

Protein S Eksikliği Olan Bir Gebede Tekrarlayan Derin Ven Trombozu: Vaka Sunumu

RECURRENT DEEP VEIN THROMBOSIS IN A PREGNANT WOMAN WITH PROTEIN S DEFICIENCY: A CASE REPORT

Yaprak ENGİN*, Batuhan ÖZMEN*, Yusuf ÜSTÜN*, Feride SÖYLEMEZ**

* Asist.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA

Özet

Bu makalede gebeliğin 12. haftasında derin venöz tromboz tanısı alan ve tedavi sonrası profilaktik tedavi devam ederken rekürren tromboz gelişen bir olgu sunulmuştur. Hastanın koagülasyon profili taramasında protein S eksikliği tespit edilmiştir. Hastanın genç yaşta olması, profilaktik dozda tedavi devam ederken tekrarlayan tromboz görülmesi ve annesinin tekrarlayan tromboembolik atak nedeniyle tedavi altında olması nedeniyle kahtsal faktör eksikliği olarak kabul edilmiştir. Hasta heparin ile başarıyla tedavi edilip takibe alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Protein S eksikliği, Trombofil

T Klin Jinekolo Obst 2002, 12:165-167

Summary

In this paper, we presented a patient hospitalized for deep vein thrombosis at 12 week of gestation who had recurrent thrombosis under prophylactic treatment. Protein S was found to be low in the coagulation screening. Because the patient was young and had both recurrent venous thrombosis under prophylactic treatment and a family history as her mother was treated for recurrent thromboembolic events, this deficiency was accepted as hereditary. The patient was treated successfully with heparin.

Key Words: Pregnancy, Protein S deficiency, Thrombophilia

T Klin J Gynecol Obst 2002, 12:165-167

Antitrombin III, protein C ve protein S koagülasyonun doğal inhibitörleridir. Bu faktörlerden herhangi birinin eksikliği trombofiliye neden olabilmektedir ve görülme sıklığı önemli ölçüde düşüktür (1). Protein S, C ya da antitrombin III eksikliği erişkinde tekrarlayan tromboembolik komplikasyonlarla sonuçlanabilir. Gebelik, doğum ve puerperium; antitrombin III, protein C ya da S eksikliği olan kadınlarda tromboembolik komplikasyon riskini daha da arttırmaktadır (2). Antitrombin III, trombin ve pıhtılaşma faktörlerini (Faktör IXa, Xa, XIa, XIIa) inhibe etmektedir. Plazma antitrombin III düzeyi gebelik boyunca değişmemektedir (3,4). Protein S ise aktive protein C'nin antitrombotik aktivitesinde kofaktör olarak rol alan doğal bir antikoagülandır ve düzeyi gebelik, puerperium ve oral kontraseptif kullanımı boyunca anlamlı olarak düşmektedir (5,6). Bu doğal antikoagülanların eksikliğinde gebelikte tromboz riski %20-40 olarak bildirilmektedir (7).

Bu makalede herediter protein S eksikliği olan bir olguda gebelikte gelişen tekrarlayan derin ven trombozu ve tedavisi sunulmaktadır.

Vaka Sunumu

Otuz yaşında, primigravid (gravida 1, abortus 0, parite 0) hasta gebeliğin 12. haftasında sol kasık ağrısı ve sol

bacakta şişme şikayetiyle Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D. Obstetrik polikliniğine başvurdu. Hastanın özgeçmişinde özellik saptanmadı. Soy geçmişinden annesinin de tekrarlayan tromboembolik ataklar nedeniyle tedavi görmüş olduğu öğrenildi ve antitrombin III aktivitesi 75% (75-125), protein S düzeyi 13% (70-120), protein C seviyesi ise 86% (70-140) olarak tespit edildi. Fizik muayenesinde sol alt ve üst ekstremitede altı santimetrelik fark, Homans belirtisi pozitifliği, ısı artışı, hafif ödem ve hiperemi mevcuttu. Periferik nabızlar her iki ekstremitede alınmaktaydı. Yapılan obstetrik ultrasonografisinde 12 haftayla uyumlu tek canlı intrauterin gebelik tespit edildi. Acil sol alt ekstremit ve pelvik venöz Doppler ultrasonografisinde sol alt ekstremit derin venöz sistemde akut tromboz bulguları izlendi. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı normaldi. Koagülasyon profilinin incelenmesinde, protrombin zamanı 13.6 sn (10.5 – 14), aktive parsiyel tromboplastin zamanı 35.5 sn (30 – 41), international normalized ratio (INR) aktivitesi 1.18 (0.8-1.15) olarak saptandı. Antikoagülan tedavi öncesinde yapılan ileri hematolojik incelemelerinde, antitrombin III aktivitesi %44 (75-125), protein S aktivitesi %40.1 (70-120), protein C aktivitesi %89 (70-140) olarak tespit edildi. Faktör V 1691 mutasyonunun normal (G/G) olduğu rapor edildi. Hastanın antinükleer sitoplazmik antikor (ANCA),

Tablo 1. Laboratuvar incelemeleri

	Tromboz sırasında	Trombozdan sonra
PT (10.5-14sn)	13.6	12.8
APTT (30-41 sn)	35.5	35.8
INR (0.8-1.15)	1.18	1.17
Antitrombin III(%75-125)	44	70.5
Protein S (%70-120)	40.1	15
Protein C (%70-140)	89	108
ANCA	Negatif	Negatif
ANA	Negatif	Negatif
Lupus antikoagülan	Negatif	Negatif

lupus antikoagülanı, antinükleer antikor (ANA) testleri negatifdi (Tablo 1).

