

PROTEİN S EKSİKLİĞİ OLAN HASTADA ELEKTİF HİSTEREKTOMİDE GENEL ANESTEZİ YÖNETİMİ: OLGU SUNUMU*

Hakan ERKAL, Oktay ÖZDİNÇ, Yaman ÖZYURT, Hüsnü SÜSLÜ, Zuhal ARIKAN

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Tromboembolizm sık olarak görülebilen fakat güç teşhis edilen, morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Tromboembolizm için tanımlanan birçok risk faktörü bulunmaktadır. Ancak herediter faktörler, özellikle tekrarlayan venöz trombozlu olgular için önemli bir risk faktörüdür. Protein S (PS), K vitamini ilişkili bir antikoagülandır. PS, aktif protein C'nin (APC), kendi substratları olan aktif faktör V ve aktif faktör VIII üzerine olan etkilerini kolaylaştıran bir kofaktördür. PS eksikliği, klinik olarak tromboz ile ilişkilidir. Bu yazıda, PS eksikliği olan 38 yaşında bir kadın hastada genel anestezi uygulaması ve sonuçları sunuldu. Ameliyat öncesi 1500 U.gün⁻¹ heparin ve bandaj uygulaması yapıldı. Ameliyat sonrası birinci gün mobilizasyon teşvik edildi. Bu olguda, heparin premedikasyonu, alt ekstremitelerin aktif mobilizasyonu ve elastik bandaj uygulamasının, tromboz ve embolizmi önlemede etkili olduğu görüldü. Anestezistler PS eksikliği olan hastalarda, anestezi süresince ve sonrasında oluşabilecek tromboz riskine karşı dikkatli olmalıdırlar.

Anahtar Sözcükler: Anestezi, genel; PS yetersizliği; tromboembolizm.

ANESTHETIC MANAGEMENT OF A PATIENT WITH PROTEIN S DEFICIENCY IN ELECTIVE HYSTERECTOMY: CASE REPORT

Thromboembolism is seen commonly but diagnosed difficultly and has high morbidity and mortality. There are too many risk factors that have been described for thromboembolic events. However, the hereditary factors are important risk factors for the cases especially with recurrent thrombosis. Protein S is a vitamin Kdependent anticoagulant protein. As a cofactor its major function to facilitate the action of activated protein C (APC) on its substrates, activated factor V (FVa), and activated factor VIII (FVIIIa). Clinically PS deficiencies are associated with recurrent thrombosis. In this report, we present the anesthesia management of a 38-year-old female patient with PS deficiency. We administered 1500 U. day⁻¹ and used elastic bandages perioperatively. Moreover, we encouraged mobilization the day after surgery. In this patient, the use of elastic bandages and active mobilization of the lower extremities appeared to be useful for the prevention of thrombosis and embolism. Anesthesiologists should be aware of the risk of thrombosis during and after anesthesia in patients with PS deficiency.

Key Words: Anesthesia, general; PS deficiency; thromboembolism.

Protein S (PS) vitamin K bağımlı bir serum glikoproteindir, protein C'nin kofaktörü olarak görev yapar ve belirgin antikoagülan aktivitesi vardır. Pro-

tein C ise, koagülasyon kaskadı faktörleri, faktör Va ve faktör VIIIa'yı inaktive ederek görevini yapar.^[1] Bu antikoagülan düzenleme etkisi, fizyolojik

* 39. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (23-27 Kasım 2005, Antalya).

Başvuru tarihi: 1.3.2006 **Kabul tarihi:** 18.1.2007

İletişim: Dr. Oktay Özdiñç. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, 34865 Kartal, İstanbul.

Tel: +90 - 216 - 441 39 00 / 2440 **e-posta:** okyozdinc@hotmail.com

antitrombotik bir mekanizma oluşturur. Bu yüzden, PS eksikliği tromboembolik olayların gelişmesi için bir risk oluşturur.

PS eksikliği, herediter ya da kazanılmış olabilir. Sonradan ortaya çıkan kazanılmış PS eksikliği karaciğer hastalığı ya da vitamin K eksikliğine bağlıdır.^[2] PS eksikliği, genellikle venöz tromboembolizm (VTE) ile klinik olarak kendini gösterir. PS eksikliği ile arteriyel tromboembolizm arasında ilişki zayıftır ve nadiren görülür. PS eksikliği tanısı, aile öyküsü ya da geçmiş tromboembolik ataklardan şüphelenilerek konulur. Serum PS düzeyinin saptanması ile doğrulanır.

