

Akciğer Tüberkülozu ve Pulmoner Emboli Birlikteliği Nedeni ile Tüberküloz Hiperkoagülabilité İlişkisi: Olgü Sunumu

Tuberculosis and Hypercoagulability Relation due to Pulmonary Tuberculosis and Pulmonary Embolism: Case Report

Fatih Yılmaz¹, Çiğdem Akyüz², Serdar Kurnaz¹, Tülay Sönmez², Ebru Artan², Hüseyin Cem Tigin², Hayati Özyurt², Murat Kıyık², Saadetin Çıkrıkçıoğlu², Hayriye Esra Ataoğlu¹, Mustafa Yenigün¹

¹Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul
²Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Aktif akciğer tüberkülozlu hastalarda enflamatuvar sitokinlere bağı olarak gelişen enflamasyon ve hemostatik değişiklikler sonucunda koagülasyon eğilim olduğu bilinmektedir. Buna bağı olarak fibrin yıkım ürününün göstergesi olan D-dimer düzeyinin, sağıklı kişilere göre akciğer tüberkülozlu olgularında daha yüksek olduğu bilinmektedir. D-dimerin plazma düzeyi, organizmadaki koagülasyonun göstergesi olarak öncelikle pulmoner emboli tanısında yardımcı bir laboratuvar testidir. Pulmoner emboli, alt ekstremitenin venöz sisteminden kopan çoğunlukla pıhtı parçalarının akciğer dolaşımına yerleşmesi ile oluşan klinik antitedir. Biz bu yazımızda, akciğer tüberkülozu nedeni ile tedavi görürken pulmoner emboli gelişen olgumuz eşliğinde tüberküloz-hiperkoagülabilité ilişkisini gözden geçirdik.

ANAHTAR KELİMELE: Tüberküloz, pulmoner emboli, hiperkoagülabilité

SUMMARY

In patients with active pulmonary tuberculosis there is a predisposition to coagulation because of inflammatory cytokines and hemostatic alterations. Hence, in patients with pulmonary tuberculosis, level of D-dimer, a marker of fibrin degradation is higher than in healthy individuals. Plasma level of D-dimer is a laboratory test indicating the coagulation state of the organism and it's useful as a diagnostic test in pulmonary embolism. Pulmonary embolism is a clinical condition that occurs as a result of a clot in pulmonary circulation which commonly originates from lower extremity deep veins. In this report we overviewed the relation between tuberculosis and hypercoagulability in our case who had pulmonary embolism during antituberculosis treatment.

KEY WORDS: Tuberculosis, pulmonary embolism, hypercoagulability

Yazıma Adresi:

Dr. Fatih Yılmaz
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği
34096 Haseki, İstanbul
Tel: (0212) 529 44 00/1493
Faks: (0212) 529 44 81
E-posta: esculap@hotmail.com

GİRİŞ

Aktif akciğer tüberkülozlu hastalarda enflamatuvar sitokinlere bağı olarak gelişen enflamasyon ve hemostatik değişiklikler sonucunda koagülasyon eğilim olduğu bilinmektedir. Buna bağı olarak fibrin yıkım ürününün

göstergesi olan D-dimer düzeyinin, sağlıklı kişilere göre akciğer tüberkülozu olgularında daha yüksek olduğu bilinmektedir. D-dimerin plazma düzeyi, organizmadaki koagülasyonun göstergesi olarak öncelikle pulmoner emboli tanısında yardımcı bir laboratuvar testidir. Pulmoner emboli, alt ekstremitenin venöz sisteminden kopan çoğunlukla pıtlı parçalarının akciğer dolaşımına yerleşmesi ile oluşan klinik antitedir. Biz bu yazımızda, akciğer tüberkülozu nedeni ile tedavi görürken pulmoner emboli gelişen olgumuz eşliğinde tüberküloz-hiperkoagülabilité ilişkisini gözden geçirdik.

OLGU SUNUMU

Yirmi sekiz yaşında erkek hasta. Öksürük, gece terlemesi, kilo kaybı, kanlı balgam çıkarma şikâyetleri ile müraacaat etti. Bir ay öncesinde kuru öksürük şikâyetleri başlayan hasta, antihistaminik ve nonspecific antibiyotik tedavisi kullanımına rağmen şikâyetlerinde gerileme olmamış. Kilo kaybı ve gece terlemesi devam eden ve üç kez kanlı balgam çıkarma şikâyeti olan hastanın çekilen PA akciğer grafisinde sağ akciğerde orta zonda kaviter lezyon saptanması üzerine akciğer tüberkülozu ön tanısı ile interne edildi. Fizik muayenesinde; tansiyon 120/60 mmHg, dakika solunum sayısı 16/dk, nabız 94/dk idi. Her iki hemitoraks solunuma eşit olarak katılıyor, sağ akciğer orta zonda tuber suffl duyuluyor. Kardiyovasküler sistemde kardiyak oskültasyon doğal, periferik nazabalar açık ve Homans belirtisi negatif idi. Batın muayenesi ve diğer sistem muayeneleri doğal idi.

