

Pernisyöz Anemi'li Bir Olguda Pulmoner Emboli: Kalıtsal Trombofili ve Kazanılmış Risk Faktörlerinin Etkileri

Pulmonary Embolism in a Patient with Pernicious Anemia: Effects of Inherited Thrombophilia and Acquired Risk Factors

Emel Ceylan, Şule Taş, Fisun Karadağ, Mehmet Polatlı, Orhan Çildağ

Annan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

ÖZET

53 y erkek olgu bir haftadır olan sağ yan ağrısı ile acil servise başvurdu. Akciğer grafisinde sağ alt zonda lineer atelektatik bant ve sinüs küntlüğü saptandı. D-Dimer yüksek (1224 ng/ml) olması nedeniyle yapılan pulmoner anjio BT'de sağda alt ve üst pulmoner arter segment dallarında akut trombüs görüldü. Hasta heparinize edilerek 3. günde tedavisine Coumadin eklendi. Özgeçmişinde pernisyöz anemi, vitiligo, antiparietal hücre antikoru bulunan kronik atrofik gastrit ile bilinen bir otoimmün hastalığı vardı. Laboratuvar bulgularında Vit B12 eksikliğine bağlı anemi tespit edildi. Homosistein yüksek (133 mm/L) ve idrarda homosistin pozitif bulundu. Ayrıca, Faktör V G1691A (Leiden), Faktör XIII V34L, β -Fibrinojen-455 G-A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C heterozigot mutasyonları saptandı. Olgumuzda megaloblastik anemi zemininde gelişmiş bir hiperhomosisteineminin altta yatan kalıtsal protrombotik risk faktörleri ile birlikte tromboemboliyi kolaylaştırdığı düşünülmüştür.

(*Tur Toraks Der 2009;10:196-200*)

Anahtar sözcükler: Pulmoner emboli, hiperhomosisteinemi, pernisyöz anemi, trombofili

Geliş Tarihi: 02. 08. 2007 Kabul Tarihi: 03. 11. 2007

ABSTRACT

A 53 year-old male patient was admitted to the Emergency Department for right-sided chest pain of one week duration. A linear atelectatic band parallel to the hemidiaphragm in the right lower zone and an obliterated costophrenic sinus were observed in his chest radiograph. His D-dimer level was found to be high (1224 ng/ml). Acute thrombosis in the right lower and upper pulmonary artery segmental branches were demonstrated on pulmonary angio-CT. Heparin infusion was started and Coumadin was added to the treatment on the third day. Pernicious anemia, vitiligo and chronic atrophic gastritis with antiparietal cell antibody were recorded in the patient's medical history. Laboratory investigations revealed anemia due to Vit B12 deficiency. Serum homocysteine was high (133 mm/L) and urinary homocysteine was positive. In addition, Factor V G1691A (Leiden), Factor XIII V34L, β -Fibrinogen-455 G-A, MTHFR C677T and MTHFR A1298C heterozygotic mutations were detected. We concluded that hyperhomocysteinemia secondary to megaloblastic anemia together with inherited prothrombotic risk factors were considered to facilitate venous thromboembolism in the present patient.

(*Tur Toraks Der 2009;10:196-200*)

Key words: Pulmonary embolism, hyperhomocysteinemia, pernicious anemia, thrombophilia

Received: 02. 08. 2007 Accepted: 03. 11. 2007

GİRİŞ

Venöz tromboemboli (VTE), oldukça sık görülen ve önemli mortalite nedeni olan bir hastalıktır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da yıllık insidans DVT için 50/100.000; semptomatik fatal olmayan pulmoner emboli (PE) için 20/100.000 ve fatal olup otopside saptanan PE için 50/100.000 olarak raporlanmıştır [1]. Anormal pıhtılaşma, herediter ya da kazanılmış nedenlerden kaynaklanabilir. VTE oluşumu için bilinen presipitanlar, gebelik, cerrahi, ya da aktif maligniteler gibi kazanılmış risk faktörleri ve antitrombin, protein S ya da protein C eksikliği gibi kalıtsal risk faktörleridir [2]. Trombofili, hematolojik anormalliklere bağlı olarak venöz ve ara sıra da arteriyel

tromboemboli riskine artmış yatkınlığı tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Kazanılmış ve genetik nedenler sıklıkla birbirleriyle etkileşir, bu da hangi hastanın kalıtsal trombofili yönünden araştırılması gerektiğine karar vermeyi, hangi testlerin, ne zaman istenmesi gerektiği; test sonuçlarının antikoagülan tedavi süresini etkileyip etkilemeyeceği ve aile üyelerinin araştırılmasının gerekli olup olmadığı sorularının yanıtını güçleştirir [2]. Bizim hastamızda olduğu gibi konjenital prokoagülan ve antikoagülan faktör defektleri, kazanılmış hematolojik anormalliklerle kombine olduğunda multifaktöriyel hastalık şeklinde kendini gösterebilir [1].

