

Faktör V Leiden Mutasyonuna Bağlı Gelişen Portal Ven Trombozu

Portal Vein Thrombosis Related to Factor V Leiden Mutation

Kerim Çayır¹, Kenan Çadircı², Mehmet Bilici¹, Salim Başol Tekin³, Mustafa Keleş⁴, Habip Emre²

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji BD, Erzurum

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

³Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji BD, Erzurum

⁴Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji BD, Erzurum

ÖZET

Portal ven trombozu, portal hipertansiyonun sirozdan sonra ikinci en sık görülen nedenidir. Bu olgu sunumunda, 28 yaşında portal ven trombozu bulunan genç bir erkek hastayı sunuyoruz. Portal ven trombozu Doppler ultrasonografi ile tespit edildi. Genetik çalışmayla portal ven trombozu nedeninin, faktör V Leiden mutasyonu olduğu tespit edildi. Özet olarak, faktör V Leiden mutasyonu venöz tromboembolide özellikle de genç hastalarda düşünülmelidir.

ANAHTAR KELİMELER: Faktör V, mutasyon, tromboz

SUMMARY

Portal vein thrombosis is the second most common cause of portal hypertension (cirrhosis is the most common). In this case presentation, we report a 28 year-old male patient with portal vein thrombosis. Portal vein thrombosis was detected by doppler ultrasonography. Genetic investigation revealed a factor V Leiden mutation as the cause of portal vein thrombosis. As a conclusion, factor V Leiden mutation should be kept in mind as a cause of venous thromboembolism especially in young patients.

KEY WORDS: Factor V Leiden mutation, thrombosis

Giriş

Portal ven trombozu, portal hipertansiyonun sirozdan sonra ikinci en sık görülen nedenidir. Portal ven trombozu ise pankreas kanseri başta olmak üzere karın içi tümörler, hiperkoagülabilité sendromları, enfeksiyonlar ve karın travmalarından sonra görülür.

Kalıtısal bir pıhtılaşma bozukluğu olan faktör V Leiden mutasyonundaki patolojik mekanizma; aktive protein C (APC) direnci sebebiyle aktive faktör V'in inaktivasyonunun gecikmesi ve buna bağlı ortaya çıkan aşırı koagülasyondur. Doğal antikoagülan eksikliği ve FVL mutas-

yonu yüksek oranda tekrarlayan venöz ve hatta arteriyel trombozlara yola açabilmektedir. Belirtilen bu durum portal venöz trombozu ile sıkı bir şekilde ilişkilidir.¹⁻⁴

OLGU

Yirmi sekiz yaşında erkek hasta kliniğimize yaygın karın ağrısı, iştahsızlık ve halsizlik şikâyeti ile başvurdu. Daha önce benzer şikâyetlerinin olmadığı, ilk defa yaklaşık olarak 5 gün önce ani başlayan, tüm karında hissettiği karın ağrısı ve beraberinde tüm gıdalara karşı iştahsızlığı ve günlük aktivitelerini engelleyen halsizlik şikâyeti olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde tansiyon arteriyel: 120/80 mmHg (brakiyal), arteriyel nabız: 82/dk ve ateş: 36.6 °C (aksiller) olarak saptandı. Batın muayenesinde palpasyonla özellikle epigastrik bölgeyi içine alacak şekilde kuşak tarzında olmak üzere tüm kadrantlarda karın ağrısı mevcut idi. Karaciğer midklaviküler hattın sağ kosta yayını kestiği yerden itibaren yaklaşık olarak 4-5 cm kadar ağrılı olarak palpe edilebiliyordu.

Yazışma Adresi:

Kenan Çadircı

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Erzurum

Tel: (0442) 231 72 31

Faks: (0442) 236 13 01

E-posta: doktorcadirci@hotmail.com

Kan sayımında lökosit: 9000/mm³, Hgb: 14 gr/dl, Htc %45, trombosit sayısı: 607000 μ L ve biyokimyasal parametrelerinde BUN: 13 mg/dl, kre: 0.8 mg/dl, Na: 143 mmol/l, K: 4.8 mmol/l, Glu: 88 gr/dl, AST: 58 U/L (N<40 U/L), ALT: 108 U/L (N<40 U/L), total bilirubin: 0.82 mg/dl, direkt bilirubin: 0.26 mg/dl, amilaz: 135 U/L (25-100 U/L) olarak belirlendi.

Hastanın ağırlı hepatomegalisinin olması ve karaciğer enzimlerinde yükselme olması nedeniyle portal ven trombozu ön tanısı ile batın ultrasonografisi ve portal ven Doppler ultrasonografisi yapıldı. Batın ultrasonografisinde karaciğer boyutu 160 mm, vena porta geniş ve tromboze bulundu. Doppler ultrasonografisi ile portal venin 21 mm; belirgin derecede geniş ve lümenin tümüyle izohiperkoik heterojen görünümde olduğu bulundu. Hastaya nadroparine kalsiyum tedavisine başlandı. Meydana gelen portal venöz trombozun nedenine yönelik olarak yapılan incelemeler neticesinde bakılan protein S ve protein-C düzeyleri normal ve homosistein düzeyinin yüksek olduğu görüldü. FVL ve MTHFR (Metilen Tetrahidrofolat redüktaz) gen mutasyonu çalışılan hastada faktör V (1691 G/ A) ve MTHFR (677 C/T) mutasyonu belirlendi. Hastanın tedavisine varfarin sodyum eklendi. Klinik takiplerimizde INR değeri için doz ayarlaması yapılan hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