Laboratuvar tetkiklerinde glikoz 98 mg/dl, üre 36 mg/dl, kreatinin 1.1 mg/dl, SGOT 28 IU/L, SGPT 26 IU/L, total protein 7.3 gr/L, albümin 3.1 gr/dl, total bilirübin 0.80 mg/dl, direkt bilirübin

0.16 mg/dl, indirekt bilirübin 0.64 mg/dl, lökosit 10 500, RBC 4.62, Hb 13.0 gr/dl, Het 38.9, CRP 7.3 mg/dl, sedimantasyon 69 mm/saat olarak geldi. İstene balgam mikroskopisinde 3 kez ARB pozitif olarak gelmesi üzerine yeni olgu akciğer tüberkülozu tanısı ile izoniazid 300 mg, rifampisin 600 mg, etambutol 1500 mg, morfazinamid 3000 mg olarak antitüberküloz tedavi başlandı. Hastada tedavinin birinci haftasında ani başlangıçlı nefes darlığı ve göğüs ağrısı olması üzerine alınan arteriyel kan gazında PH 7.41, PCO₂ 33.5 mmHg, PO₂ 49 mmHg, SO₂ %85 idi. D-dimer 1625 IU/L olarak geldi. EKG'de sinüs taşikardisi vardı. Ani başlangıçlı nefes darlığı ve göğüs ağrısı, arteriyel kan gazında hipoksi ve hipokarbisi, D-dimer yüksekliği olması nedeniyle ön planda pulmoner emboli düşünüldü. Yapılan bilateral alt ekstremitte venöz Doppler ultrasonografide solda eksternal iliyak venden başlayıp süperfişyel femoral venin orta kesimine kadar uzanan derin venöz sistemde çap artımı ve içerisinde hipoekoik trombus materyali izlenmiştir. Tanımlanan venöz sistem problema komprese olmamaktadır (Akut DVT). Çekilen bilgisayarlı toraks tomografisinde sağ akciğerde pleural mayii; sağ akciğer alt lobda yaygın tomuruklanan ağaç manzarası ve nodüler tutulum zemininde, superior segmentte 3 cm çapında, içerisinde hava-sıvı seviyesi izlenen konsolidasyon alanı görüldü. Bilgisayarlı pulmoner anjiyografide ana pulmoner arter, her iki pulmoner arter ve izlenebilen pulmoner arter dalları normal genişlikte ve arter lümenlerinde dolma defekti izlenmemiştir. Vasküler yapılar da stenoz ya da anevrizmatik patoloji saptanmamıştır.

Hastada klinik, laboratuvar ve radyolojik tetkikler sonucunda pulmoner emboli tanısı konularak

DMAH (Enoxiparine sodyum 60 mg) günde 2 kez, nazal oksijen 2 L/dk verildi. Hasta varfarin sodyum 5 mg ile antikoagüle edildi.

Tedavi sonrası nefes darlığı kayboldu, kontrol arteriyel kan gazında hipoksi ve hipokarbisi düzeldi, oksijen saturasyonu yükseldi (PH 7.38, PO₂ 137 mmHg, PCO₂ 35.3 mmHg, SO₂ %99).

Etyolojiye yönelik olarak antitrombin-III, protein-S, protein-C ve homosistein düzeyi, antikardiyolipin antikoru ve lupus antikoagülantı normal olarak saptandı. Faktör-V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu izlenmedi, ANA ve anti ds-DNA negatif idi. Antikardiyolipin IgG 20 (<19), antikardiyolipin IgM 1.5 (<10) olarak geldi. Pulmoner BT anjiyografisinde trombus materyali izlenmedi. Hastada tüberküloz dışında pulmoner emboliye yol açabilecek etyolojik faktörler dışlandı. (Geçirilmiş travma, imobilite, obezite, daha önce geçirilmiş pulmoner emboli ve DVT hikâyesi, kalp yetmezliği, KOAH, Behçet hastalığı, variköz venler, ekstremitte parezisinin eşlik ettiği inme, miyeloproliferatif hastalıklar, uzun mesafeli hava yolculuğu, uzun süreli venöz kateter, pacemaker vb.)

Hastada pulmoner emboliye yol açacak olası nedenler dışlanmış olup etyolojide tüberküloza bağlı olarak hiperkoagülabilitenin rol aldığı düşünülmüştür.

