kabul tarihi: 22.09.2014

Yazışma adresi: Ass. Eyyüp Çavdar, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Turgut Özal Cad. No:1, Küçükçekmece 34000 İstanbul
e-posta: eyyupcavdar@hotmail.com

Venöz tromboembolinin kalıtsal nedenleri arasında aktive protein c rezistansı, hiperhomosisteinemi, protrombin gen mutasyonu, antitrombin III eksikliği, protein c ve protein s eksikliği yer alır. Bunlar arasında hiperhomosisteineminin görülme sıklığı yaklaşık olarak %10-20'dir⁽⁴⁾.

Hiperhomosisteinemi konjenital veya edinsel nedenlere bağlı olarak görülebilir. Hiperhomosisteinemi varlığında hem venöz hem de arteriyel tromboemboli riskinin yüksek olması klinik önemini artırmaktadır.

Bu makalede göğüs ağrısı ve nefes darlığı yakınmaları ile İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve hiperhomosisteinemi nedeniyle pulmoner emboli gelişen bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Yirmi dört yaşında erkek üç gündür devam eden nefes darlığı, göğüs ağrısı, hâlsizlik ve yan ağrısı yakınmalarıyla hastanemiz acil birimine başvurdu. Sorgulamasında yakın zamanda yapılmış bir yolculuk öyküsü yoktu. Daha önce cerrahi bir müdahale geçirmemiş ve benzer yakınma olmamış. Soyeçmişinde özellik yoktu ve herhangi bir ilaç kullanılmaktaydı.

Solunum sistemi muayenesinde bilateral alt zonlarda solunum sesleri azalmıştı. Solunum sayısı 20/dk. idi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde mezokardiyak odakta 2/6 sistolik üfürüm saptandı. Nabız 110/dk. ve kan basıncı 130/85 mmHg saptandı. Batın muayenesinde özellik saptanmadı. Ateşi 36.8°C saptandı. EKG'sinde sinüs taşikardisi mevcuttu. Posteroanterior akciğer grafisinde sağ akciğer alt zonda non-homojen opasite görüldü. Yapılan tetkiklerinde WBC: 12920/mm³, Hb: 14.48 g/dL, HCT: %44,95 ng/mL ve PLT: 250000 mm³ saptandı. D-dimer: 1373 ng/mL, fibrinogen: 368 mg/dL, PT: 12,2 sn ve APTT: 33,2 sn bulundu. Arter kan gazında SaO₂: %97, PCO₂: %37,7 ve PO₂: %92,3 görüldü. Toraks bilgisayarlı tomografi çekildi ve her iki alt lob subsegmenter dallarda emboli lehine fokal dolum defektleri izlendi. Emboliye kaynak teşkil edebilecek bilateral alt ekstremite derin venleri doppler ultrasonografi ile değerlendirildi, ancak tromboz saptanmadı. Ekokardiyografisi normal olarak değerlendirildi. Pulmoner emboli tanısı

konularak enoksoparin tedavisi başlandı. Etiyolojik incelemelerinde Protein C: %108, Protein S: %103, ANA: Negatif, homosistein: 28,7 (N:0-15) umol/L saptandı. Tiroid fonksiyon testleri normal saptandı. Behçet hastalığına yönelik yapılan muayene ve tetkikler normal olarak görüldü. Göz muayenesinde özellik saptanmadı. Olgunun genetik analizinde ise protrombin gen mutasyonu ile faktör v leiden mutasyonu negatif iken, MTHFR C6771 mutasyonu heterozigot pozitif saptandı. Olgu warfarin tedavisi altında iken, antitrombin 3 düzeyi, lupus antikoagülan taraması, beta 2 glikoprotein1 IgG ve IgM, antikardiyolipin IgG ve IgM düzeyi yine ölçüldü. Ölçülen düzeyler normal ve negatif olarak görüldü.

Tüm bu bulgularla hiperhomosisteinemiye bağlı pulmoner emboli tanısı konulan hasta heparinize edilip, oral antikoagülan tedavisi başlandı. Homosistein düzeyi yüksek saptanan olguya B12, B6 ve Folik asit tedavisi başlandı. Uygulanan tedavi ile yakınmaları kayboldu ve poliklinik takibine alınarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

Hereditör trombofili nedenleri pulmoner emboli predispozan faktörleri arasında azımsanamayacak derecede sık görülürler.

Genç yaş, atipik yerleşimli, yineleyen venöz tromboemboli varlığında veya aile öyküsü mevcut olduğunda pulmoner emboli geçiren hastalarda kazanılmış bir risk faktörü bulunamamışsa genetik açıdan araştırılmalıdır⁽⁵⁾.

Homosistein yüksekliği folat ve B vitaminleri eksikliği nedeniyle olabilir de diğer nedenler de kesinlikle gözönünde bulundurulmalıdır. Bu nedenlerden en sık görülenler böbrek yetersizliği, MTHFR gen mutasyonu ve hipotiroididir. Homosistein yüksekliği klinik olarak koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, inme, arteriyel ve venöz trombozlar ile yakından ilişkilidir⁽⁶⁾.

