

Yüzeyel Tromboflebite Neden Olan MTHFR A1298C Homozigot Mutasyonu ve Tedavi Sırasında Ortaya Çıkan Toksik Hepatit Olgusu

MTHFR A1298C Homozygote Mutation Causing Superficial Thrombophlebitis And The Development Of Toxic Hepatitis During Treatment

İzzet FİDANCI¹
Gülşah ÖZTÜRK²

¹ Mamak Kıbrıs Aile Sağlığı Merkezi,
² Asarcık İlçe Devlet Hastanesi, Aile
Hekimliği

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Uzm. Dr. İzzet FİDANCI
Mamak Kıbrıs Aile Sağlığı Merkezi,
Ankara

Tel/phone: +90 551 420 18 34
E-mail: izzetfidanci@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Yüzeyel tromboflebit,
MTHFR A1298C Homozigot
mutasyonu, Toksik hepatit

Keywords:

Superficial thrombophlebitis,
MTHFR A1298C Homozygo-
te mutation, Toxic hepatitis

Öz

Bu olgu raporunda, kliniğimize aksillada ağrı ve şişlik şikayeti ile başvuru yapan hasta sunulmuştur. Yüzeyel tromboflebit tanısı alan hastanın koagülasyon paneli ve genetik analizi (Trombofil paneli) çalışılmıştır. MTHFR A1298C Homozigot mutasyonu saptanan hastaya tromboflebit tedavisi düzenlenmiştir ancak tedavi sırasında toksik hepatit gelişmiştir. Ek risk faktörü olmayan hastalarda yüzeyel tromboflebit tedavisi düzenlenirken öngörülemeyen komplikasyonlar açısından hastanın takibinin aksatılmaması sağlanmaya çalışılmalıdır.

Abstract

Here, we present the case of a 36-year-old male who visited our clinic with complaints of pain and swelling in the axilla. Coagulation panel and genetic analysis (Thrombophilia panel) of the patient were studied and he was diagnosed with superficial thrombophlebitis. MTHFR A1298C homozygote mutation was detected and thrombophlebitis treatment was arranged; however, toxic hepatitis developed during the treatment. In patients with no additional risk factors, while planning the treatment for superficial thrombophlebitis, follow-up should be considered so as to prevent unforeseen complications.

Giriş

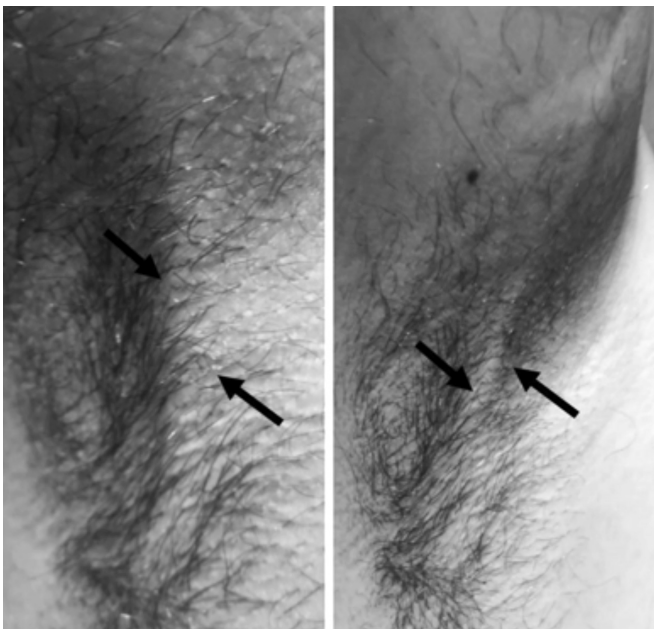
Yüzeyel tromboflebit; yüzeyel venlerin hastalığı olup, genetik aktarım ile ilintili olabilmektedir. Derin ven trombozundan ayırt edilmesi gereklidir. Yüzeyel venlerde, enfeksiyonlu veya enfeksiyonsuz olarak, inflamasyon ile birlikte tromboz oluşması durumudur. Yüzeyel tromboflebit her ne kadar klinik olarak benign bir hastalık olarak kabul edilirse de, trombusun derin venlere ilerlemesi ve ayrıca pulmoner emboliye neden olma riski vardır. Yüzeyel tromboflebit genellikle variköz venlerde görülmektedir. Fakat sağlıklı görünen venlerde oluştuğunda, hastada trombofil, malign hastalık, ya da bir başka ciddi hastalık araştırması yapılmalıdır. Yüzeyel tromboflebitin tedavisinde egzersizden cerrahi girişimlere kadar çok farklı yöntemler uygulanmaktadır (1).

