

# Tekrarlayan Masif Pulmoner Tromboemboliyle Seyreden Faktör V Leiden Mutasyonu

## *Factor V Leiden Mutation Accompanying Recurrent Massive Pulmonary Thromboembolism*

Gökhan Perincek<sup>1</sup>, Osman Nuri Hatipoğlu<sup>2</sup>, Turan Ege<sup>3</sup>, İbrahim Kara<sup>4</sup>, Şeref Kul<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Hakkari Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Hakkari

<sup>2</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Edirne

<sup>3</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü, Edirne

<sup>4</sup> Hakkari Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü, Hakkari

<sup>5</sup> Hakkari Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Hakkari

### ÖZET

Nefes darlığı, sağ bacakta şişlik, fenalaşma şikâyetleriyle acil servise başvuran ve alt ekstremitte venöz Doppler ultrasonografisinde derin ven trombozu, bilgisayarlı toraks tomografisinde sol ana pulmoner arter ve her iki taraf segmenter arter dallarında trombüs saptanan 46 yaşında kadın hastada, hipotansiyon gelişmesi üzerine pulmoner emboli tanısıyla streptokinaz infüzyonu başlandı. Trombolitik tedavi sonrası nefes darlığı şikâyeti gerileyen ve hemodinamisi düzelen hastaya antikoagülan tedavi uygulandı. Hastanın takibinin 5. gününde -antikoagülan tedavi altında iken- ani başlayan nefes darlığı, siyanoz ve hipotansiyon gelişmesi üzerine, reküren masif pulmoner tromboemboli ön tanısı ile rt-PA tedavisi uygulandı. Uygulama sonrası hastanın hemodinamisi düzeldi, siyanozu ve nefes darlığı şikâyeti geriledi. Yapılan tetkiklerde hastada heterozigot Faktör V Leiden mutasyonu saptandı. Antikoagülan tedavi ile birlikte vena cava inferior filtresi takıldı. Hasta 3 aydır takibimiz altında yaşamını sürdürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Faktör V Leiden, pulmoner emboli, vena cava filtreleri

### ABSTRACT

A 46-year-old female patient was admitted to the emergency department with the complaints of dyspnea, swelling of the right leg and feeling of unwell. Deep venous thrombosis was detected at the lower extremity venous Doppler ultrasound and thrombi was detected at the left main pulmonary artery and at the segmental pulmonary arteries bilaterally with the computed tomography of thorax. As hypotension was developed, she was diagnosed with pulmonary thromboembolism and treated with streptokinase infusion. The patient's complaint of dyspnea decreased and her haemodynamic parameters improved after thrombolytic therapy, and subsequently she underwent anticoagulant therapy. On the fifth day of monitoring, while still under the anticoagulant therapy, the patient suddenly developed dyspnea, cyanosis and hypotension. The rt-PA therapy was administered with the pre-diagnosis of recurrent massive pulmonary thromboembolism. After the rt-PA therapy, the patient's haemodynamics improved, her cyanosis and complaints of dyspnea regressed. Heterozygote Factor V Leiden mutation was detected with examinations. Inferior vena cava filter was placed together with the anticoagulant therapy. The patient has been under our monitoring for 3 months.

**Keywords:** Factor V Leiden, pulmonary thromboembolism, vena cava filters

### GİRİŞ

Venöz tromboemboli (VTE), genellikle ciddi bir medikal hastalık veya majör cerrahi nedeniyle hospitalize edilen olgu-

larda ortaya çıkan, birbiriyle ilişkili derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboemboliden (PTE) oluşur.

Semptomatik PTE olgularının %10'u semptomların ortaya çıkışından sonraki ilk bir saat içinde, %15'i ise

**Alındığı tarih:** 16 Ağustos 2010; **Revizyon sonrası alınma:** 9 Ocak 2012; **Kabul tarihi:** 9 Ocak 2012

**Yazışma adresi (Address for correspondence):** Dr. Gökhan Perincek, Hakkari Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları, Hakkari; *E-posta:* drgokhanperincek@mynet.com

© 2012 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2012;14(1):51-54 doi: 10.5505/solunum.2012.96977

Solunum Dergisi'ne [www.solunum.org.tr](http://www.solunum.org.tr) adresinden ulaşabilirsiniz.

akut PTE gelişiminden sonraki 3 ay içinde kaybedilir ve ölümlerin %50'sinde neden tromboembolinin tekrarlama-sıdır.<sup>1,2</sup>