Sunulduğu Kongre: Türk Toraks Derneği 9.Yıllık Kongresi, 19-23 Nisan 2006, Kemer, Antalya

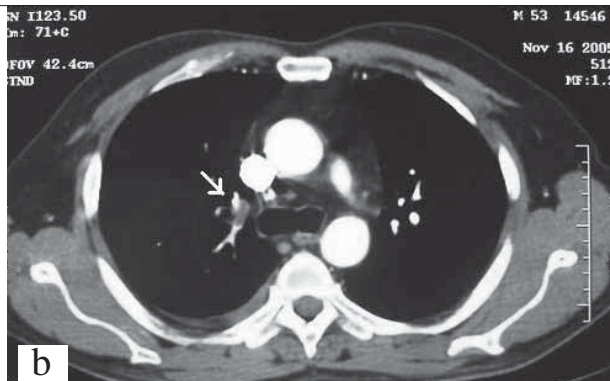
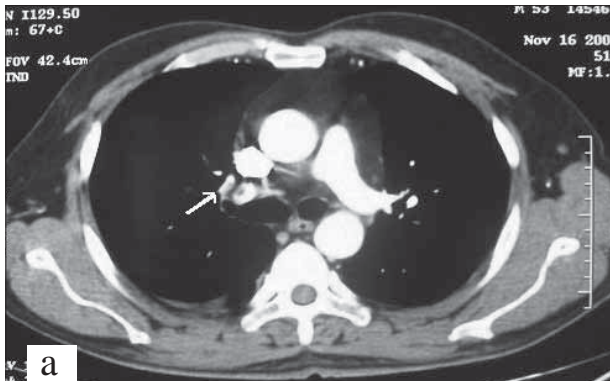
Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Emel Ceylan, Cumhuriyet Mah. 1962 Sok., Canalp Apt. No: 30/3, 09020 Aydın, Türkiye
Tel: +90 256 444 12 56 - 150 Faks: +90 256 214 64 95 E-posta: emel_ceylan@yahoo.com

OLGU

Elliüç yaşında erkek hasta, son bir haftadır olan ve ani başlayan, batıcı, bıçak saplanır tarzda sağ yan ağrısı şikayetiyle başvurdu. Özgeçmişinde vitiligo, kronik atrofik gastrit ve pernisiyöz anemi vardı. 30 yıldır vitiligo ve 3 yıldır kronik atrofik gastrit nedeniyle izlenmekteydi. 8 yıl önce pernisiyöz anemi tanısı konulmuş ve ayda bir intramusküler Vit B12 kullanması önerilmişti ancak olgu tedavisini düzenli almıyordu. Fizik muayenesinde tansiyon arteriyel 110/70 mmHg, nabız 88/dk, ateş 37.2°C ve solunum sayısı 20/dk. olarak saptandı. Alında ve saçlı deride, her iki kol ve ensede hipopigmente vitiligo ile uyumlu görünüm gözlemlendi. Sağ hemitoraks subskapular bölge perküsyonunda matite ve oskültasyonda yine sağ hemitoraks orta ve alt zonda inspiratuar raller saptandı. Ayrıca, bilateral minimal pretibial ödemi mevcuttu ancak bacak çap farkı yoktu. Diğer fizik muayene bulguları doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde Hb 10.8 g/dL, HtK %33.7, MCV 99.1 fL ve periferik yaymada normokrom ve makrositer eritrositler mevcuttu. Eritrosit sedimentasyon hızı 88 mm/h ve LDH: 363 U/L, GGT: 121 U/L, ALT: 37 U/L yüksek olup diğer biyokimyasal değerler normaldi. Vit B12: 111.9 (197-866) pg/ml, Fe: 21 (31-144) µg/dl, Transferrin saturasyonu: %9 (%20-50), Transferrin: 172 (215-365) µg/dl, total demir bağlama kapasitesi: 246 (191-424) mg/dl, Ferritin: 238.5ng/ml, Folik asit: 5.03(4.2-19.9) ng/ml bulundu. Bu parametrelerle, anemi