Hastaya intravenöz heparin infüzyonu 45000 Ü/gün, antibiyotik (rovamisın 2 g/gün), antiinflammatuar tedavi (tenoksikam ampul 3x1) başlandı. Mutlak yatak istirahati, bacak yükseltilmesi uygulandı. On günlük tedavi sonrasında tekrarlanan sol alt ekstermite ve pelvik venöz Doppler ultrasonografisinde subakut süreçte tromboz bulguları saptandı. Takiben subkütan düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksiparine 2x0.6 cc) tedavisine geçilip, elastik bandaj ile mobilizasyona izin verildi. On günlük tedavi sonrasında sol alt ekstremitte ve pelvik venöz Doppler ultrasonografisinde derin venöz sistemde subakut-kronik süreçte tromboz bulguları tespit edildi. Hasta genel durumunun iyi olması, klinik bulgularındaki gerilemeler (ödem, hiperemi, ısı artışı, Homans bulgusu, sol-sağ ekstremitte farkları) üzerine 20 gün sonra Doppler ultrasonografi tekrar edilmesi planlanıp, ilaç kullanımı öğretilerek taburcu edildi. Yirmi gün sonraki sol alt ekstremitte ve pelvik venöz Doppler ultrasonografisinde derin venöz sistemde kronik süreçte tromboz bulgularının tespit edilmesi üzerine, subkütan düşük molekül ağırlıklı heparin dozu, profilaksi dozuna (enoksiparine 2x0.3 cc) geçildi ve elastik bandaj ile 1 ay sonra tekrar kontrole çağırıldı. On iki gün sonrasında hasta sol alt ekstremitte tekrarlanmış tromboz bulguları ile tekrar başvurdu. Yapılan sol alt ekstermite ve pelvik venöz Doppler ultrasonografisi tekrarında derin venöz sistemde subakut süreçte tromboz bulguları tespit edildi. Düşük molekül ağırlıklı heparin dozu tedavi dozuna (enoksiparine 2x0.6 cc) geçilip, tromboflebit profilaksisi için tekrar antibiyotik (rovamisın 2 g/gün) ve antiinflammatuar (naproksen sodyum 3x1) başlandı. Tedavinin 7. gününde hasta genel durumunun iyi olması üzerine aynı tedavinin devamıyla 20 gün sonra sol alt ekstermite ve pelvik venöz Doppler ultrasonografisi tekrarı için taburcu edildi.

Tartışma

Gebelikte görülen tromboembolik olaylar maternal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak karşı-

mıza çıkmaktadır. Gebelik kendi başına -ek bir faktör olmasa da- tromboz için bir risk faktörüdür. Ancak ailevi trombofilili ya da antifosfolipid sendrom hikayesi bulunmayan kadınlarda gebelikte derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli etiolojisini açıklamak oldukça güçtür. Derin ven trombozu olgularının %5'inde, tekrarlayan venöz tromboz olgularının ise %50'sinde kalıtsal koagülasyon bozukluğu saptanabilmektedir. Venöz tromboz genç yaşta görüldüğünde, aile hikayesi bulunan olgularda ya da anormal anatomik yerleşimli trombus durumunda akla yine kalıtsal eksikliklerin gelmesi gerekmektedir (8). D'Angelo ve arkadaşları, düşük protein S düzeyi olan ve gebeliklerinde derin ven trombozu geçiren aynı aileden üç bireyi rapor etmişlerdir (9). Bizim olgumuz da, genç yaşta olması, aile hikayesinin bulunması, aktif tedavi sonrası profilaktik dozda tedavi altında iken tekrarlama nedeniyle kalıtsal koagülasyon bozukluğunu (Protein S eksikliği) düşündürmektedir.