Protrombotik bozukluklar kandaki bazı pıhtılaşma faktör-leri ile ilgili değişikliklerden, kan akımında yavaşlamadan veya damara ait bozukluklardan kaynaklanabilen, tromboza eğilim ortaya çıkaran durumlardır. Protrombotik bozukluklar edin-sel veya kalıtsal nedenlere bağlı olabilmektedir ve birçok has-tada birden fazla neden bir aradadır. Hiperkoagülabilitenin edinilmiş nedenleri arasında yaşlılık, hareketsizlik, cerrahi gi-rişimler, gebelik, lohusalık, kanser ve lupus antikoagülanı sa-yılabilir.<sup>3</sup> Sık görülen kalıtsal risk faktörleri ise faktör V Leiden mutasyonu, protrombin G20210A mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin III eksikliği, hi-perhomosistinemidir.<sup>4</sup>

Bu yazıda tekrarlayan masif pulmoner emboli tanısı ko-nulan 46 yaşındaki kadın hastamız nedeniyle Faktör V Lei-den mutasyonu ve pulmoner tromboemboliyi irdelemeyi amaçladık.

## OLGU

Kırk altı yaşında kadın hasta, bir gün önce başlayan ve gi-derek artan nefes darlığı, sağ bacakta şişlik, fenalaşma şikâyetleriyle acil servisimize başvurdu. Hastanın öz geçmişinde 13 yıldır astım nedeniyle düzenli inhaler ilaç kul-lanımı, soy geçmişindeyse annesinde arteriyel trombüs öy-küsü mevcuttu. Acil serviste değerlendirilen hastanın genel durumu orta, bilinç açık, oryante ve kooperedydi. Dispneik olan hastanın fizik muayenesinde dakika solunum sayısı 38, nabız: 138/dak, tansiyon arteriyel: 90/50 mmHg olarak sap-tandı. Sağ bacakta şişlik ve sıcaklık artışı bulunan hastanın Homan's bulgusu pozitif. Laboratuvar incelemesinde, Hb:13 (11,5-17,9) g/dL, Htc: %42 (35-54), PLT: 528 (150-450) 10<sup>3</sup>/UI, WBC: 19300 (3,6-10) 10<sup>3</sup>/UI, AST: 63 (15-41) IU/L, ALT: 57 (14-54) IU/L, LDH: 395 (92-198) IU/L, CRP: 14 (0-1) mg/dL, alınan oda havasındaki arter kan ga-zında (AKG); pH: 7.49, pO<sub>2</sub>: 62 mmHg, pCO<sub>2</sub>: 28 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 19 mmol/L, SaO<sub>2</sub>%; 88, alveolo-arteriyel oksijen gra-dienti: 52 olarak saptandı.