MTHFR enzimi normal fonksiyonunu göstermek için kofaktör olarak B12 ve B6 vitaminlerine gereksinim duymaktadır. Bu enzim homosistein mekanizmasında rol oynayan ana enzimlerdendir⁽⁷⁾. Bu enzim üzerinde C677T ve A1298C polimorfizmi homosistein düzeyini değiştirerek venöz tromboemboliye neden olmaktadır.

Olgumuzda homosistein düzeyi hafif yüksekti. Açlık homosistein düzeyi yanı sıra metiyonin ile yüklenme sonrası da homosistein düzeyinin ölçülmesi gerektiğini savunan görüşler de bulunmaktadır. Olgumuzda olduğu gibi tromboemboli riski açısından iki değer farklı olması çok da anlamlı olmamakla birlikte, diğer komplikasyonlar için riski değiştirmektedir. Teknik yetersizlik nedeniyle yükleme homosistein düzeyi görülemedi⁽⁸⁾.

Homosistein düzeyinin hafif derecede yüksek olması dahi yineleyen venöz tromboemboli nedeni olabilir⁽⁹⁾. Bu nedenle homosistein yüksekliği saptanan olgularda tedaviye vakit geçirilmeden başlanmalıdır.

Homosistein yüksekliği özellikle bizim olgumuzda da olduğu gibi genç yaştaki hastalarda venöz tromboemboli için büyük risk oluşturmaktadır. Falcon ve ark.⁽¹⁰⁾ yapmış olduğu bir çalışmada, venöz tromboembolide kırk yaş altı hastaların risk altında olduğu görülmüştür.

Homosistein yüksekliği ve MTHFR gen mutasyonu ile kalıtsal trombofili arasında bir ilişki olmadığını yayınlayan kaynaklar da vardır⁽¹¹⁾. Sonuç olarak, Bezemer ve ark.⁽¹²⁾ 4375 hasta ve 4856 kontrol grubu barındıran çalışmada homosistein yüksekliği ile tromboemboli arasında bir ilişki bulunmadığını çalışmalarının sonunda belirtmişlerdir.

Ülkemizde bizim olgumuza benzer olgular daha önce de bildirilmiştir. Tülek ve Süerdem'in⁽¹³⁾ pulmoner embolizm tanılı biri 31 yaşında erkek ve diğeri 57 yaşında kadın 2 olgusunda etiyojiye yönelik araştırmada hafif yüksek homosistein ve heterozigot MTHFR gen mutasyonu saptanmış ve embolizm bununla ilişkilendirilmiştir.

Tedavisine folik asit, B12 ve B6 vitamin desteği ile başlandı. Bu tedavi klasik bir tedavi olmasına rağmen, birçok olguda uygun ve yeterli görülmüştür⁽¹⁴⁾.

Sonuç olarak, her ne kadar risk faktörü olarak tartışılmalı olsa da pulmoner emboli tanısı konulan hastalarda nadir de olsa ayırıcı tanıda hiperhomosisteinemi akılda tutulmalı ve araştırılmalıdır. Genç yaşta, atipik yerleşimli, aile öyküsü olan veya rekürren tromboemboli öyküsü mevcut bir olguda kesinlikle genetik

risk faktörleri araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Kasper FB, Longo H, Loscalzo J.** Çev: Biberoglu K. Harrison İç Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi, 2013, 1651.
2. **Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, et al.** Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98(4):756-64.
3. **Desai SP.** Çev: Taşcıoğlu C. Klinisyenin İç Hastalıkları Rehberi. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005, 25.
4. **Altıparmak MR, Hamurdayan V, Sonsuz A, Yazıcı H.** Cerrahpaşa İç Hastalıkları (ikinci baskı, iki cilt), İstanbul Tıp Kitabevi, 2012, 316.
5. **Greaves M, Baglin T.** Laboratory testing for heritable thrombophilia: Impact on clinical management of thrombotic disease annotation. *Br J Haematol* 2000; 109:699-703. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.02185.x>
6. **Vinar K, Abul KA, Nelson F, Richard NM.** Çev: Çevikbaş U. Robbins Temel Patoloji. Nobel Tıp Kitabevi, 2008, 345.
7. **Alioğlu B, Özyürek E, Tarcan A, Atac FB, Gürakan B, et al.** Heterozygous methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T gene mutation with mild hyperhomocysteinemia associated with intrauterine iliofemoral artery thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17: 495-8. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mbc.0000240925.03425.c0>
8. **Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WBJ, Boss GMJ.** Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis. Clin Lab Haem* 1998;80:874-7.
9. **Eichinger S, Stümpflen A, Hirschl M, et al.** Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998;80: 566.
10. **Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I.** High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1080-30. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.14.7.1080>
11. Türk Hematoloji Derneği. Edinsel Kanama Bozuklukları ve Kalıtsal Trombofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011;5:82.
12. **Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL, et al.** No association between the common MTHFR 677C T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. *Arch Intern Med* 2007;167:497-501. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.5.497>
13. **Tülek B, Süerdem M.** Hafif Hiperhomosisteinemi ve heterozigot metilentetrahidrofolat Redüktaz Mutasyonu ile ilişkili Pulmoner Tromboemboli. *Solum Dergisi* 2010;12(1):52-5.
14. **Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration.** Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-Analysis of randomized trials. *Br Med J* 1998;316(7135):894-8. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.316.7135.894>