İlaçlara bağlı gelişen toksik olaylar, karaciğer hasarının en sık sebeplerinden biri olarak tanımlanmaktadır. Bunun da nedeni karaciğerin birçok ilaç veya kimyasal ajanın metabolizması için temel organ olmasıdır. Toksik hepatit nedenleri genel olarak üç başlık altında incelenir. Bunlar; ilaçlar, doğal toksik ajanlar ve kimyasal maddelerdir. Klasik tedavi amaçlı ilaçlar, vitaminler, alkol, kokain, ekstazi, mantar, endüstriyel kimyasal ilaçların yanı sıra özellikle son yıllarda şifalı bitkilerin bazılarının da karaciğerde toksik olaylara neden olabileceği belirtilmiştir(2). İlaç tedavisi düzenlenen ve ek risk faktörü olmayan hastaların kontrole çağrılmaması ya da gelememesi nedeniyle takip yapılmayan hastalarda çıkabilecek komplikasyonlar göz önüne alınarak hastanın kontrole gelmesinin teşvik edilmesi sağlanmalıdır.

Olgu

Otuz altı yaşında erkek hasta kliniğimize iki haftadır süren sağ aksillada ağrı ve şişlik şikayeti ile başvurdu. Hastanın anamnezinde kronik tanı veya ilaç kullanımı olmadığı, soy geçmişinde bilinen özellik olmadığı, mevcut şikayetinden 1 hafta önce deodorant kullanımı sonrası sağ aksillada kaşıntısı olduğu öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde aksillada belirgin damar trasesinin görülmesi üzerine aksiler ultrasonografi istendi. Ultrasonografide (Şekil-1); “Aksillada cilt altında yaklaşık 5cm’lik segmentte venöz vasküler yapıda duvarda kalınlaşma, düzensizlik ve kompresyona kısmi yanıt izlenmiştir. Sonuç: Tromboflebit” şeklinde raporlanmıştır.

Kalp ve Damar Cerrahisi Polikliniğine yönlendirilen hastaya tedavi antikoagülan (günde 2 kez subkutan Enoksaparin Sodyum [ANTI-XA IU/0.6 ml], antibiyotik (günde 2 kez Amoksisilin+Klavunat(1000mg), antiinflamatuvar (günde 1 kez Asetilsalisilik asit(81mg) ile günde 1 kez Deksketoprofen Trometamol(25mg), ve proton pompa inhibitörü (günde 1 kez Esomeprazol [40mg]) ve düzenlenmiş olup 10 gün sonra kontrole çağırılmıştır.



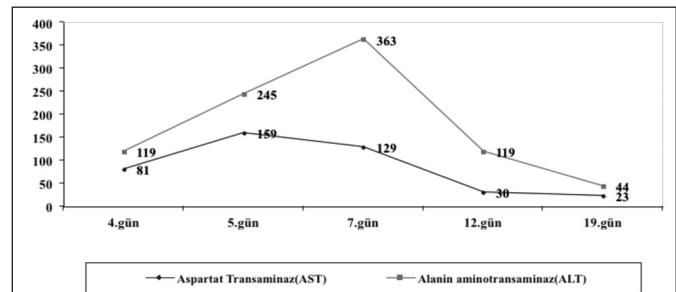
Şekil 1. Sağ Aksilla’da damar trasesi

Hastanın tromboflebit için risk faktörünün olmaması üzerine nedene yönelik tetkikler istenmiş olup, tedavinin 3.günü kan vermiştir. Kan tahlillerinde Aspartat transaminaz(AST:81 U/L) ve Alanin aminotransferaz(ALT:119 U/L) değerlerinde artış olduğu gözlenmiş olup, kontrol amacıyla 1 hafta sonra Karaciğer fonksiyon testlerinin tekrarı için kontrole çağırılmıştır.