Şekil 1. PA akciğer grafisinde sağ kostodiyafragmatik sinüs künt, sağ akciğer alt zonda hemidiafragmaya paralel lineer atelektatik bant görünümü izlenmektedir



Şekil 2 (a ve b). Pulmoner BT anjiyografide sağ pulmoner arter alt ve üst segment dallarında intraluminal hipodens trombusla uyumlu görünüm izlenmektedir. Sağda plevral sıvı varlığı bulgulara eşlik etmektedir

nedeni olarak Vitamin B12 eksikliği saptandı. EKG normal sinüs ritminde ve D-Dimer 1224 ng/mL olup yüksekti.

PA akciğer grafisinde sağ kostodiyafragmatik sinüs künt, sağ akciğer alt zonda hemidiafragmaya paralel lineer atelektatik bant görünümü mevcuttu (Şekil 1). Oda havası solurken alınan arter kan gazında pH:7.44, PaO₂:67.4 mmHg, PaCO₂:36.5mmHg HCO₃ 24.7mmol/L ve saturasyon %94.1 olarak saptandı. Venöz dopler ultrasonografide sol safenofemoral bileşkede valsava ile reflü akım izlenmiş ve kronik venöz yetmezlik düşündürülen değişiklikler olarak değerlendirilmiştir. Pulmoner BT anjiyografide sağ pulmoner arter alt ve üst segment dallarında intraluminal hipodens trombusla uyumlu görünüm akut trombus olarak değerlendirildi. Sağda plevra yaprakları arasında serbest sıvı ve komşuluğundaki akciğer parankiminde, alt lob posterobazal segmentte atelektazi izlenmiştir (Şekil 2). Akciğer perfüzyon sintigrafisinde sağ akciğer üst lob anterior segmentte segmenter ve apikal segmentte subsegmenter perfüzyon defektleri saptandı ve orta olasılıklı pulmoner emboli ile uyumlu olarak değerlendirildi. Bu tanı ile 1000 Ü/h IV heparin tedavisi başlandı ve üçüncü günde tedaviye oral antikoagülan eklendi. Takiplerinde 3. günden itibaren yakınmalarında azalma gözlemlendi.

Pulmoner emboli etiyojisine yönelik olarak heparin tedavisine başlanmadan önce alınan kan örneğinden yapılan protein C, protein S, antitrombin III, antikardiyolipin IgG ve IgM incelemelerinde bir patoloji saptanmadı. Batın USG'de malignite düşündürecek bulgu saptanmadı. B12 eksikliği ile homosistein metabolizması arasında bilinen etkiler nedeniyle kanda bakılan açlık homosistein düzeyi 133 [12-15] µmol/L saptandı. Homosistein metilasyonunda Vit.B12 ile beraber Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi kullanıldığından bu enzimi kontrol eden gen analizleri yapıldı. Ek olarak tromboza eğilimi arttıran diğer gen mutasyonları da değerlendirildi. Faktör V H1299R, protrombin G20210A, PAI-1 4G-5G, GPIIIa L33P (HPA-1), ACE, ApoB R3500Q gen mutasyonları saptanmadı. Ancak Faktör V G1691A (Leiden), Faktör XIII V34L, β-Fibrinojen-455 G-A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C heterozigot mutasyonlar saptandı (Tablo 1). Hasta halen tedavisinin 18. ayında olup oral antikoagülan kullanmaktadır. Bu süre içerisinde başka bir tromboz epizodu saptanmadı. Olgumuzda birden fazla heterozigot trombofilili olması, pernisiyöz anemi ve hiperhomosisteine-

minin pulmoner emboliye predispozisyonu artırması nedeniyle hastaya ömür boyu oral antikoagülan kullanması önerildi.

