

## Faktör 5 Leiden mutasyonuna bağlı mezenter venöz tromboz olgusu

A case with mesenteric venous thrombosis due to factor 5 Leiden mutation

Çalışkan C Yeniay L Fırat Ö Korkut M A

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bornova-İzmir, Türkiye

### Özet

Akut karın ağrısı en sık karşılaşılan cerrahi pratiklerindedir. Bu problemin nadir nedenlerinden biri mezenterik vasküler yapıların trombozu yada embolisi ile ilgili olan mezenterik vasküler hastalıktır. Mezenterik venöz tromboz, mezenterik vasküler hastalığın, venöz sistem yapılarının dolaşımının kısmi ya da tamamen durması ile karakterize bir çeşiddir. Hastalığın gerçek insidansı bilinmemektedir. Mezenterik venöz tromboz dinamik tedaviye rağmen yüksek mortalite oranları ile tanınmaktadır. Bütün tedavi çabalarına rağmen bu sinsi hastalığın mortalite oranları hala yüksek kalmaktadır. Komplikasyon gelişmiş vakalarda cerrahi tedavi tek küratif tedavi şeklidir ve peritonit üstesinden gelinemezse ölüm kaçınılmazdır. Bu yazıda iyi bilinen bir patoloji olan mezenterik total oklüzyon gelişmiş ancak alışılmadık bir sonla bitmiş nadir bir erişkin vakayı sunmaktayız. Bununla birlikte nadir bir olgu olan Faktör 5 Leiden mutasyonuna bağlı gelişmiş mezenterik venöz trombozun tedavisi ile ilgili detaylar tartışılarak gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Mezenter vasküler hastalık, faktör 5 Leiden mutasyonu, tromboz.

### Summary

*Acute abdominal pain is most encountered problem in surgical emergency services and practises. Rare cause of this problem is mesenteric vascular disease related vascular structures' thrombosis or embolism. Mesenteric venous thrombosis is a kind of mesenteric vascular disease which is characterized by total or partial circulatory collapse of the mesenteric structure. Real incidence of this disease unknown. Mesenteric venous thrombosis is well known with the high mortality rates although dynamic treatment. Despite all of the therapeutic efforts, mortality rates of this sneakingly disease still remains high. Surgical treatment is the only curative method in complicated cases and mortality is inevitable if the peritonitis can not be eliminated. We present a rare adult case in this article to whom occurred mesenteric total venous occlusion by well known pathology but unusual reason. Furthermore, rare cause of mesenteric thrombosis type which is occurred due to Factor 5 Leiden mutation and its treatment details is discussed and reviewed.*

**Keywords :** Mesenteric vascular disease, factor 5 Leiden mutation, thrombosis.

### Giriş

Akut karın ağrısı, cerrahi acillerinde en sık karşılaşılan acil durumlardan biridir. Nadir rastlanan nedenlerinden birisi de mezenter vasküler yapılarla ilgili emboli veya tromboz gibi sorunlardır. Akut mezenter iskemi zorlu bir klinik sorundur. Akut mezenter iskeminin nadir şiddetli bir formu da mezenter venöz trombozdur(1). Hastalığın klinik gidişi oldukça sinsidir.

Semptom ve bulgularının nonspesifik olması nedeniyle teşhiste gecikme siktir. Mezenter venöz tromboza bağlı mortalite oranı yüksektir. Batellier ve Kieny 1990'da 65 hasta takip ederek mortalite oranını %52(1), Klemphauer ve ark. 1997'de 60 hasta takip ederek %80 (2) olarak bildirmiştir.

Ölüm sebebi çoğunlukla barsak infarktının peritonite ve septik şoka yol açması ya da geniş rezeksiyon sonrası gelişen kısa barsak sendromu sebebiyle olmaktadır. Mezenter venöz trombozun gerçek insidansı bilinmemektedir. Grendell ve ark.'nın otopsi serilerinde, olguların %1,5'inin mezenterik vende trombüs bulunmuştur(3). Mezenterik venöz tromboz tüm

