

## AKTİVE PROTEİN-C REZİSTANSINA BAĞLI AİLEVİ TROMBOFİLİ Familial thrombophilia due to activated protein-C resistance

F Sema OYMAK<sup>1</sup>, Ali ÜNAL<sup>2</sup>, Mustafa ÇETİN<sup>3</sup>, İnci GÜLMEZ<sup>4</sup>, Ramazan DEMİR<sup>5</sup>, Mustafa ÖZESMİ<sup>5</sup>

**Özet:** Aktive protein-C rezistansı (APCR), trombofili nedeni olarak son yıllarda açıklanmış bir antitedir. Predispozan nedeni bulunamayan, 45 yaşın altında olan hastalardaki tromboembolik hastalıkların %50'ye yakınının nedenini açıklayabilir. Burada APCR'ye bağlı tekrarlayan tromboembolileri olan bir erkek hasta sunulmaktadır. Bir yıl önce immobilizasyona ihtiyaç gösteren bir diz travmasından sonra, sol ayağında derin ven trombozu gelişen ve buna bağlı olarak pulmoner tromboembolisi (PTE) saptanan 28 yaşındaki erkek hasta, oral antikoagulan tedavi ile taburcu edilmişti. Hasta tekrarlayan PTE ile yeniden başvurdu. Yapılan tetkiklerle vaskülitte seyreden hastalıklar, antifosfolipit-A sendromu, kollajen doku hastalıkları ekarte edildi. Hastada protein-C, protein-S ve antitrombin-3 seviyeleri normal olmasına rağmen hiperkoagülabilite olabileceği düşünüldü. Daha ileri bir merkezde laboratuvar olarak aktive protein C rezistansı gösterilen hastada, rezistans nedeni olarak polimeraz zincir reaksiyonu ile, koagülasyon faktörlerinden faktör-V'te mutasyon saptandı. Aynı durum laboratuvar olarak 32 yaşındaki ağabeyinde de saptandı. Hastanın babası 35 yaşında miyokard enfarktüsü nedeni ile erken yaşta kaybedilmişti. Sonuç olarak nadir görülen ve ailevi olabilen APCR hiperkoagülabilite nedenlerinden biri olarak akılda bulunmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Protein-C, Kan pıhtılaşma bozuklukları

**Abstract:** Activated protein-C resistance (APCR) has been described as a cause of thrombophilia in recent years. APCR may explain the etiology of as much as 50% of thromboembolic diseases in patients younger than 45 years old. Herein a 28 year-old patient who had recurrent thromboemboli associated with APCR is presented. He had been hospitalized for deep venous thrombosis and pulmonary embolism following a knee trauma requiring immobilization a year ago. The patient had been discharged from hospital with coumadin anticoagulation however, he had stopped taking coumadin six months later. The patient was admitted to the hospital again because of pulmonary thromboembolism. On differential diagnosis excluded vasculitis, antiphospholipid syndrome and collagen tissue diseases as the causes of recurrent thromboembolism. Protein-C, protein-S and antithrombin-3 levels were within normal limits. However further investigations using polymerase chain reaction analyses showed protein-C resistance due to a mutation in coagulating factor-V. The same abnormality was also found in his 35 year-old brother. His family story revealed that his father died from myocardial infarction when he was 35 years old. As a result, APCR should be borne in mind as a rare and familial cause of hypercoagulability.

**Key Words:** Protein-C, Blood coagulation disorders

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi KAYSERİ  
Göğüs hastalıkları. Y.Doç.Dr.<sup>1</sup>, Doç.Dr.<sup>2</sup>, Prof.Dr.<sup>3</sup>,  
İç Hastalıkları. Doç.Dr.<sup>2</sup>, Uzm.Dr.<sup>1</sup>.

Geliş tarihi: 17 Haziran 1997

Trombofili azalmış koagülasyon inhibisyonu nedeni ile trombozis ihtimalinde artmaktadır. Trombofili ile birlikte en sık görülen sendromlar, derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli, daha nadir olarak da arteriyel trombozlardır (1).

