

DERLEME/REVIEW

**PULMONER TROMBOEMBOLİ: KALITSAL TROMBOFİLİ VE  
ÜÇ KUŞAKTA FARKLI GENETİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

PULMONER TROMBOEMBOLISM; HEREDITARY TROMBOFILIA AND EVALUATION OF DIFFERENT  
GENETIC FACTORS IN THREE GENERATIONS

Memnune Sena ULU<sup>1</sup>, Saliha Handan YILDIZ<sup>2</sup>, Çiğdem ÖZER GÖKASLAN<sup>3</sup>, Sinan KAZAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi ,Tıp Fakültesi  
Dahiliye Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

<sup>3</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

**ÖZ**

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboemboli (PTE) aynı hastalığın farklı klinik yansımalarıdır. Alt ekstremitelerde şişlik olmadan ağrı ile başvuran hastalarda DVT göz önünde bulundurulmasının ve DVT saptanan hastalarda, ek yakınmaları ve risk faktörleri bulunmasa dahi, rutin olarak arter kan gazı analizi ve gerekirse PTE açısından görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesinin önemi akılda tutulmalıdır. Bu makalede; venöz tromboemboli, kalıtsal trombofili, gen polimorfizmlerinin; hiçbir kronik hastalığı, bilinen risk faktörü veya ilaç kullanımı olmayıp, DVT ve PTE saptanan, üç kuşakta akrabalığı bulunan dört adet olgu ve literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Venöz tromboemboli, kalıtsal trombofili

**ABSTRACT**

Deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PTE) are different reflections of the same disease. DVT should be considered in patients presenting with pain without swelling in the lower extremities and the significance of evaluation with routine arterial blood gas analysis and if necessary, imaging methods in terms of PTE should be kept in mind in patients with deep vein thrombosis even in the absence of additional symptoms and risk factors. In this article, it is aimed to discuss, venous thromboembolism, hereditary thrombophilia, gene polymorphisms with four cases in three generations, who had DVT and PTE, without any chronic disease, known risk factor or drug use, in the light of the literature.

**KEYWORDS:** Venous thromboembolism, hereditary thrombophilia

**Geliş Tarihi / Received:** 06.01.2020

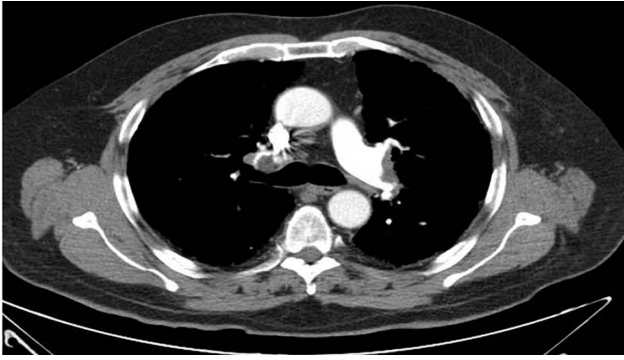
**Kabul Tarihi / Accepted:**24.02.2020

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Doç.Dr.Memnune Sena ULU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

**E-mail:** drsenaulu@yahoo.com

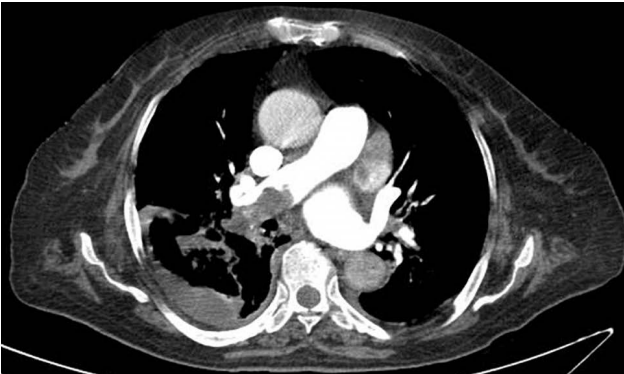
**Orcid No:**0000-0003-0085-2193



**Şekil 3:** İki numaralı olgunun çekilen toraks bilgisayarlı tomografide, her iki ana pulmoner arterden tüm segment dallara yayılım gösteren lümende parsiyel oklüzyona neden olan emboli/trombüs ile uyumlu dolma defektleri. Hastaneye yatırılarak düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi, ardından oral antikoagülan tedavi ile taburcu edildi. Ailede VTE hikayesi olması nedeniyle (1. Olgu) genetik analizi yapılan hastada *F2 G20210A*, *MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C* heterozigot polimorfizmler saptandı.