mezenterik iskemi olgularının %5-15'ini oluşturur(4,5). Sebebi bilinmeyen mezenter venöz tromboz primer veya idiopatik olarak adlandırılır. Bu gruptaki hasta sayısı teşhiste gelişmelerin olması ve pıhtılaşma bozukluklarının daha iyi tanımlanması ile azalmıştır. Bu yüzden sekonder mezenterik venöz trombozlu hasta sayısı artmaktadır. Etiolojisinde çeşitli genetik bozukluklar (protein C ve S, antitrombin III eksiklikleri, faktör 5 Leiden mutasyonu, anormal plazminojen düzeyi), inflamasyon, pankreatit, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, polisitemi, malign tümörler, portal hipertansiyon v.s. mevcuttur (4,5). Penetran ve künt karın travmaları, iatrojenik mezenter damar yaralanmaları ve endoskopik skleroterapi mezenter venöz tromboza yol açan ilave sebepler arasındadır(6). Bu yazımızda klinik ve radyolojik olarak kanıtlanan akut mezenter venöz trombozu olan, acilen kliniğimize başvuran ve opere edilmeden şifa ile taburcu edilen bir olgu ve olgumuzdaki Faktor 5 Leiden Mutasyonu (G 1691 A Mutasyonu–Homozigot) ile ilgili literatür sunulmaktadır.

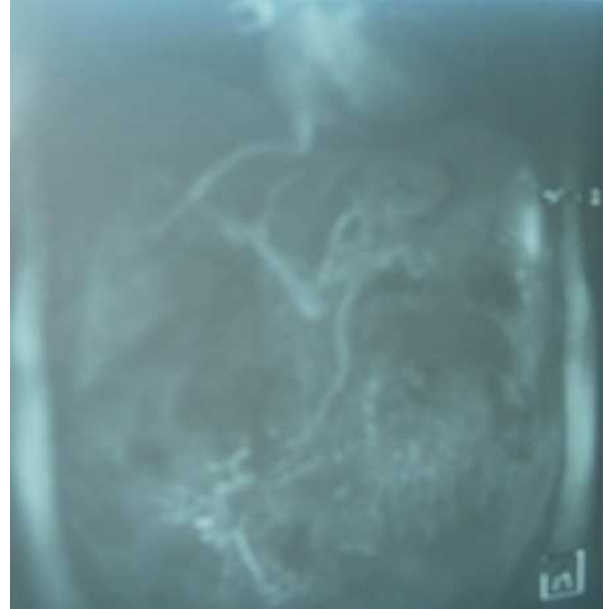
## Olgu

60 yaşında erkek hasta yaklaşık 15 gün önce başlayan, yemeklerden sonra belirginleşen kolik vasıflı karın ağrıları sebebiyle acil servise başvurdu. Olgu akut karın şüphesi ve takip amacıyla yatırıldı. Anamnezinde 30 yıl önce üst gastrointestinal sistem kanaması geçirmesi dışında bir özellik yoktu. Yalnızca hastaneye başvurmadan 3 hafta önce sol bacakta gelişmiş ve sebebi ortaya konamamış tromboflebit nedeniyle medikal tedavi (Coumadin® 1x1 tablet, Eczacıbaşı) almaktaydı. Başvurudan bir gün önce karın ağrıları şiddetlenmiş ve melenâ şeklinde defekasyon başlamıştı. Acil Servisteki değerlendirme sırasında yapılan Gastroenteroloji konsültasyonu sırasında gastroskopi uygulanmış ve normal olarak bulunmuştu. Karın muayenesinde barsak sesleri hiperaktif ve dört kadranda da müsküler defans mevcuttu. Direkt karın grafilerinde ileus ile uyumlu hava-sıvı seviyeleri mevcuttu.



**Resim 1.** İleusa bağlı hava-sıvı seviyeleri.

Olgunun kliniği mezenter vasküler hastalık ile uyumlu olabilecek semptomlar göstermesi nedeniyle tetkikler bu yöne kaydırıldı. Mezenterik Doppler Ultrasonography (DUS) ve Computerized Tomography (CT) tetkiklerinde Superior Mezenterik Ven (SMV) 'de total, splenik vende (SV) parsiyel tromboz saptandı. Bunun üzerine yapılan Mezenterik Anjiyografide geç venoz fazda SMV, SV ve inferior mezenterik vende (IMV) proximal segmenti dolmuş defekt saptandı. Bu bulgularla mezenter venöz tromboz tanısı konan olguya olası barsak iskemisi ve perforasyonu şüphesi ile Magnetic Rezonans (MR) ve MR Portografi uygulandı. MR ve MR portografi' de SMV ve SV de trombüsü izlenen olguda jejunal anslarda iskemi ile uyumlu uzun segment duvar kalınlaşması tespit edildi



**Resim 2.** MR portografide SMV'de tromboza bağlı akım izlenmiyor, ana portal ven ve splenik ven lümeni açık

Abdominopelvik CT'de orta jejunal barsak ansları düzeyinde mezenter iskemi ile uyumlu ödemli barsak duvarları ve proksimalinde kalan intestinal sistemde ileus bulguları saptandı, opak madde ekstrasvazasyonu izlenmedi.