Pulmoner tromboemboli ve derin ven trombozu arasında yakın bir ilişki vardır. Bazı yazarlar pulmoner tromboemboliyi derin ven trombozu (DVT) komplikasyonu olarak görürler (2). Kan koagülasyon mekanizmalarını anlamadaki önemli ilerlemelere karşın, vakaların çoğunda derin ven trombozunun nedeni gizli kalır. Akut derin ven trombozu genel populasyonda yıllık 1/1000 insidansı ile yaygın bir hastalıktır. Son dekatlarda DVT nedeni olarak yakın zamanda geçirilmiş cerrahi, uzamış immobilizasyon, malign hastalığın varlığı gibi birkaç predispozan faktör iyi bilinmektedir (3,4). Daha sonraları koagülasyonun inhibisyonu veya fibrinolitik sistemde yer alan protein-C, protein-S, antitrombin-3 ve plasminojenin izole eksiklikleri, tekrarlayan venöz tromboembolizm ve hiperkoagülabilite nedenleri olarak gösterildi (5,6). Geçmişte tekrarlayan venöz tromboembolizm öyküsü, ailenin diğer üyelerinde tromboz veya genç yaşta tromboz hikayesi olanların, bu izole protein eksikliklerine sahip olan bir hasta olma olasılığını artırdığı kabul ediliyordu (3). PCR ve moleküler biyolojideki gelişmelere paralel olarak koagülasyon faktörlerinin amino asit dizilimleri ve gen mutasyonlarının tanınması ile, hiperkoagülabilite nedeni olarak yeni antiteler tanımlandı (7). Aktive protein-C rezistansı, trombofili nedeni olarak son zamanlarda tarif edilmiş bir antitedir ve predispozan bir neden olmaksızın, 45 yaşın altında olan hastalardaki tromboembolik hastalıkların yarıya yakınının nedenini açıklayabilir (8).

## OLGU SUNUMU

Yirmisekiz yaşında erkek hasta nefes darlığı ve çarpıntı şikayetleri ile başvurdu. Bir yıl önce nefes darlığı ve göğüs ağrısı ile hastanemizde pulmoner emboli tanısı ile takip edilmiş ve kumadin verilerek taburcu edilmiş. O zaman sol bacağına derin ven trombozu tespit edilmiş. Altı ay kadar kumadin kullanan hasta daha sonra kumadini kesmiş. Hasta kliniğimize yatmadan bir hafta önce intraserebral hematoma nedeni ile opere edilmiş. Ardından Epidantoin 4x100 mg verilerek taburcu edilmiş. Bir hafta sonra sabah kahvaltı sırasında terleme,

halsizlik, çarpıntı ve nefes darlığı olmuş. Balgamında kan görmüş ve tekrar hastaneye başvurmuş. İki gün önce bakılan PTZ:13 sn, PTT:19 sn imiş.

**Özgeçmiş:** Bir yıl önce DVT ve pulmoner emboli nedeniyle yatarak tedavi görmüş. Bir hafta önce intrakraniyal hematoma nedeniyle opere edilmiş. Dört yıl önce askerde akciğer tüberkülozu geçirmiş. Bir yıl tedavi almış. Sigara içmiyor.

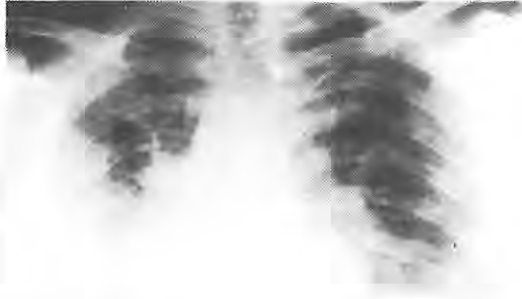
Soygeçmişinde babası 35 yaşında miyokard infarktüsü sonucu ölmüş. Annesinde meme kanseri ve anneannesinde diabetes mellitus ve hipertansiyon varmış.

Sistemlerin sorgulamasında, ağız içinde yara eklem ağrısı, gece terlemesi, öksürük yoktu. Nefes darlığı ve hemoptizi pozitif.

Fizik incelemede, A:37 °C, N:130/dk, KB:130/80 mmHg, genel durumu iyi, şuuru açık, koopere ve oryanteydi. Kafada sol parietal ve temporal bölgede geçirmiş olduğu operasyona bağlı skar dokusu mevcuttu. Lenfadenopati yoktu. Toraks muayenesinde, her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyordu, ral ve ronkus yoktu. Batın ve genito-üriner sistem muayene bulguları doğaldı. Ekstremitelerde, deformite ve pretibial ödem yoktu, ancak sol baldır çevresi sağdan 1 cm daha fazlaydı. Alt ekstremitte nabızları alınıyor ve Homans testi negatif.

Laboratuvar bulguları: Tam kan sayımında Hb:13.5 g/dl, beyaz küre:4800/mm<sup>3</sup>, trombosit:117000/mm<sup>3</sup> idi. Eritrosit sedimentasyon hızı:20 mm/h, açlık kan şekeri:105 mg/dl, kan üre azotu:17 mg/dl, kreatinin:0.9 mg/dl, Na:146 meq/l, K:4.3 meq/l, Cl:106 meq/l, total/direkt bilirubin:1.6/0.5 mg/dl, ALP:81 U, AST:46 U, ALT:145 U, GGT:224 U, LDH:410 U, Ca:8.9 mg/dl, P:3.7 mg/dl, total protein 6.7g/dl, albümin 3.3g/dl, PTZ 13 sn, PTT:31 sn, kanama zamanı 7 dak, pıhtılaşma zamanı 4 dakika olarak saptandı. Hepatit markırlarından HBsAg pozitif. Paterji deri testi, antikardiolipin-IgG, IgM, LE hücresi ve ANA negatif olarak bulundu.