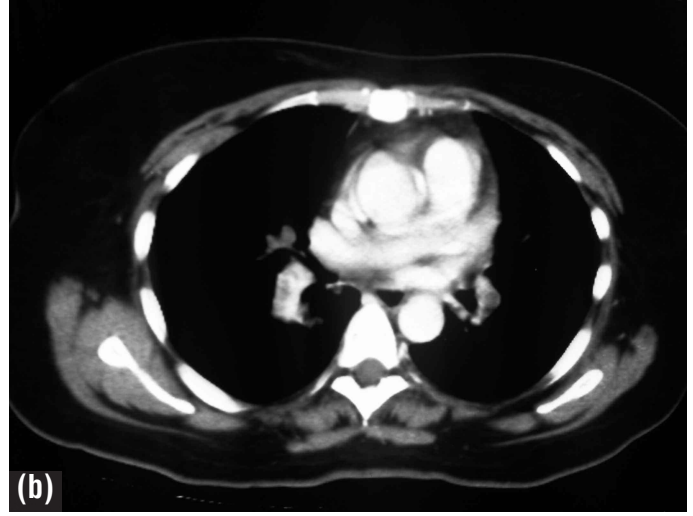
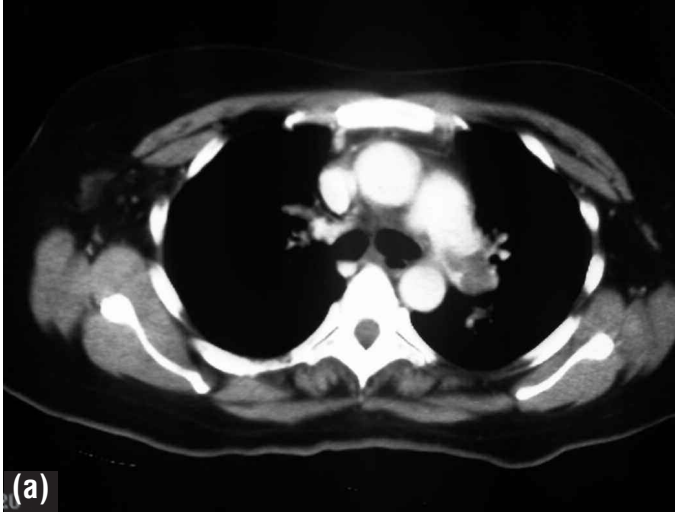
Hastanın çekilen postero anterior akciğer grafisinde (**Resim 1**); sol orta alt zonda nonspesifik konsolidasyon ve bi-lateral vaskülaritede azalma görüldü. Elektrokardiyogra-mında S1Q3T3 ve sağ aks sapması saptandı. Yapılan ekokardiyografik incelemede pulmoner arter basıncı 40 mmHg bulundu ve sağ kalp boşluklarında genişleme sap-tandı. Hastaya masif PTE ön tanısıyla acil olarak alt ekstre-mite venöz Doppler ultrasonografisi (USG) ve spiral toraks bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikleri yapıldı. Yapılan alt eks-tremite venöz Doppler USG'de sağ ana femoral ven, popli-teal ven ve vena safena magna da trombüs izlendi. Çekilen kontrastlı spiral toraks BT'de (**Resim 2**) sol ana pulmoner ar-

terde ve her iki taraf segment arter dallarında trombüs sap-tandı. Spiral toraks BT'nin parankim incelemesinde lingular segmentte plevra ile taban oluşturan enfaktla uyumlu kon-solidasyonlar görüldü.

Hastaya masif PTE tanısıyla trombolitik (streptokinaz) te-davi başlandı. Trombolitik tedavi sonrası genel durumu dü-zelen hastanın taşipnesi ve dispnesi geriledi, tansiyon arteryalde yükselme gözlemlendi. Streptokinaz infüzyonuna 72 saat devam edildi. Trombolitik tedaviye aktive parsiyel trom-boplastin zamanı (aPTT) 46-70 sn arasında olacak şekilde standart heparin infüzyonu ve varfarin tedavisi ile devam edildi. Varfarin dozu, International Normalized Ratio (INR) düzeyi 2-3 arasında olacak şekilde düzenlendi. Hastanın ta-kibinin 5. gününde -antikoagülan tedavi altında iken- ani baş-layan nefes darlığı, siyanoz ve hipotansiyon gelişmesi üzerine, oda havasında alınan AKG; pH: 7,48, pO<sub>2</sub>: 58 mmHg, pCO<sub>2</sub>: 27 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 20 mmol/L, SaO<sub>2</sub>%; 85 olarak saptandı. Hastada reküren masif PTE düşünülerek rt-PA tedavisi uy-gulandı. rt-PA uygulanması sonrası hastanın hemodinamisi düzeldi, siyanozu ve nefes darlığı şikâyeti geriledi. Tromboli-tik tedaviye, düşük molekül ağırlıklı heparin ve varfarinle devam edildi. Varfarin dozu, INR düzeyi 2-3 arasında olacak şekilde düzenlendi. Hastada risk faktörleri açısından yapılan araştırmada heterozigot Faktör V Leiden mutasyonu sap-tandı. Hastanın tedavi altında tekrarlayan masif pulmoner tromboembolisi olması nedeniyle vena cava inferior (VCİ) filtresi takılmasına karar verildi. Skopi altında sağ femoral venden girilerek seldinger yöntemiyle renal venin distaline *sheath* yerleştirildi. Geçici VCİ filtresi *sheath* içinden ilerletilerek renal venin distaline yerleştirildi (**Resim 3**). Takibinde komplikasyon gözlenmeyen hasta oral varfarin tedavisiyle ta-burcu edildi. Hasta üç aydır takibimizde olup ek şikâyeti bu-lunmamaktadır.