Eş zamanlı olarak başlatılan koagülasyon testlerinden Prothrombin Time (PTT) : 36,5 sn (normal değer: 10.9-14.7sn), aktivite: %22 (normal değer : %79-121), Active Partial Tromboplastin Time (APTT): 17,8 sn (normal değer: 22.5-31.3 sn), International Normalized Ratio (INR) : 3,18 (normal değer: 0.9-1.2) olarak saptandı. Melenâ olası sebebinin iskemiyeye sekonder barsak epitel kaybı ve gastrointestinal sisteme (GIS) kanama nedeniyle olduğu düşünüldü, fleksibl sigmoidoskopisinde

kanamayı açıklayabilecek divertikül yada malignite ile uyumlu bir bulgu ayırt edilmedi. Laboratuvar tetkiklerinde: Gama Glutamil Transferaz (GGT) : 108U/L (normal değer: <55), Total Bilirubin 3,87mg/dl (normal değer: 0.1-1) , Direkt Bilirubin: 1,73mg/dl (normal değer: 0-0.25), İndirekt Bilirubin: 2,14mg/dl (normal değer: 0.1-0.9), LDH 475u/l (normal değer: 280-480), CK 1082u/l, CK-MB 31u/l olup diğer parametreleri normal sınırdadır. Olguya Faktör 5 Leiden / Prothrombin mutasyonları real-time PCR ve FRET (Fluoresans Rezonans Energy Transfer) tekniği ile yapılan DNA Moleküler Analiz sonucunda; Faktor V Leiden Mutasyonu (G 1691 A Mutasyonu) Homozigot hasta, Prothrombin Mutasyonu (G 20210 A Mutasyonu) negatif olarak saptandı. Hasta günlük takiplerinde on gün boyunca aynı hekim tarafından akut karın açısından takip edildi. İzlem sırasında yüksek dozda düşük molekül ağırlıklı heparin (Clexane®, 0.6 ml 2x1, Sanofi-Aventis) tedavisi uygulanan hasta antikoagülan tedavi verilerek haliyle taburcu edildi. Yaklaşık 2 senedir antikoagülan tedavi ile (Coumadin® tab. 5 mg. 1x1, Eczacıbaşı, INR 2–2,5 arasında olacak şekilde olacak şekilde ) halen kontrol altında sağlıklı ve asemptomatik olarak hayatını sürdürmektedir.

## Tartışma

Mezenterik venöz tromboz ölümcül bir hastalıktır. Tüm mezenterik iskemi olgularının %5-15'ini oluşturur(4,5). Günümüzde pıhtılaşma faktörlerinin giderek daha iyi anlaşılması ile birlikte sekonder mezenterik venöz trombozlu hasta sayısı artmaktadır Mezenterik venöz tromboz etiolojisinde çeşitli genetik bozukluklar (protein C ve S, antitrombin III eksiklikleri, anormal plazminojen düzeyi), inflamasyon, pankreatit, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, polisitemi, malign tümörler, portal hipertansiyon v.s. mevcuttur. Nadir nedenlerinden birisi de faktör 5 Leiden mutasyonudur. Leiden mutasyonlu insanlarda Faktör 5 pıhtılaşma faktörünün yapımından sorumlu olan gendeki tek bir amino asidin değişikliğinden kaynaklanır. Heterozigot bireylerde venöz tromboz riski 4-8 kat artarken homozigotlarda risk artışı 30-140 kat olmaktadır (7). Günümüzde bireylerin %3-10'unun bu gen açısından heterozigot, milyon bireyde 60 ile 250 sinin ise homozigot olduğu tahmin