Doppler ultrasonografide (USG) sağ ana femoral, derin ve yüzeyel femoral venler total , popliteal ven kısmı tromboze, sol ana femoral vende akım yavaşlamış ve düzensiz, solda derin ve yüzeyel femoral venler ve popliteal ven total tromboze izlendi. Batın USG normaldi. Ekokardiyografide sağ boşluklar ileri derecede geniş, sağ ventrikül kontraksiyonları azalmış, ikinci derecede triküspid yetmezliği (triküspit üzerinde P gradienti 40 mmHg), sağ atriumda şüpheli ekojen görünüm (trombüs?) saptandı. Transzefagiyal ekokardiyografide, sağ atriumda VCS'dan aşağı uzanan trombus saptandı. Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi pulmoner emboli ile uyumlu ydu. Solunum fonksiyon testlerinde orta derecede restriktif solunum fonksiyon testi bozukluğu vardı. Arter kan gazları pH:7.43, PCO2:37 mmHg, PO2:105 mmHg, HCO3: 25 meğ/l, O2 saturasyonu %98 olarak bulundu. P-A akciğer grafisinde



**şekil 1.** Hastanın P-A akciğer grafisi

kardiyotorasik oran artmış ve sağ ventrikül belirgindi (şekil-1). EKG'de sinüs ritmi, V1 ve V3'te, DII ve AVF'de T negatifliği aks normal bulundu. Protein-C: 3.30 mg/l (1.82-3.90), protein-S: 22.70 mg/l (12-21), antitrombin-3 aktivitesi: %105 (85-115) saptandı.

**Klinik seyir:** Kliniğe pulmoner emboli ön tanısı ile yatırılan hastanın yapılan tüm tetkikleri pulmoner emboli ile uyumlu idi. Bir hafta önce intrakraniyal hematom nedeniyle opere olduğundan, trombolitik tedavi verilmeyen hasta kumadinize edildi. PTZ:18-20 sn civarında tutuldu. Hasta tekrarlayan derin ven trombozu ve tromboemboli olarak değerlendirildi. Vaskülitik sendromlar yönünden tetkik edilen hastada, protein-C, protein-S ve antitrombin-3 değerleri normal olmasına rağmen hiperkoagülabilitate olabileceği düşünüldü.

#### TARTIşMA

Hastamızın en belirgin özelliği tekrarlayan venöz tromboz ve tromboembolilerdir. Pulmoner tromboemboli derin ven trombozu ile yakından ilişkilidir, hatta ayrı bir hastalık olmayıp derin ven trombozunun bir komplikasyonu olarak değerlendirilmesini önerenler bile mevcuttur (2). Venlerde tromboz gelişiminde Virchow triadı olarak da adlandırılan üç önemli faktör rol oynamaktadır. Bunlar staz, hiperkoagülasyon ve damar cidarında oluşan hasardır. Hiperkoaglabilitate durumlarını kısaca gözden geçirecek olursak, başlıca nedenler olarak antitrombin-3, protein-C ve protein-S eksiklikleri, protein-C rezistansı, disfibrinojenemi, plazminojen eksikliği, plazminojen aktivatör inhibitör-1 artımı, DİK, nefrotik sendrom, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, trombositozis ve paroksizmal noktrnel hemoglobiniri sayılabilir. Venuliti yapan nedenler

arasında ise, tromboanjitis obliterans, Behçet hastalığı, homosistinüri, antifosfolipid sendromu ve kollajen doku hastalıkları sayılabilir. Hastanın genç ve mobilize olması nedeni ile Wirchow triadı bulgularından staz mevcut değildi, ayrıca damar duvarında bozukluk yapan vaskülit ve venulitle giden tüm nedenler gözden geçildiğinde herhangi bir sebep bulunamadı. Hastada hiperkoagülabilitate nedeni olarak gizli bir kanser odağı bakımından araştırıldı, ancak saptanamadı. Protein-C, protein-S ve antitrombin-3 düzeyleri normal olmasına rağmen protein-C rezistansına bağlı hiperkoagülabilitate olabileceği düşünüldü. Bu amaçla ileri bir merkezde değerlendirilen hastada protein-C rezistansı gösterildikten sonra, PCR ile yapılan incelemede, faktör-5 proteininde 506'ncı sıradaki arjinin aminoasidinin yerine glutaminin gelmesi ile mutasyonun olduğu saptandı