OLGU SUNUMU

Otuz sekiz yaşında kadın hastaya, alt ekstremitelerde derin ven trombozu ortaya çıktıktan iki yıl sonra klinik ve laboratuvar testlerle protein S eksikliği tanısı konuldu. Hastanın laboratuvar sonuçlarında, PT=0.9 sn, INR=0.9, TTPA=32 sn (kontrol 26.6), TT=8 sn (kontrol 9.5), PS= %35 (normal= %70-130), antitrombin III= %98 (normal= %70-130), fibrinojen=368 mg/dl (normal=200-400), protein C= %78 (normal= %70-130) olarak saptandı. Yapılan hematolojik testler normal aralıklarda bulundu.

Anestezik premedikasyon uygulanmadan ameliyathaneye alınan hastanın non-invaziv arteriyel kan basıncına bakıldı, elektrokardiyografi, SpO₂ ve ısı monitörizasyonu uygulandı. Alt ekstremitelere elastik bandaj uygulandı. Genel anestezi uygulamasında induksiyonda sodyum tiyopental (3 mg.kg⁻¹), fentanil (1 µg.kg⁻¹) ve vekuronyum (0.1 mg.kg⁻¹) kullanıldı. Anestezi idamesinde %1-2 izofluran, %50 O₂ + %50 N₂O ve gerektiğinde 50 mg fentanil bolus kullanıldı. Ameliyat bitiminde neostigmin ve atropin yapılan olgu ekstübe edildi.

Tromboz gelişme eğilimi nedeniyle, antikoagülan tedavinin devam ettirilmesi hayati önem taşıdığından, anestezi ekibinin kontrolünde, ameliyat öncesi 1500 U.gün⁻¹ olarak başlanan heparin tedavisine ameliyat sonrası dönemde de devam edildi. Ayrıca ameliyat sonrasında erken mobilizasyon teşvik edildi.

İlgili servisteki takiplerinde herhangi bir sorun gelişmeyen hasta, ameliyat sonrası üçüncü günde iyileşerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

PS antikoagülan protein sistemlerinin bir parçasıdır, vücuttaki normal koagülasyon mekanizmalarını düzenler. PS, başka bir antikoagülan protein olan aktif protein C'nin (APC) non-enzimatik kofaktörü olarak işlev görür. APC, FVa ve FVIIIa substratları üzerine olan enzimatik aktivite için kofaktör olarak PS'yi kullanır.^[3] Bu aktivite, koordineli bir protein sistemi aracılığıyla olur ve protein C sistemi olarak adlandırılır.

PS kanda hem bağlı hem de serbest halde bulunur. Sağlıklı bireylerde, toplam PS'nin yaklaşık olarak %30-40'ı serbest halde bulunur ve sadece serbest protein S, protein C sisteminde kofaktör olarak etkili olabilir.^[4]

Toplumda PS eksikliği prevalansı %0.03-0.13 arasındadır. Trombofili olan ailelerde ise bu oran %6'ya kadar ulaşabilmektedir.^[5] Doğuştan PS eksikliği, otozomal dominant bir hastalıktır ve VTE hastalarının yaklaşık %2'sinde meydana gelir. VTE, protein S eksikliği olan hastaların %60-80'inde gelişir. Kalan hastalar asemptomatiktir ve bazılarında hiçbir zaman VTE gelişmez.

İnsanlarda PS eksikliği ile ilişkili iki gen tanımlanmıştır, bunlar kromozom 3p11.1-3q11.2 ile bağlantılıdır. Genlerin büyük oranlarda delesyonu, protein S eksikliği ve hemofili ile ilişkilidir.^[6] Nadiren, edinilmiş bir bozukluk PS eksikliğine yol açar. Edinilmiş PS eksikliği, karaciğer hastalıkları, vitamin K eksikliği ya da oral varfarin gibi antikoagülanların antagonizması sonucu görülür.

PS eksikliği ile ilişkili semptomlar, derin ven trombozu, tromboflebit ya da pulmoner emboli şeklinde ortaya çıkar. Ailesel tromboz öyküsü, kalıtsal trombofiliyi gösteren önemli bir bulgudur. Erken yaşlarda, özellikle 40 yaşın altında, anormal yerleşimli ve tekrarlayan tromboz öyküsü de PS eksikliğinin bir göstergesi olabilir. Mezenterik ven, serebral sinüs gibi alışılmadık bölgelerde tromboz nadir olarak görülmekle beraber, gözlemlendiğinde karakteristik olarak protein S eksikliğini akla getirebilir.

Derin ven trombozunun klasik prezentasyonu, baldır ağrısı, ödem ve ayağın dorsifleksiyonunda ağrı (Homans işareti) triadi şeklindedir. Şişme olmadan, baldırda rahatsızlık nadiren DVT'nin tek

semptomu olabilir. Bazı hastalarda, sadece pulmoner embolizme bağlı, dispne, göğüs ağrısı, senkop veya çarpıntı görülebilir.