edilmektedir. Kuzey ülkelerinde ve Kafkas ırklarında mutasyon daha fazladır. İsveçlilerin yaklaşık %15'inin heterozigot mutasyon taşıdığı tahmin edilmektedir(7,8). Buna karşılık İtalya ve İspanya'da bu oran %2-3'dür. Protein C' nin görevi aktif durumdaki faktör 5 ve Faktör 8'i inaktive etmektir. Pıhtılaşma kaskadı içerisinde trombin trombomodulini aktive eder. Daha sonra protein C thrombomodulin ile birleşerek aktive Protein C' yi oluşturur. Bu kompleks trombosit yüzeyindeki protein S ile birleşir ve aktif haldeki Faktör 5 ve Faktör 8'i i yıkar. Faktör 5 Leiden mutasyonuna sahip bir kişide ise aktif haldeki faktör 5, aktif Protein C'nin bu normal etkisine karşı dirençlidir. Bu durumda aktif haldeki faktör 5 normalden daha yavaş yıkılır ve bu nedenle kişide pıhtılaşmaya bir eğilim meydana gelir(7,8).

Mezenterik venöz tromboz ölümcül bir hastalıktır. Mayo Kliniği deneyiminde 30 günlük takipte mortalite %27'dir (2,4). BT mezenterik venöz oklüzyon için duyarlı olmasına rağmen, kliniğinin sinsi, laboratuvar testlerinin sıklıkla nonspesifik olması teşhiste gecikmeyle sonuçlanır (3,4). Teşhiste gecikme nekroz ve perforasyona davetiye çıkartır ve bu da mortalite oranını yükseltir. Peritoniti olmayan mezenterik venöz trombozlu hasta antikoagülan tedavi ve takip ile izlenebilir. Peritonitli hastaların erken ameliyat edilmesi ve dolaşımı bozulmuş barsağın çıkarılması gerekir. Antikoagülanların hemen kullanımı iyi prognoz sağlar, fakat uzun dönem sağkalımları, eşlik eden komorbiteden dolayı ve olası tekrar eden mezenterik trombozdan dolayı umut verici değildir (2,9). Bu grup hastalarda uzun bir süre ya da ömür boyu antikoagülan tedavi gerekir(10).

Bizim takip ettiğimiz hastada yapılan tetkiklerinde mezenter vende tam, splenik vende parsiyel oklüzyona rağmen venöz dolaşımın tam olarak bozulmamasını uzun sürede tromboz gelişmesi sebebiyle kollaterallar oluşmasına bağladık. Jejunioleal anslarda belirgin venöz konjesyon ve barsak duvarında kalınlaşma olmasına rağmen perforasyon gelişmedi. Bu takip sürecinin tek bir sorumlu hekim tarafından yapılmasının hastada mevcut şüpheli periton irritasyonu bulgularına dayanarak yapılacak negatif bir laparotomiden hastayı koruduğuna ve olası bir yanlış rezeksiyon kararının getireceği morbidite ve mortalite olasılığını ortadan kaldırdığını düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Batellier J, Kiemy R: Superior mesenteric artery embolism: eighty-two cases. Ann Vasc Surg 4:112-116, 1990
2. Klempnauer J, Grothues F, Bektas H, Pichlmayr R: Long-term results after surgery for acute mesenteric ischemia. Surgery 121:239-243, 1997

3. Grendell JH, Ockner RK: Mesenteric venous thrombosis. *Gastroenterology* 82:358-372, 1982
4. Rhee RY, Gloviczki P, Mendonca CT, Petterson TM, Serry RD, Sarr MG, Jonson CM, Bower TC, Hallet JW Jr, Cherry KJ Jr, Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the 1990s. *J Vasc Surg* 20:688-697, 1994
5. J C Hu, M J. Forshaw, P Thebe. Mesenteric Inflammatory Veno-occlusive Disease as a Cause of Acute Abdomen: Report of Five Cases. *Surgery Today*, Vol.35 (11),2005
6. Goldberg H, Fabry TL: Mesenterik trombozis following sclerotherapy during vasopressin infusion: mechanizm and therapeutic implications. *J Clin Gastroenterol* 11:56-57, 1989
7. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 277:1305-7, 1997
8. Falkensammer J, and Oldenburg WA. Surgical and medical management of mesenteric ischemia. *Cur Treatment Opt Cardiovascular Med*, Vol 8(2), 2006
9. Tonelli F, Asteria CR, Fratini G. Acute thrombosis of superior mesenteric vein during restorative proctocolectomy: what to do? *Int J Colorectal Dis*, Vol 22(1), 2007
10. McBane RD, Wysokinski WE. Treatment of venous thrombosis at unusual sites. *Cur Treatment Opt Cardiovascular Med*, Vol 10(2),2008