### OLGU 3

69 yaşında fiziksel olarak aktif, herhangi bir hastalık tanısı olmayan hasta nefes darlığı ve bilinç kaybı nedeni ile yakınları tarafından acil servise getirildi. Acil servise getirildiğinde sO<sub>2</sub>: 60-63 bulunan, siyanoze olan hastanın kan gazında hipoksi hipokarbisi bulunmaktaydı. Pulmoner emboli öntanısı ile emboli protokolünde çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde sağ ana pulmoner arteri tama yakın oblitere eden alt lob segmenter ve subsegmenter dallarına yayılan emboli/trombüs ile uyumlu dolma defekti saptanan, yapılan transtorasik ekokardiyografide sağ boşluklarda masif genişleme, D-sign ve sistolik pulmoner arter basıncı 80 mmHg olarak ölçülen hasta yoğun bakıma alındı (**Şekil 4**).



**Şekil 4:** Üç numaralı olgunun çekilen toraks bilgisayarlı tomografide sağ ana pulmoner arteri tama yakın oblitere eden alt lob segmenter ve subsegmenter dallarına yayılan emboli/trombüs ile uyumlu dolma defekti.

Trombolitik tedavi ve sonrasında intravenöz fraksiyone heparin tedavisi verildi. Genel durumu ve vital bulguları düzelen hasta oral antikoagülan tedavi ile taburcu edildi. Ailede VTE hikayesi (ilk iki olgu) ve kızında serebral ven trombozu olduğu öğrenilen hastada yapılan genetik analiz sonucunda *F2 G20210A*, *MTHFR C677T* heterozigot polimorfizmleri saptandı.

### OLGU 4

72 yaşında herhangi bir hastalık ya da ilaç kullanım öyküsü olmayan bayan hasta, bir haftadır olan sağ alt ekstremitede ağrı nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri normal olan hastaya yapılan doppler ultrasonografisinde sağ yüzeysel femoral vende ve popliteal vende kalibrasyonda azalma, duvar kalınlaşması izlenmiş olup kronik derin ven trombozu ile uyumlu görünüm saptandı. Hafif nefes darlığı ve ara ara olan öksürük tarifleyen hastadan alınan kan gazında hipoksemi ve hipokarbi saptandı. Çekilen toraks bilgisayarlı tomografide, sağ pulmoner arter lümeninde tama yakın parsiyel obstrüksiyona yol açan düzensiz sınırlı hipodens trombüs formasyonları izlendi (**Şekil 5**).



**Şekil 5:** Üç numaralı olgunun çekilen toraks bilgisayarlı tomografide, sağ pulmoner arter lümeninde tama yakın parsiyel obstrüksiyona yol açan düzensiz sınırlı hipodens trombüs formasyonları.

Hasta düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi ardından oral antikoagülan tedavi ile taburcu edildi. İlk üç olgu ile akrabalığı bulunan hastanın kalıtsal risk faktörleri için analizi yapıldı. Hastanın iki çocuğunda da DVT öyküsü olduğu öğrenildi. Hastada *F2 G20210A*, *PAI-1 4G/5G*, *HPA1 a/b* ve *MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C* heterozigot polimorfizmleri saptandı.

## TARTIŞMA

Pulmoner tromboemboli, mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen ve tanıda güçlükler yaşanan önlenebilir bir hastalıktır (7). Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre VTE ortalama yıllık insidansı yaklaşık 1/1000 olup, yaşla birlikte artış gösterdiği bildirilmiştir (8, 9). Alt ekstremitelerde derin ven trombozu (DVT) ağırlıklı olarak ileri yaş hastalığıdır (10). Kreidy ve ark. nın yaptıkları çalışmada 50 yaştan genç hastalarda, VTE için trombofilinin risk faktörü olduğu gösterilmiş ve kontrol grubuna göre riskin 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (11,13).