**Resim 1.** Posteroanterior akciğer grafisinde, sol orta alt zonda nonspesifik konsolidasyon ve bilateral vaskülaritede azalma

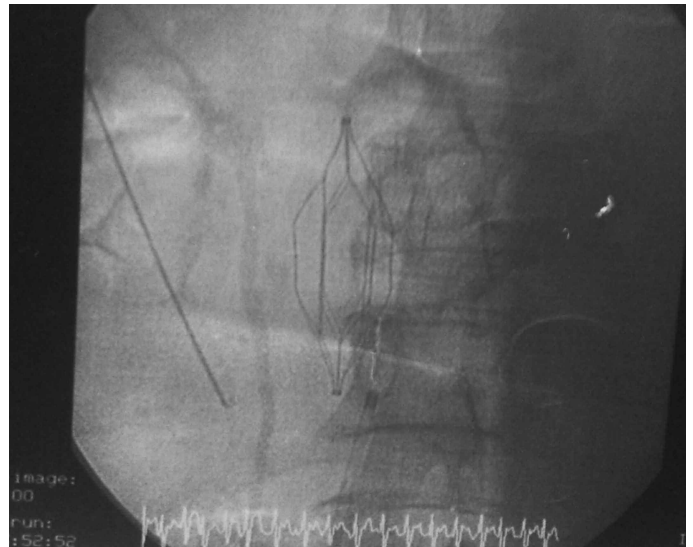


Şekil 2. Spiral toraks BT'de sol ana pulmoner arterde, her iki taraf segment arter dallarında trombüs

## TARTIŞMA

Otozomal dominant geçiş gösteren faktör V Leiden mutasyonu, Avrupa nüfusunun yaklaşık %7'sinde görülmektedir. Türk toplumundaki heterozigot faktör V Leiden mutasyonunun sıklığı %4,6-7,1 olarak bulunmuştur. Faktör V Leiden mutasyonu, faktör V geninde nokta mutasyonu sonucu 506. sırada yer alan arginin yerine glutamin gelmesiyle oluşur. Bu mutasyon faktör V'in 10-20 kat daha yavaş inaktive edilmesine neden olmaktadır. Bu durum özellikle venöz tromboembolik olayların gelişmesine zemin hazırlamaktadır.<sup>5</sup> Faktör V Leiden mutasyonu heterozigot taşıyıcılarında venöz tromboz riskini 2-7 kat, homozigotlarda ise yaklaşık 80 kat artırmaktadır. Faktör V Leiden mutasyonu sıklığı, ilk venöz tromboz atağıyla başvuran hastaların %20-25'inde, tekrarlayan venöz trombozlu olgularında %20-50'sinde bildirilmektedir.<sup>3</sup>

Masif PTE'li olgularda kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi önerilmektedir. Trombolitik tedaviye yanıt alın-



Resim 3. Renal venin distaline yerleştirilen vena cava inferior filtresi

mayan veya kontrendikasyon bulunan durumlarda embolektomi kararı verilir. Trombolitik tedavi veya embolektomiyi takiben tedaviye antikoagülan ile devam edilir. Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu veya antikoagülan tedavi uygulanırken kanama gelişen, proksimal DVT'si bulunan PTE'li hastalarda ve yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayan PTE ve/veya DVT'li olgularda, vena cava inferiora filtre takılması önerilir.<sup>6</sup> Trombolitik tedavi olarak streptokinaz ve Anizole plazminojen-streptokinaz aktivatör kompleksi (APSAC) kullanıldığında, 5 gün ile 2 yıl içinde tekrar kullanılmamalıdır. Bu süre 4 yıla kadar çıkarılabilir. Bunun nedeni, ilacın daha az etkili olması ve alerjik reaksiyon potansiyelinin bulunmasıdır. Bu durumlarda rt-PA veya ürokinaz tercih edilmelidir.<sup>7</sup> Olgumuza masif PTE tanısıyla trombolitik (streptokinaz) tedavi uygulandı, hastanın takibinde reküren masif PTE gelişmesi üzerine trombolitik (rt-PA) tedavi tekrarlandı. Tekrarlayan masif PTE ile seyreden hastada, risk faktörleri açısından yapılan araştırmada heterozigot Faktör V Leiden mutasyonu saptandı.