TARTIŞMA

Venöz tromboembolide trombofilik risk faktörleri olarak faktör-V Leiden gen mutasyonu (Aktive Protein-C rezistansı), protein-S, protein-C eksikliği, protrombin G20210 mutasyonu, antitrombin-III eksikliği, disfibrinojenemi, plazminojen bozukluğu, hiperhomosisteinemi, antifosfolipid antikor sendromu, faktör-VIII ve faktör-XI düzeyle-

rinde artma, lipoprotein-a artışı görülmektedir. Aktif akciğer tüberkülozlu olgularda bu faktörlerden bazıları gelişen hiperkoagülabiliteden sorumlu olabilir.

Aktif akciğer tüberkülozlu olgularda enflamatuvar sitokinlere bağlı olarak enflamasyon ve hemostatik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu da hiperkoagülabilitéye neden olabilmektedir.^{2,3} Bu, tüberküloz basili ile konağın monosit-makrofaj sistemi arasında etkileşim sonucu sentezlenen sitokinlere (IL-6, TNF-alfa) bağlı oluşabilir. TNF-alfa ve IL-6 akciğer tüberkülozunda vasküler endotel ve protein-C üzerinde etkili olmaktadır.^{3,4}

D-dimer düzeyinin artışı da organizmada koagülabilité artışını gösterebilir. Akciğer tüberkülozunda koagülabilité ile ilgili araştırmalarda pıhtılaşma faktörlerinin yanı sıra plazma D-dimer düzeyinin ölçülmesi de yol gösterici olabilir.

Robson ve arkadaşları akciğer tüberkülozlu olgulardan derin ven trombozu saptananlarda fibrin yıkım ürünleri (FDP) ve D-dimer düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.⁵

Ayrıca derin ven trombozu olmayan tüberküloz olgularının plazma D-dimer düzeyi de sağlıklı insanlara göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Hastalığı yaygın olan ve kaviteli olgularda daha yüksek oranda D-dimer pozitifliği ve daha yüksek plazma düzeyi saptanmıştır.

D-dimer düzeyindeki artış, pulmoner emboli tanısında yardımcı bir testtir. Ancak çeşitli hastalık ve

koşullarda da yükselmesi özgüllüğünü azaltmaktadır.^{5,6} Bu D-dimer düzeyinin fibrin için özgül olması, fakat fibrinin pulmoner emboli için özgül olmaması ile açıklanmaktadır.⁷ Tüberküloz dışındaki akciğer hastalıklarında (KOA, akciğer kanseri, pnömoniler vb.) ve diğer sistemik hastalıklarda da (sistemik lupus eritematozus, renal hastalıklar, enfeksiyonlar, cerrahi, travma vb.) plazma D-dimer düzeyi yükselmektedir.⁸

Türken ve arkadaşlarının çalışmalarında, aktif tüberküloz olgularında hiperkoagülabilitenin antitrombin-III ve protein-C düzeylerinde azalma, fibrinojen düzeyi ve trombosit agregasyonunda artışla birlikte olduğu gösterilmiştir.³ Akciğer tüberkülozunda ortaya çıkan derin ven trombozunun da bu mekanizmalara bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Tüberküloz basili makrofajlar içinde ve kültürde birçok hücre duvarı lipidi salgılar. Bu lipidlerden biri de hidrofobik bir lipid olan kardiyolipindir. Tüberküloz enfeksiyonu sırasında tüberküloz basilinin antijenlerine karşı antikor oluştuğu gibi kardiyolipinlere karşı da antikor oluşmaktadır. Tüberküloz basili ile deneysel olarak enfekte edilmiş hayvanlarda ve tüberküloz hastalarının serumlarında antikardiyolipin antikorlar saptanmıştır.⁹

Bizim olgumuzda da pulmoner emboliye yol açacak herhangi bir risk faktörü olmamasına rağmen akut DVT ve pulmoner emboli gelişmiştir. Hastamızda pulmoner

emboliye aktif tüberkülozun yol açtığı hiperkoagülabilitenin neden olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Robson SC, White NW, Aronson I, et al. Acute-phase response and the hypercoagulable state in pulmonary tuberculosis. *Br J Haematol* 1996; 93: 943-9.
2. Turken O, Kunter E, Sezer M, et al. Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 63-91.
3. Iseman MD. *Klinikyenler İçin Tüberküloz Kılavuzu: İmmünite ve Patogenez* (çev: Özkara Ş). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2002: 63-91.
4. Cowie RL, Dansey RD, Hay M. Deep-vein thrombosis and pulmonary tuberculosis (Letter). *Lancet* 1989; 2: 1397.
5. Kelly J, Rudd A, Lewis AA, et al. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 747-56.
6. Brotman DJ, Segal BJ, Jani JT, et al. Limitations of D-dimers testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med* 2003; 114: 276-82.
7. European Society of Cardiology Task Force on Pulmonary Embolism. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1289-90.
8. Palevsky HL, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds. *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1998: 1311.
9. Fisher K, Collins H, Taniguchi M, et al. IL-4 and T cells are required for the generation of IgG1 isotype antibodies against cardiolipin. *J Immunol* 2002; 168: 2689-94.