Hastalarda görülen en sık mortalite nedeni pulmoner embolizmdir.^[7]

PS eksikliği tanısı, PS antijen testleri ile ve fonksiyonel PS aktivite testleri ile konulur. PS'nin serbest formu fonksiyonel aktiviteye sahiptir ve fonksiyonel serbest PS antijeni için spesifik yöntemler geliştirmiştir. Bu yöntemler uygulaması zor testlerdir.^[8]

Hiperkoagülabilitate ve cerrahi stres ile birlikte PS eksikliği, ameliyat öncesi intravasküler tromboz riskini ileri derecede arttırdığı için tromboembolizm profilaksi gereklidir.

PS eksikliği tedavisi akut VTE varlığında veya asemptomatik hastalarda uygulanabilir. Akut bir trombozu takiben, heparin terapisi uygulanır ve daha sonra oral varfarin antikoagülasyon tedavisine geçilir.

Başlangıç heparin tedavisini, intravenöz (i.v.) anfraksiyone heparin ya da ciltaltı düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) şeklinde verebilirler. Heparin, en az beş gün boyunca verilmelidir. Varfarin uygulaması, heparin tedavisinin 1. ya da 2. gününde başlayabilir. En az beş gün heparin uygulamasından sonra ardarda iki INR testi sonrasında, hasta sadece varfarin tedavisine devam edebilir. PS eksikliği tanısı almış ve ilk trombotik hadisesini geçirmiş hastalarda ömür boyu varfarin kullanımı sorusu hala tartışmalıdır. Eğer ilk trombotik hadise, yaşamı tehdit edici ya da multipl ya da serebral venler, mezenterik venler gibi alışılmadık yerlerde ise çoğu uzman yaşam boyu tedavi başlanmasını tavsiye etmektedir. Tromboz riskini artıran travma, cerrahi gibi bir olay varsa, hayat tehdit edici ve alışılmadık bir yerde gelişmediyse, hastalarda daha düşük tekrar riski olduğu ve dokuz aylık tedaviden sonra varfarinsiz bir deneme dönemi gerektiği bildirilmiştir.^[9]

Hastalarda cerrahi yaralanma meydana gelirse, tromboz gelişimini önlemek için heparin profilak-

sisi zorunludur. Tedavide, standart heparin ya da DMAH olarak uygulanabilir. Heparin tedavisi için kiloya bağımlı doz protokolü ile düzenli uygulama yapılır, aPTT testi ile tedavi etkinliği monitörize edilir ve en az beş gün süre ile uygulanır. Yaygın olarak kullanılan kilo ayarlı standart heparin tedavisi 80/18 olarak adlandırılır: 80 U.kg⁻¹ i.v. bolus takiben, 18 U.kg⁻¹ sürekli i.v. olarak infüzyon kullanılmalıdır. Varfarin ise, uzun vadeli oral antikoagülan tedavi için kullanılmaktadır.^[10]

Sonuç olarak, PS eksikliği kalıtsal veya edinsel olabilen, hiperkoagülabilitate durumuna yol açan ve cerrahi uygulamalar sırasında hastalarda trombotik olaylara neden olabilmektedir. Bu nedenle anestezi ve cerrahi öncesi hasta iyi değerlendirilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gupta B, Prakash S, Gujral K. Anaesthetic management of the parturient with protein S deficiency and lumboperitoneal shunt. *Anaesth Intensive Care* 2003;31(5):573-5.
2. Fan SZ, Yeh M, Tsay W. Caesarean section in a patient with protein S deficiency. *Anaesthesia* 1995;50(3):251-3.
3. Gallus AS. Management options for thrombophilias. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(1):118-26.
4. Hoffmann R. The thrombo-embolic risk in surgery. *Hepatogastroenterology* 1991;38(4):272-8.
5. Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001;135(5):367-73.
6. Gunasekaran S, Anthony R, Woodhead CJ. Bilateral internal jugular vein thrombosis in a child with protein S deficiency. *J Laryngol Otol* 2005;119(8):661-4.
7. Pabinger I, Vormittag R. Thrombophilia and pregnancy outcomes. *J Thromb Haemost* 2005;3(8):1603-10.
8. Bauer KA. Management of thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003;1(7):1429-34.
9. Murin S, Marelich GP, Arroliga AC, Matthay RA. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5 Pt 1):1369-73.
10. Schafer AI, Levine MN, Konkle BA, Kearon C. Thrombotic disorders: diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003;520-39.