TARTIŞMA

Trombozlara yatkınlığın %60'tan fazla oranda genetik komponentlere bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Bunlardan en sık görüleni Faktör V Leyden mutasyonunun neden olduğu aktive protein C rezistansıdır. Tablo 2'de kalıtsal trombofililerin sıklığı ve venöz tromboemboli için eşlik eden rölatif risk oranları görülmektedir [1]. Faktör V gen bölgesinde bir nokta mutasyonunun meydana gelmesi ile 1691. sıradaki Guaninin yerine Adenin bazı geçer (G1691A). Bu değişim, aminoasit diziliminde 506. sıradaki Arginin'in Glutamin'e dönüşmesine neden olur ve ortaya çıkan protein Faktör V Leyden olarak isimlendirilir. Bu mutasyon Kafkas ırkında şu ana kadar saptanmış en önemli herediter VTE nedenidir. 70 yaş üzerindeki heterozigot taşıyıcılarda ilk idiyopatik VTE olayı için 4-8 kat risk artışı saptanmıştır. Bununla beraber, bu mutasyonların bulunduğu pek çok kişide, diğer genetik anormallikler bulunmadıkça ya da bu kişiler ek tetikleyici risk faktörlerine maruz kalmadıkça VTE olayı yaşamazlar. Faktör V geninde, FV Leyden dışında saptanan genetik mutasyonların (Arg306Gly ve Arg306Thr) trombozla ilişkisi gösterilmemiştir [1].

Genel anlamda Faktör V Leyden mutasyon prevalansı Kafkasya'lılar arasında %5 ve ülkemizden bir çalışmada %10 oranında bildirilmiştir [3]. Faktör V Leyden heterozigot taşıyıcılar ise normal populasyonda %0-15 oranında saptanmış olup, Gurgey ve ark.nın ülkemiz populasyonunda yaptıkları bir çalışmada ise bu oran %7.1 olarak bulun-

muştur. Faktör V Leyden heterozigot taşıyıcılar, venöz tromboz tanısı alanların %20'sinde ve trombofilili aileler arasında yapılan çalışmalarda da %40 oranlarında bildirilmiştir [1]. Başka bir çalışmada tromboz tanısıyla izlenmiş hastaların %30.8'inde Faktör V Leyden mutasyonu (4.8% homozigot ve 26%'sı heterozigot) saptanmıştır [4]. Faktör V Leyden heterozigot taşıyıcılarda 3-8 kat artmış venöz tromboz riski tanımlanmıştır. Homozigot Faktör V Leyden toplumda %0.02 gibi düşük oranlarda görülmesine karşın, bu grupta 80 kat artmış VTE riski söz konusudur. Derin venöz tromboz ve pulmoner emboli için benzer herediter ve kazanılmış risk faktörleri olmasına karşın bazı çalışmalarda Faktör V Leyden'in pulmoner embolili vakalarda daha az olasılıkla görüldüğü rapor edilmektedir [1,3].

Öner F. ve ark., 1 hafta ara ile kliniklerine pulmoner emboli tanısıyla yatırılan bir anne ve kızında, heterozigot Faktör V Leyden mutasyonu saptamışlar ve ek olarak Protein C düzeyini de düşük bulduklarını bildirmişlerdir. Olgularda trombofilili varlığı ve iki risk faktörünün birlikte bulunmuş olması nedeniyle yaşam boyu antikoagülan tedavi önerildiğini vurgulamışlardır [5].

Kalıtsal risk faktörleri yanında önlenemez olmaları nedeniyle reverzibl risk faktörlerinden de bahsedilmesi gereklidir. Özellikle yüksek serum total homosistein, vitamin desteği ile düzeltilebilmesi nedeniyle önemlidir. Hiperhomosisteinemi, homosistein metabolizmasının transsülfürasyon ya da remetilasyon yollarını etkileyen genetik hastalıklar, ya da folik asit, Vitamin B12 ve Vitamin B6 eksikliği, böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, ileri yaş ve sigara içimi tarafından oluşturulabilir. Sistatyonin β sentetaz eksikliğine bağlı homozigot homosistinüri, aşırı hiperhomosisteineminin nadir bir örneğidir ve etkilenen kişilerin %50'sinde 29 yaşından önce venöz ve arteriyel trombozlar gelişebilir [2].

Hiperhomosisteinemi ve venöz tromboz ilişkisi tartışmalıdır. Anormal homosistein metabolizması, vitamin düzeyleri ve diğer kalıtsal koagülasyon defektlerinin karşılıklı etkileşimleri tromboz riskine katkı sağlayan önemli faktörler gibi görünmektedir [6]. Kılavuzlar trombofilili taramalarında MTHFR gen polimorfizmlerinden ziyade, öncelikli olarak homosistein düzeyinin bakılmasını önermektedirler. Açlık kan homosistein düzeyi 100 μ mol/L üzerinde olduğunda sistatyonin β sentetaz ya da kobalamin mutasyonunun; normal değerlerle 100 μ mol/L arasında saptandığında ise MTHFR gen polimorfizmlerinin araştırılması gerekliliğini vurgulamaktadırlar [1].