Hasta, tedavinin 4.gününde geçmeyen bulantısının olması üzerine acil servise başvurmuştur. Yapılan tetkikler sonucunda AST(172 U/L), ALT(242 U/L) değerlerinde artış olması üzerine hasta, gastroenteroloji bölümüne konsülte edilmiştir. İlaç kullanımına bağlı toksik hepatit ön tanısı konmuş olup, aksillada görülen damar trasesinin kaybolması ve ağrının geçmesi üzerine kalp ve damar cerrahisiyle görüşülerek kullanılan ilaçların hepsi kesilmiştir ve karaciğer koruyucu diyet olarak sülfür içeren gıdalar tavsiye edilmiştir (Tablo 1). Hastanın yapılan karaciğer ultrasonunda Grade 1-2 Steatoz raporlanmıştır. Hastaya karaciğer koruyucu olarak günde 2 kez Asetilsistein(600mg) ve Silimarin(140mg) önerilmiştir. İki gün sonra kontrol tetkiklerde AST(129 U/L) ve ALT(363 U/L) ölçülmüş olup bulantısı geçmiştir. Beş gün sonra yapılan kontrol tetkiklerde AST(119 U/L) ve ALT(30 U/L) değerlerinde azalma ancak kan bilirubin (total: 1.71mg/dl, direkt: 0.22mg/dl) değerlerinde hafif artış gözlenmiştir. Hastanın AST ve ALT düzeyleri eğrisi Grafik 1’de gösterilmiştir. Yedi gün sonra kontrole gelen hastanın tüm tetkikleri normale dönmüştür. Hastanın kalp ve damar cerrahisi polikliniğinden istenmiş olan koagülasyon paneli normal gelmiş olup, genetik analizinde (Trombofili paneli) MTHFR A1298C Homozigot mutasyonu saptanmıştır (Tablo 2). Bunun üzerine hastaya B12 vitamin ve Folik asit düzeylerinin alt sınırın altında olmaması tavsiyesinde bulunarak ve taburcu edildi.

Tablo 1. Sülfür içeren gıdalar

- 1 Kereviz
- 2 Enginar
- 3 Ispanak
- 4 Elma
- 5 Brüksel Lahanası
- 6 Lahana
- 7 Karnabahar
- 8 Soğan
- 9 Sarımsak



Grafik 1. AST ve ALT değerleri

Tablo 2. Koagülasyon ve Trombofili Paneli

Test	Sonuç	Referans Değerler
Protein C	114%	70-130%
Protein S	70%	65-140%
Anti Thrombin 3 Aktivitesi	60%	50-150%
Aktive Protein-C Rezistansı (APCR)	161 Sn	120-300 Sn
Protein S Antijeni	73%	55-140%
D dimer	0,32 µg/mL	0-0,5 µg/mL
Fibrinojen	375 mg/dl	200-400 mg/dl
aPTT	29,1 Sn	24-36 Sn
İncelenen Gen*	Sonuç	
Faktör V Leiden	HOMOZİGOT NORMAL	
Protrombin	HOMOZİGOT NORMAL	
MTHFR (C677T)	HOMOZİGOT NORMAL	
MTHFR (A1298C)	HOMOZİGOT MUTASYON	

* Protrombin için kullanılan prob G20210A gen bölgesine özgüdür. MTHFR için kullanılan prob C677T gen bölgesine özgüdür. MTHFR için kullanılan prob A1298C gen bölgesine özgüdür. FVL için kullanılan prob G1691A gen bölgesine özgüdür.

Tartışma

Venöz tromboza eğilim yaratan üç ana neden, hiperkoagülasyon, venöz staz ve damar duvar travmasıdır. Doku travması sonucunda ekstremler ve intrinsek yollarla koagülasyon aktive edilmekte ve damar harabiyeti olan bölgede anaerop bakterilerin kolonizasyonu oluşmaktadır (3,4). Kulhan ve arkadaşlarının olgu sunumunda; ilaç ateşi ve yara yeri enfeksiyonu nedeniyle postpartum septik pelvik tromboflebit sunulmuştur. Benzer şekilde bizim olgumuzda da travma sonrası hastada yüzeysel tromboflebit gelişmiştir (4).