Antitrombin III (0.02-0.05%), protein S ve protein C (0.1-0.5%) eksikliğinin görülme sıklığı oldukça düşük olmasına rağmen (1), ülkemizde yapılan bir çalışmada, alışılmıştan farklı olarak, antitrombin III (5.4%), protein C (13.51%) ve S (13.51%) eksikliğine bağlı trombofililer daha sık gözlenirken, aktive protein C direnci (5.4%) daha düşük oranda gözlenmektedir (10). Yine de kalıtsal trombofilili nedenleri arasında en sık aktive protein C direnci görüldüğü unutulmamalıdır. Antitrombin III, protein C ve S eksikliği gebelikte tekrarlayan tromboembolik olaylara neden olduğu gibi; preeklampsi, fetal kayıp gibi diğer vasküler komplikasyonlara da neden olabilmektedir (11). Yapılan bir çalışmada kalıtsal eksikliklerden tek başına antitrombin III veya birden fazla faktör eksikliği olan gebelerde venöz tromboza yatkınlık ve fetal kayıp oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada antitrombin III eksikliğinde (normalin %25-60'ı) gebelikte tromboz riskinin %20-40 arasında olduğu da rapor edilmiştir (7). Bir başka çalışmada gebelikte antitrombin III, protein C, protein S eksikliğinde venöz tromboembolizm riskinin, eksiklik olmayan gruba göre sekiz kat arttığı belirtilmiştir (12). Antitrombin III eksikliğinde adjuvan antitrombin III infüzyonunun tedavide etkinliği olsa da, özellikle peripartum dönemde tek başına heparin tedavisine bir üstünlüğü gösterilememiştir. Nitekim Neerhof ve arkadaşları yayınladıkları antitrombin III eksikliği olan olguda heparin tedavisinin tek başına güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu rapor etmişlerdir (13). Bizim olgumuzda da protein S eksikliği olmasına rağmen heparin tedavisine cevap başarılı olmuş, ancak profilaktik doza geçilince rekürrens görülmüştür. Bu konuyla ilgili randomize klinik çalışmaların eksikliğine rağmen, bu makale özellikle doğal antikoagülan eksikliği olan hastalarda gebelikleri boyunca antikoagülasyon tedavisine devam edilmesi gerekliliğini göstermektedir. Ayrıca postpartum dönemde en az üç ay

warfarin tedavisinin uygulanması gerektiği unutulmamalıdır.

Gebeliğinde tromboza eğilim yaratan nedenler arasında bulunduğu bilinmekle beraber gebelikte trombofili taraması önerilmemektedir. Ancak klinikte tekrarlayan, genç yaşta gözlenen, ailesel hikayesi bulunan vakalarda antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri ve Faktör V Leiden mutasyonu taranmalıdır. Bu doğal antikoagülanların eksikliklerinde, bu vakalarda intrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı, fetal kayıp ve pre-eklamsiyeye yatkınlık olabileceği akılda tutulmalıdır. Literatürlerin ışığında bu gibi vakalarda heparin INR en az 2.5 olacak şekilde, güvenli ve etkin bir tedavi protokolü olarak uygulanabilir. Bu gruptaki hastalarda yüksek riskli gebelik takip protokolü ile başarılı gebelikler elde etmek mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Bremme K, Östund E, Almqvist. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1992;80:132-7.
2. Montagud M, Montserrat I, Oliver A, Adelantado JM, Mateo J, Borrell M, Fontcuberta J. Pregnancy and thrombophilia in women with congenital deficit of antithrombin III, protein C, protein S or plasminogen: analysis of 39 cases. *Med Clin* 1993; 100(6):201-4.
3. Weiner CP, Brandt J. Plasma antithrombin III activity in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980;56:601.
4. Gatti L, Tenconi PM, Guarneri D, Bertulesi C, Ossola MW, Bosco P, Gianotti GA. Hemostatic parameters and platelet activation by flow-cytometry in normal pregnancy: a longitudinal study. *Int J Clin Lab Res* 1994;24:217.
5. Faught W, Garner P, Jones G, Ivey B. Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 (1 Pt 1):147-50.
6. Thiam D, Diop S, Ba Gueye M, Fall K, Toure AO, Diadiou F, Diakhate L. Protein C, protein S and antithrombin III at normal delivery and during abruptio placentae. *Dakar Med* 1999;44(1):54-7.
7. Bonnar J, Green R, Norris L. Inherited thrombophilia and pregnancy: the obstetric perspective. *Semin Thromb Hemost* 1998;24 (Suppl 1):49-53.
8. Vittore CP, Demos TC. Hereditary deficiency of protein C, protein S and antithrombin III. *Can Assoc Radiol J* 1996;47(4):251-6.
9. D'Angelo A, Mari G, Della Valle P, Marassi A, D'Angelo SV. Familial protein S deficiency presenting as deep vein thrombosis occurring during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69(6):537-9.
10. Demir M, Vural O, Sunar H, Altun A, Yorulmaz F, Ozbay G. The prevalence of hereditary thrombophilia in the Trakya region of Turkey. *Yonsei Med J* 2000 Aug; 41, 4: 436-40.
11. Walker ID. Thrombophilia in pregnancy. *J Clin Pathol* 2000;53(8):573-80.
12. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, Prandoni P, Buller HR, Girolami A, Prins MH. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996;125(12): 955-60.
13. Neerhof MG, Krewson DP, Haut M, Librizzi RJ. Heparin therapy for congenital antithrombin III deficiency in pregnancy. *Am J Perinatol* 1993; 10(4):311-2.

Geliş Tarihi: 16.02.2001

Yazışma Adresi: Dr.Yaprak ENGİN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Cebeci, ANKARA