Tablo 1. Olgunun trombofilili ile ilişkili genetik mutasyon test sonuçları

Parametreler	Hasta değerleri
Faktör V G1691A	Heterozigot mutasyon (Leiden)
Faktör V H1299R (R2)	Mutasyon saptanmadı
Protrombin G20210A	Mutasyon saptanmadı
Faktör XIII V34L	Heterozigot mutasyon
β -Fibrinojen-455 G-A	Heterozigot mutasyon
MTHFR C677T	Heterozigot mutasyon
MTHFR A1298C	Heterozigot mutasyon
GPIIIa L33P (HPA-1)	Mutasyon saptanmadı
ApoB R3500Q	Mutasyon saptanmadı

Tablo 2. Kalıtsal trombofililerin sıklığı ve venöz tromboemboli için eşlik eden rölatif risk oranları [1]

Kalıtsal trombofililer	Prevalans (%)		RR
	Genel populasyonda	VTE'li hastalarda	
Antitrombin eksikliği	0.07-0.16	1-3	20
Protein C eksikliği	0.2-0.4	3-5	10
Protein S eksikliği	0.03-0.13	1.5	10
Faktör V Leyden mutasyonu	3-15	20	5
Protrombin mutasyonu	1-2	4-7	2-3
Hiperhomosisteinemi	5	10	2.5
Artmış Faktör VIII	11	25	5

Hiperhomosisteineminin VTE, serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı için bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [7]. Moleküler düzeydeki çalışmalar, homosistein, endotel, ve pıhtılaşma sistemi arasındaki etkileşimleri ortaya koymuştur [6,7]. Homosistein metabolizması için gerekli bir enzim olan MTHFR'ı kontrol eden gendeki mutasyonlar, hiperhomosisteinemiye neden olabilir [8]. Bu enzim 5,10-metilentetrahidrofolat'ın 5-metil tetrahidrofolat'a indirgenmesini katalizler. 5-metil tetrahidrofolat, folatin sirkülasyondaki formudur ve homosisteinin metionine remetilasyon reaksiyonundaki karbon vericisidir. Ayrıca, S-adenosylmethionine sentezine katılır. MTHFR gen polimorfizmlerinden en iyi bilinenleri 677C>T mutasyonu ve 1298A>C mutasyonudur [1,2,6,7].

Nukleotid 677'deki Citozin yerine Timidin'in gelmesi şeklindeki MTHFR geninde olan mutasyon sonucu, MTHFR'nin katalitik bölgesinde alanin amino asidi valine dönüşür. Bu başkalaşım, enzimi termolabil hale getirir ve in vitro koşullarda MTHFR aktivitesi homozigot ve heterozigotlarda sırasıyla %70 ve % 35 oranında azalır. C677T alleli homozigot olan bireylerde plazma homosistein düzeyi orta şiddette artar ki bu özellikle folat yetersizliği dönemlerinde dikkat çekicidir [8,9]. Hiperhomosisteineminin bir nedeni olarak saptanan bu mutasyon, Asya popülasyonunun ve beyaz ırkın %5-15'inde mevcuttur ancak venöz trombozlarla ilişkisi tartışmalıdır [2]. Bu alleli heterozigot formda taşıyan bireylerde plazma homosistein düzeyi intermediyer aralıklardadır. Türk popülasyonunda heterozigot ve homozigot sıklığı yaklaşık % 47,4 ve % 9,6'dır [10].

MTHFR A1298C, ikinci sık varyanttır ve Kanadalı bireylerde %10 sıklıkla homozigot bulunmuştur [11]. Bunda MTHFR'nin regülatör bölgesinde yer alan glutamatın alanine dönüşümü nedeniyle olan başkalaşım enzim aktivitesini azaltır ancak bu azalma C677T allel değişimi kadar belirgin değildir. In vitro koşullarda 1298C alleli homozigot olan bireylerde enzim aktivitesi % 40 kadar azalmıştır ancak plazma homosistein düzeyleri kontrole göre yüksek değildir. Bununla beraber, kombine MTHFR C677T ve A1298C mutasyon birlikteliğinde MTHFR aktivitesinin %40-50 oranında azalmasına ve buna bağlı olarak da hiperhomosisteinemi gelişimine ve plazma folat düzeylerinin azalmasına neden olduğu rapor edilmiştir [9]. Genel popülasyonun %15'i MTHFR varyantlarının herikisi açısından da heterozigot ve enzim aktivitesi %50-60 oranında bulunmuştur. Bu değer, C677T varyantının tek başına bulunduğu aktivitesinden daha düşüktür [11].