Koagülasyon kaskadı, pıhtılaşma faktörünün aktif formunun substratı katalizlediği bir sürü enzimatik reaksiyon dizisidir. Fizyolojik koşullarda prokoagülan ve antikoagülan mekanizmalar bir denge içerisinde çalışır. Faktör V, molekül ağırlığı 330.000 kDa olan bir plazma glikoproteinidir. Faktör V'in primer sentez yeri karaciğer olduğu halde megakaryositler de bu proteinin sentezine katılır.² Bu faktör, protrombinaz kompleksinin oluşmasında faktör X ile birlikte kofaktör olarak etki eder.^{2,3}

Faktör V eksikliği ilk defa Owren tarafından tanımlanarak parahemofili olarak adlandırıldı. Dahlback ve ark. tarafından 1993'te bazı plazma moleküllerinin antikoagülan moleküllere karşı bir rezistans gösterdiği bulunmuş ve bu moleküller aktifleşmiş protein-C (APC) olarak tanımlanmıştır. Bertina ve ark. 1994'te APC direncinden (APCR) sorumlu olan faktör V gen bölgesinde bir nokta mutasyonu tanımlamış (G1691A, FVR506Q) ve bu anormal form faktör V Leiden (FVL) olarak isimlendirilmiştir.^{3,4} APCR, aktive olan FV'in inaktivasyonunu geciktirerek sonuçta aşırı koagülasyonun ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bu anomalinin heterozigot ve homozigot olan her iki formunda da yüksek oranda tekrarlayan venöz ve hatta arteryel trombozlara sebep olduğu günümüzde bilinmektedir.

The Leiden Study Data verilerine göre, bir kişide derin venöz tromboz riskinin oral kontraseptif kullanımında 4 kat, FVL heterozigot mutasyonu varlığında 7 kat ve FVL homozigot mutasyonu varlığında ise 80 kat artırdığı belirtilmiştir.²

Trombofilik durumlar kalıtsal ve edinsel olarak sınıflandırılmaktadır. Kalıtsal trombofilik nedenleri arasında FVL mutasyonu, protrombin G20210 mutasyonu, protein-S eksikliği, protein-C eksikliği, antitrombin eksikliği, metionin sentetaz ve metilen tetrahidrofolat redüktazın eksikliğine bağlı hiperhomosisteinemi ve benzeri durumlar sayılırken; edinsel nedenler arasında maligniteler, cerrahi girişimler (özellikle ortopedik), travma, hamilelik, oral kontraseptifler, immobilizasyon, uzun süreli seyahat, miyeloproliferatif hastalıklar, nefrotik sendrom ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları sayılabilir.^{5,6} Ayrıca splenektomi, karaciğer sirozu (özellikle dekompanse dönemde) veya hepatosellüler karsinom ile komplike olmuş hastalarda da portal venöz tromboz için risk faktörü mevcuttur.⁷

Trombofilik bir hastada klinik, kuvvetli ve zayıf trombofilik olarak sınıflandırılır. İlk venöz tromboz atağını

50 yaşından önce geçirmiş olması, tekrarlayan trombotik atak hikâyesi ve birinci derece akrabalarında 50 yaşından önce geçirilmiş tromboz hikâyesi varlığında olgu kuvvetle trombofilik olarak kabul edilir. Bizim olgumuzda da hastamız 28 yaşında olması nedeniyle kuvvetli trombofilik olarak kabul edildi. Bu nedenle etyolojiye yönelik olarak laboratuvar tetkikleri yapılması uygun görüldü.

Mahmoud ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada FVL, mutasyon prevalansının, hepatik ve portal venöz trombozda, pulmoner venöz tromboza göre daha yüksek sıklıkta bulunduğu ifade edilmiştir. Fakat yazarlar FVL mutasyon prevalansının pulmoner venöz trombozda majör risk faktörü olarak bulunmamasını bir çelişki olarak bildirmişlerdir.⁸

Sonuç olarak, venöz tromboemboli için klinik risk faktörü olmayan tüm hastalarda özellikle gençlerde kalıtsal trombofilinin gözden kaçırılmaması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Egesel T, Büyükaşık Y, Dündar SV, Gürgev A, Kirazlı S, Bayraktar Y. The role of natural anticoagulant deficiencies and factor V leiden in the development of idiopathic portal vein thrombosis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 66-71.
2. Bauer KA. Hypercoagulable states. In Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ et al (eds). *Hematology: Basic Principles and Practise*. Philadelphia: Elsevier Inc, 2005: 2189-96.
3. Silan F, Zafer C. Faktör V leiden mutasyonu. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 1: 33-6.
4. F Uçar, E Ovalı, Önder E, Değer O, Özdemir F. Faktör V leiden biyokimyası, genetiği, risk grupları ve moleküler düzeyde tayini. *İbni Sina Tıp Dergisi* 2001; 6: 60-5.
5. Beyan C. Trombofilili hastada tanısall yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005; 1: 71-81.
6. Öner F, Kaya A, Doğan R, Numanoğlu N. Venöz tromboembolizmde kalıtsal risk faktörleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51: 60-1.
7. Dentali F, Gali M, Gianni M, Ageno W. Inherited thrombotic abnormalities in portal vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2008; 99: 675-82.
8. Mahmoud AEA, Elias E, Beauchamp N, Wilde JT. Prevalence of the factor V leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis. *Gut* 1997; 40: 798-800.