Damar cidarında hasar oluşması pıhtılaşma mekanizmalarının ortaya çıkmasında ilk adımdır. Damar endoteli hasara uğrayınca endotel altında kollajen liflerden oluşmuş bazal membran trombositlerin aktive olmasına neden olmaktadır. Daha sonra koagülasyon sistemi aktive olarak protrombinden trombin oluşmakta ve trombin de fibrinojenden fibrin oluşumunu sağlamaktadır. Ortamda koagülasyon işlemi başlamakta ve oluşan aktive koagülasyon faktörleri karaciğer ile dolaşımdan uzaklaştırılmaktadır. Bunlar aynı zamanda iki dolaşan antikoagülan sistemi ile de inaktive edilirler. Bu sistemler protein-C/ protein-S sistemi ve antitrombin-3/proteoglikan sistemidir. Pıhtının çevresinde serbestleşen trombin, endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan trombomoduline bağlanır. Trombin trombomoduline bağlandığında, protein-C'yi aktive etme özelliği kazanır. Aktive protein-C, protein-S, Ca<sup>2+</sup> ve fosfolipid ile birleşerek faktör 5-8 inaktivasyon kompleksini şekillendirir. Bu inaktivasyon kompleksi faktör 5 ve 8'in aktivitelerini proteolizis ile harap eder ve sonuç olarak koagülasyon sistemi bloke olur. Faktör-5'teki mutasyon nedeni ile inaktivasyon kompleksi faktör 5 ve 5a'yı inaktive edememekte ve sonuçta damar içinde pıhtı oluşumu kolaylaşarak tromboz ve tromboembolik olaylar ortaya çıkmaktadır(6).

Aktive protein-C rezistansı ailevi trombofili nedeni olarak son yıllarda açıklanmış bir hiperkoagülabilitate nedenidir. Japonya'da Sakata ve arkadaşları, arteriyel ve venöz trombozlu 96 hasta ve 180 sağlıklı kontrol grubunda aktive protein-C sensitivitesini araştırdıklarında, hasta grubun hepsinde sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, önemli derecede azalmış aktive protein-C sensitivitesi bulduklarını bildirdiler. Laboratuvar olarak aynı durum hastamızın 32 yaşındaki ağabeyinde de tespit edildi. Hastanın babası da 35 yaşında muhtemelen aynı nedenden miyokard enfarktüsü sonucu erken yaşta kaybedilmişti. Hastanın erkek kardeşinde gösterilen protein-C rezistansı ve aile öyküsü, protein-C rezistansının bu vaka da ailevi olduğunu düşündürmektedir.

Alta yatan hastalığı olmayan, tekrarlayan derin ven trombozu, akciğer tromboembolisi ve miyokard enfarktüsü gibi arteriyel ve venöz trombotik olaylarla gelen genç hastalarda aktive protein-C rezistansı düşünülmeli, bu konuda ileri tetkikler yapılmalı ve hastalık ailevi olabildiğinden aynı araştırma kan bağı olan aile üyelerinde de yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Briet E, Engesser L, Brommer EJP, et al. *Thrombophilia: its causes and a rough estimate of its prevalence. Thromb Haemost* 1987;58:39.
2. Palevsky HI. *Thromboembolic disease. In: Fishman AP (ed). Pulmonary Diseases and Disorders, 2nd ed. McGraw Hill, New York 1994, pp 139-149.*
3. Heijboer H, Brandjes D, Büller H, et al. *Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. New Engl J Med* 1990;29:1512-1516.
4. Monreal M, Lafoz E, Casals A, et al. *Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. Cancer* 1991;61:541-545.
5. Sakata T, Kario K, Katayama Y, et al. *Clinical significance of activated protein C resistance as*

- a potential marker for hypercoagulable state. Thrombosis Research 1996;82:235-244.*
6. Babior BM, Stosse T P. *The clotting cascade and its regulation: congenital and aquired clotting factor disorders. In: Babior BM, Stosse TP. Hematology a Pathophysiological Approach, 2 (eds), Churchill Livingstone, New York 1990, pp 181-201.*
  7. Ohwada A, Takahashi H, Uchida K, et al. *Gene analysis of heterozygous protein C deficiency in a patient with pulmonary arterial thromboembolism. Am Rev of Respir Dis 1992; 145: 1491-1494.*
  8. Cuevas V, Tortosa JI, Rodriquez C, et al. *Thrombophilia due to resistance to activated protein C. Sangre 1994;39:283-286.*