Çeşitli çalışmalarda hiperhomosisteineminin tek başına olmasına göre diğer trombofilik faktörlerin kombine bulunması durumunda venöz tromboz için rölaf riskin 1.6 kat arttığını ve ilk trombotik olayın daha genç yaşlarda geliştiği saptanmıştır. Hiperhomosisteinemi, pulmoner emboli ve pernisiyöz anemili bir olguda ek olarak G20210A heterozigot protrombin gen mutasyonu saptanmıştır [12]. Faktör V Leyden ve hiperhomosisteineminin birlikte olmasının VTE riskini 10 kat artırdığını saptayan çalışmalar yanında VTE riski ile ilişki saptamayan çalışmalar da bildirilmiştir [6]. Oger ve ark, hastanede yatan geniş bir hasta popülasyonun-

da, Factor V Leiden ile hiperhomosisteinemi birlikteliğinde venöz tromboz için 5 kat risk artışı saptamışlardır [13]. Olgumuzda Faktör V G1691A heterozigot olup, ek olarak homosistein metabolizması ile ilişkili MTHFR gen mutasyonlarının herikisi heterozigot olarak mevcuttu. Andres ve ark, 40 yaşında çölyak hastalığı olan bir kadın olguda, dalak infarktı ve splenik venöz tromboz tanımlamışlardır. Bu hastada homozigot C677T mutasyonu bulunan MTHFR geni ve orta derecede yüksek homosisteinemi saptamışlardır [14]. Yazarlara göre, vitamin B12 eksikliğinin venöz trombozu tetiklemedeki rolü tartışmalıdır. Vitamin B12 eksikliği ile ilişkili hiperhomosisteinemi olgularda yapılan retrospektif bir çalışmada, venöz tromboz (tüm derin venöz trombozlar ve pulmoner emboliler dahil) oranı %2.5 olarak bildirilmiştir. Kontrol grubunda ise bu oran %2.6 olarak saptanmıştır [14].

Caprini ve ark., venöz tromboz tanısı ile araştırılmak üzere kliniklerine sevk edilen 166 olguda Faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyonu, MTHFR eksikliği, açlık serum homosistein, lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikoları, antitrombin eksikliği, protein S eksikliği ve protein C eksikliğini değerlendirmişlerdir. Birden fazla defekt saptadıkları 18 (%10.8) olguya yaşam boyu antikoagülan tedavi önermişlerdir [15]. Olgumuzda genetik mutasyonlar ve Vit B12 eksikliğinin yol açtığı hiperhomosisteineminin pulmoner emboliye eğilimi artırdığı düşünülmüştür. Eşlik eden durumlar nedeniyle riskin yaşam boyu yüksek olması beklendiğinden oral antikoagülan tedaviyi sürekli kullanması önerildi.

Plazmadaki artmış fibrinojen düzeyleri, iskemik kalp hastalıkları ve strok ile olduğu kadar artmış venöz tromboemboli riski ile de ilişkilidir. Bu nedenle artmış fibrinojen plazma düzeylerinin hem arteriyel hem de venöz tromboz riskini artırdığı düşünülmektedir [16]. Ancak bir akut faz proteini olan fibrinojenin düzeyi, infeksiyon, travma, cerrahi, sigara içilmesi gibi pekçok başka nedenle de artmaktadır. Bu durumların kendisi de tromboza eğilimi artırmaktadır. Fibrinojeni kodlayan genlerden β-Fibrinojen-455 G-A alleli genel popülasyonda %20 oranında mevcuttur ve plazmadaki fibrinojen konsantrasyon artışı ile ilişkilidir [19]. Bu allelin tromboz riskini artırdığına ilişkin bir bilgi yoktur ve hatta heterozigot formunun sürpriz bir şekilde venöz tromboz riskini azalttığı gösterilmiştir [16].