Derin ve arkadaşlarının vaka sunumunda da diş çekimi sonrası gelişen internal juguler ven tromboflebitis olgusu sunulmuş olup, olgumuza benzer şekilde travma öyküsü yer almaktadır (5).

Kurtgöz ve arkadaşlarının olgu sunumuna benzer şekilde bizim olgumuzda da toksik hepatitin muhtemel sebebi amoksisilin+klavunat kullanımının olduğu var sayılmış olup, hemen ilaç kullanımı kesilmiştir (6). Uçmak ve arkadaşlarının, gastroenteroloji kliniğinin toksik hepatit deneyimi hakkındaki araştırma makalesinde de toksik hepatit için görülme sıklığı ilk sırada Amkosisilin+Klavunat yer almakta olup, dördüncü sırada ise deksketoprofen yer almaktadır. Bizim olgumuzda da iki ilacın etken maddeleri bu farmakolojik ajanlardır (7).

Kocaman ve Dabak'ın çalışmasında toksik hepatitte silymarin kullanımının yararları gösterilmiştir (8). Aynı şekilde Kandemir ve arkadaşlarının ratlar üzerindeki çalışmasında da silymarinin karaciğer üzerine yararları gösterilmiştir (9). Bizim olgumuzda da deve dikenini ekstresi olan silymarin kullanımından sonra karaciğer fonksiyon test değerlerinde düzelme görülmüştür.

Sonuç

Tromboflebit şüphesi duyulduğunda hasta hemen kalp ve damar cerrahisi bölümüne yönlendirilmeli ve sonrasında da kontrole gitmesi sağlanması açısından hastaya ulaş-

mak için gerekirse aile sağlığı merkezleri ile birlikte çalışılmalıdır. İlaç kullanımının toksik hepatit oluşumu ön görülemeyen bir durum olduğundan, hastanın ek hastalığı varlığı sorgulanmaya gerek duyulmadan kontrole gitmesi gerekmektedir. Farmakogenetik çalışmalar ile hastaya uyumlu tedavilerin gelişmesi klinisyenin elini güçlendirebilir.

Kaynaklar

1. Uncu H. Superficial Thrombophlebitis. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics* 2008;1(1):91-6.
2. Arıcı S. Toxic Hepatitis. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2008;1(2):113-119.
3. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Crews CH, Megann EF, Martin JN Jr. Septic pelvic thrombophlebitis and preeclampsia are related disorders. *Hypertens Pregnancy* 2004;23(1):121-7.
4. Kulhan M, Kulhan NG, Nayki Ü, Nayki C, Soytürk M. Postpartum Septic Pelvic Thrombophlebitis, Drug Fever and Surgical Site Infections: Case Reports. *Türkiye Klinikleri J Case Rep* 2016;24(3): 278-82.
5. Derin AT, Dr. Tekbaş U, Turhan M, Karaca E, Ağırdr BV. Internal jugular venous thrombophlebitis secondary to tooth extraction. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2008;18(2):97-100.
6. Özkan Kurtgöz P, Tünay H, Kurban F, Kurtgöz S, Demir K, Acartürk G. Kronik Viral Hepatit B Tanısı Olan Hastada Amoksisilin-Klavulonik Asit Kullanımına Bağlı Gelişen Toksik Hepatit: Olgu Sunumu. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2016;12:92-95.
7. Uçmak F, Tuncel ET, Kaçmaz H, Ebik B, Kaya M. Toxic hepatitis experience of the tertiary gastroenterological clinics in the Southeastern Anatolia. *Dicle Medical Journal* 2018;45(2): 157-164.
8. Kocaman N, Dabak DÖ. A hepatoprotectif agent: Silymarin. *Firat Med J* 2015; 20(3): 128-132.
9. Kandemir FM, Küçükler S, Çağlayan C. Ratlarda Methotrexate Kaynaklı Karaciğer Toksisitesine Karşı Silymarin ve Naringin'in Yararlı Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi* 2017; 12 (2): 167-177.