Bu hastaların büyük bir kısmında genetik mutasyonlar saptanmıştır. İlk iki olgumuz 50 yaşın altında olmaları nedeniyle trombofili açısından değerlendirildi. Üçüncü ve dördüncü olgumuz 50 yaşın üzerinde olmasına rağmen ailede VTE hikayesi olması nedeniyle kalıtsal risk faktörleri açısından değerlendirildi.

Tromboz için en sık görülen kalıtsal risk faktörleri olan faktör *V Leiden* ve *protrombin G20210A* gen mutasyonu venöz tromboembolizm açısından yüksek risk taşırlar (6,14). Bizim hastalarımızın genetik taraması sonucunda ortak olarak *Protrombin (Faktör II) G20210a* polimorfizmi saptanmıştır. Protrombin ilgili trombofili VTE ile karakterizedir ve erişkinlerde en sık bacaklarda DVT veya PTE olarak karşımıza çıkar. Çoğu heterozigot allele sahip hastalar gençlik çağına kadar asemptomatik veya trombotik komplikasyon yaşayabileceği gibi 30 yaşından önce rekürren tromboembolizm de görülebilir (15).

Hastalığın yönetimi klinik koşullara bağlıdır. Standart kılavuzlara göre; düşük molekül ağırlıklı heparin ve intravenöz fraksiyone olmayan heparin ve oral warfarin ile tedavi edilir (3). DVT de genellikle hastanın bacağında çap artışı, Homans bulgusu beklenirken, PTE 'de hastada dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi, takipne, taşikardi, ateş görülebilir. İlk iki olgumuzun dispnesinin olmaması genç aktif, ek hastalıklarının bulunmaması ve kardiyopulmoner rezervlerinin iyi olması ile açıklanabilir. Üçüncü olgumuz ise, masif PTE olarak değerlendirilmiş ve ancak trombolitik tedavi ile klinik düzelleme sağlanabilmiştir. Dördüncü olgumuzun ise dispne yakınması bulunmaktaydı ancak kliniği stabildi.

Sonuç olarak, DVT ve PTE aynı hastalığın farklı klinik yansımalarıdır. DVT saptanan hastalarda, ek yakınmaları ve risk faktörleri bulunmasa bile, rutin olarak arter kan gazı analizi ve gerekirse PTE için görüntüleme yapılmasının son derece faydalı olacağı kanısındayız. Ayrıca bizim hastalarımızda olduğu gibi akrabalığı bulunan hastalarda her bir hastada ek farklı gen polimorfizmlerinin de saptanmış olması, akrabalığı bulunan ve bilinen gen polimorfizmi olan hastalarda sadece bilinen tek gen polimorfizminin değerlendirilmesinin yetersiz olabileceğini ve tüm tromboz panelinin değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester study. Arch Intern Med 1991; 151: 933-8.
2. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. Ann Intern Med 2010; 152: 578-89.
3. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2000; 21: 1301-36.
4. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2008; 358: 1037-52.
5. Kokturk N, Oguzulgen IK, Demir N, Demirel K, Ekim N. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. Circ J 2005; 69: 981-6.
6. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood; 88:3698-703, (1996).
7. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. Thromb Haemost 2000; 84: 548-52.
8. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. Thromb Haemost 1999; 82: 610-9.
9. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Arch Intern Med 2002; 162: 1182-9.
10. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age; impact of an aging population. Arch Intern Med. 2004; 164(20): 2260-2266.
11. Raghid Kreidy, Pascale Salameh, Mirna Waked. Lower extremity venous thrombosis in patients younger than 50 years of age. Vasc Health Risk Manag. 2012; 8: 161-167.

**12.** Giofrè MC, Napoli F, La Rosa D, Caruso A, Laganà N, Orlando Settembrini L, et al. Recurrent Thrombosis: A Case of Hereditary Thromboembolism. *Am J Case Rep.* 2017 Nov 2;18:1157-1159.

**13.** Montagnana M, Lippi G, Danese E. An Overview of Thrombophilia and Associated Laboratory Testing. *Methods Mol Biol.* 2017;1646:113-135.

**14.** Hotoleanu C. Genetic Risk Factors in Venous Thromboembolism. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:253-272.

**15.** Djordjevic V, Mitic G, Pruner I, Kovac M, Radojkovic D. Are thrombophilia more multifactorial than we thought: report of mosaicism for FII G20210A and novel FIIT20061C gene variants. *J Thromb Haemost.* 2012 Feb;10(2):301-3.