FXIII Val34Leu polimorfizmi, bazı çalışmalarda desteklenmemişse de venöz tromboz riskini azaltıyor gibi görünmektedir. Faktör XIII, trombinin aktive ettiği ve fibrin pıhtılarını stabilize eden bir proteindir. Val34Leu aminoasit substitisyonunun Faktör XIII'ün aktivitesini artırdığı düşünülmektedir. Bu prematür aktivasyon, elverişli FXIII havuzunu tüketerek pıhtıyı fibrinolize daha hassas kılar ve gevşek fibrin pıhtıları oluşturur. Fibrinojenin daha yüksek olduğu durumlarda Val34Leu varyantının venöz trombozla ilişkisi belirgin bulunmuştur [17].

Kimlere trombofil taraması yapılmalıdır? sorusuna yanıtta uzun bir liste sıralanabilir. Bunlar: 1) Spontan VTE geçirmiş ve etiyoloji bulunamamış tüm hastalar, 2) Geçici predispoze bir neden olsa dahi 50 yaşın altındaki tüm hastalar, 3) Oral kontraseptif ya da östrojen replasman

tedavisi kullanan veya gebeliği olan VTE'li hastalar, 4) Rekürren VTE'li tüm hastalar, 5) Rekürren süperfisiyal tromboflebit tanımlayan olgular, 6) Serebral venöz sinüs, mezenterik ya da hepatik venler gibi alışılmadık bölgelerde VTE saptanan olgular, 7) Varfarine bağlı cilt nekrozu gelişmiş olanlar, 8) Kanıtlanmış semptomatik trombofilili olan bireylerin birinci derece akrabaları, 9) İki ardışık düşük yapanlar ya da ardışık olmasa da 3 kez düşük yapanlar, 10) Ağır preeklampsi, 11) VTE saptanan çocuklara trombofilili taraması önerilmektedir [1].

Olgumuzda megaloblastik anemi zemininde gelişmiş hiperhomosisteineminin altta yatan kalıtsal protrombotik risk faktörleri ile birlikte tromboemboliyi kolaylaştırdığı düşünülmüştür. Yazımızda bu hastaların tedavi ve prognozunda konjenital protrombotik risk faktörlerinin araştırılmasının önemine dikkat çekmek istedik.

KAYNAKLAR

1. Nicolaides AN, Breddin HK, Carpenter P, et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Int Angiol* 2005;24:1-26.
2. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222-31.
3. Cattaneo M, Chantarangkul V, Taioli E, et al. The G20210A mutation of the prothrombin gene in patients with previous first episodes of deep vein thrombosis: prevalence and association with Factor V G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T and plasma prothrombin levels. *Thrombosis Research* 1999;93:1-8.
4. Gurgey A, Haznedaroğlu İC, Egesel T, et al. Two common genetic thrombotic risk factors: Factor V Leiden and Prothrombin G20210 A in adult Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol* 2001;67:107-11.
5. Öner F, Kaya A, Doğan R, Numanoğlu N. Venöz tromboembolizmde kalıtsal risk faktörleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003;51:60-9.
6. Eldibany MM, Caprini JA. Hyperhomocysteinemia and Thrombosis: An Overview. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:872-84.
7. Lee R, Frenkel EP. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003;17:85-102.
8. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-3.
9. Isotalo PA, Wells GA, Donnelly JG. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations. *Am J Hum Genet* 2000;67:986-90.
10. Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kara I. Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkey. *Cell Biochem Funct* 2005;23:51-4.
11. Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metabol* 1998;64:169-72.
12. Caldera A, Mora J, Kotler M, Eiger G. Pulmonary embolism in a patient with pernicious anemia and hyperhomocysteinemia. *Chest* 2002;122:1487-8.
13. Oger E, Lacut K, Le Gal G, et al. Interrelation of hyperhomocysteinemia and inherited risk factors for venous thromboembolism. Results from the E.D.I.TH. study: A hospital-based case-control study. *Thromb Res* 2007;120:207-14.
14. Andrès E, Kurtz J-E. Pulmonary embolism in pernicious anemia and hyperhomocysteinemia. *Chest* 2003;124:1181.
15. Caprini JA, Goldshteyn S, Glase CJ, Hathaway K. Thrombophilia testing in patients with venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:550-5.
16. Van der Bom JG. Does plasma fibrinogen increase thrombotic tendency? *European Journal of Clinical Investigation* 2002;32:721-2.
17. Cushman M, Cornell A, Folsom AR, et al. Associations of the β -fibrinogen Hae III and factor XIII Val34Leu gene variants with venous thrombosis. *Thromb Res* 2007;121:339-45.