Çıkarılabilir VCI filtreleri 1990'ların sonlarında kullanılmaya başlanmıştır. Bu filtreler çengel, kanca gibi elemanlar ve radyal basınç ile VCI'ye fiksasyon sağlarlar. Geri çıkarılabilme zaman sınırı filtrenin takılmasından sonra başlayan endotelizasyon ile ilişkilidir. Tüm çıkarılabilir filtreler, ne sebeple olursa olsun çıkarılmadığı veya çıkarılmadığı durumlarda kalıcı filtre olarak görev yapabilir.<sup>8</sup> Filtre yerleştirme endikasyonları mutlak, relatif ve profilaktik endikasyonlar olarak üçe ayrılır. Mutlak endikasyonlar arasında, VTE gelişen hastalarda antikoagülasyona rağmen reküren VTE, antikoagülasyon kontrendikasyonu veya komplikasyonu, terapötik antikoagülasyonda başarısızlık sayılabilir. Relatif endikasyonlar arasında, PTE gelişen hastalarda yüksek antikoagülasyon komplikasyon riski, medikal tedaviye uyumsuzluk, iliokaval DVT, geniş, serbest yüzü bulunan DVT, tromboliz trombektomi yapılmış masif PTE, tromboendarterektomi yapılmış kronik PTE, sınırlı kardiyopulmoner rezervi bulunan hastalarda gelişen PTE sayılabilir. Profilaktik filtre endikasyonları arasındaysa, PTE bulunmayan hastalarda primer profilaksi uygulanamayan travma hastaları, cerrahi ve medikal tedavi gören yüksek PTE gelişme riski olan hastalar sayılabilir. Vena cava inferior filtreleri PTE gelişim riskini azaltmaktadır. Derin ven trombozu gelişimini etkilememekte veya DVT'yi tedavi etmemektedir. Bu ne-

denle VTE bulunan ve VCI filtresi yerleştirilmiş hastalarda güvenli olduğu anda filtreye rağmen primer antikoagülan tedaviye başlanmalıdır.<sup>9</sup>

Vena cava inferior filtresinin kontrendike olduğu durumlar, vena cava'ya giriş yeri bulunamaması veya vena cava'da filtre yerleştirilmesi için uygun yer bulunamamasıdır. Filtre uygulamalarının oldukça nadir ama en önemli erken ve geç dönem komplikasyonları arasında filtre migrasyonu ve VCI oklüzyonu sayılabilir. Filtre takılan hastalarda bile %5'e kadar reküren PTE atakları olabildiği bildirilmiştir.<sup>8</sup> Trombolitik (streptokinaz) tedavi sonrası reküren masif PTE ile seyreden olgumuzda Faktör V Leiden mutasyonu saptanması üzerine geçici VCI filtresi takılmasına karar verilmiştir. Takibinin üçüncü ayında olan hastada takılan VCI filtresiyle ilgili komplikasyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak, tekrarlayan venöz trombozlu olgularda risk faktörleri muhakkak araştırılmalı ve trombolitik tedavinin yetersiz kaldığı, kontrendike olmayan olgularda VCI filtresi uygulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Karadağ F, Çıldağ O. Venöz tromboembolizmde korunma. *Akciğer Arşivi* 2001;2:85-92.
2. Ünlüer EE, Denizbaşı A. Pulmoner emboli olgularında tedavi ve yaklaşım. *Solunum Hastalıkları* 2002;13:67-72.
3. Altıntaş A, Çil T, Kaplan MA, Yurt M, Batun S. Derin ven trombozu olgularında herediter trombofilik risk faktörleri. *UHOD* 2007;2:65-69.
4. Oner F, Kaya A, Dogan R, Numanoğlu N. Venöz tromboembolizmde kalıtsal risk faktörleri. *Tüberküloz Toraks* 2003;51:60-69.
5. Akbal E, Koca D, Altınbaş M. Faktör V Leiden mutasyonu ve psödoprotein S eksikliği olan arteriyel embolizmle seyreden bir olgu. *Erciyes Tıp Dergisi* 2009;31:344-348.
6. Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P, Tipi T, Guigner A, Leonetti J, et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease: Result of a French multicentre registry. *Eur Heart J* 1997;18:685-691.
7. Bayır A, Ak A. Acil olgularda trombolitik tedavi. *Genel Tıp Derg* 2003;13:81-88.
8. Akpınar B, Peynircioğlu B, Akpınar E, Çil B. Jinekolojik kanser olgusunda inferior vena cava filtresinin önemi. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2007;3:26-28.
9. Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, Sing RF, Proctor MC, Becker D, et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:449-459.