

Heterozigot FV Leiden Mutasyonlu Hastada Sezaryen Sonrası Gelişen Pulmoner Tromboemboli

Pulmonary Embolism After Cesarean Section in a Patient with Heterozygote FV Leiden Mutation: Case Report

Mehtap HONCA,^a
Selcen KÜTÜK,^a
Zehra BAYKAL TUTAL,^a
Necla DERELİ,^a
Faruk SAVAŞ,^a
Eyüp HORASANLI^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 27.03.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 30.05.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mehtap HONCA
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
mehtaphonca@hotmail.com

ÖZET Pulmoner tromboemboli (PTE), 1500 doğumda 1 görülebilmeye oranıyla maternal ölümlerin önemli nedenlerindedir. Herediter trombofili veya tromboz öyküsü olan kadınlarda herhangi bir profilaktik tedavi uygulanmıyorsa rekürren tromboz riski %20'lere ulaşabilmektedir. PTE'nin bazı semptomları normal olabileceğinden ve gebelikte beklenen semptomlarla karışabileceğinden gebelikte PTE tanısının konulması genel popülasyona göre daha zordur. PTE'nin gereksiz olarak tedavi edilmesi anne ve fetus açısından yan etkilere yol olabileceğinden PTE'nin teşhisi oldukça önemlidir. Bununla birlikte tedavideki gecikmeler yüksek mortalite oranlarına yol açabilmektedir. Bu olgu sunumumuzda, sezaryen sonrası PTE gelişen FV Leiden mutasyonlu hastaya klinik yaklaşımı sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli; faktör V Leiden; sezaryen

ABSTRACT Pulmonary thromboembolism (PTE) is the leading cause of maternal death with a rate of 1 in 1500 deliveries. The risk of recurrent thrombosis has been estimated to increase up to 20% without any prophylactic treatment in women with a history of thrombosis or hereditary thrombophilia. The clinical diagnosis of PE is more difficult in pregnancy compared with the general population as some of the clinical symptoms of PTE can be normal and expected symptoms of pregnancy. The diagnosis of PTE is essential to prevent unnecessary treatment of PTE as treatment is associated with side effects for both the mother and fetus. However the delays in the therapy is the main cause of high mortality rates. In this case report, we aimed to discuss the clinical management of a pulmonary thromboembolic case with FV Leiden mutation after caesarean section.

Key Words: Pulmonary embolism; factor V Leiden; cesarean section

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2013;11(3):155-9

Pulmoner tromboemboli (PTE), maternal ölümlerin cerrahi dışı sebeplerinden en sık görülenidir.¹ Perinatal, peripartum ve postpartum dönemde gözlenebilmektedir ve doğumun sezaryen ile gerçekleştirilmesi bu riski büyük oranda arttırmaktadır.² Gebe hastada PTE tanısının konulması daha güçtür çünkü PTE'nin bazı klinik bulguları gebelikte beklenen normal klinik bulgularla karışmaktadır.³

Gebelikte fibrinojen, FVII, FVIII, FX ve VWF düzeyinde artış görülmektedir, pıhtılaşmaya eğilim artmaktadır ve büyüyen uterusun venlere bası yapması tromboemboli riskinde artışa yol açmaktadır.⁴ Gebelikte ilişkili venöz tromboemboli (VTE) geçiren kadınların 2/3'ünde edinsel ve %30-50'sinde kalıtsal trombofilik risk faktörü saptanmıştır. FV Leiden mutasyonu genel popülasyonun %4-5'sinde gözlenmektedir ve kalıtsal trombofiliden nedenlerinin başında gelmektedir. Heterozigot FV Leiden mutasyonunda ise VTE için risk üç-yedi kat artmaktadır.⁵

OLGU SUNUMU

Otuz yaşında, 70 kg ağırlığında, sezaryen operasyonu planlanan kadın hasta, preoperatif olarak değerlendirildi. Hastanın dört sene önce geçirilmiş sezaryen operasyonu mevcuttu ve operasyon esnasında ve sonrasında herhangi bir sorun yaşanmadığını belirtti. İlk gebeliği esnasında yapılan tetkikler sonucunda, heterozigot FV Leiden mutasyonu olduğu belirlenen hastanın ikinci gebeliği süresince Enoksaparin (Clexan^R) 4000 IU tedavisi aldığı ve planlanan sezaryen operasyonundan 36 saat önce tedavinin kesildiği öğrenildi. Kontrast madde alerjisi mevcuttu. Preoperatif olarak yapılan fizik muayenesi normaldi. Mallampatisi klas II olarak değerlendirildi. Rejyonel anestezi istemediğini belirten hastaya genel anestezi uygulanmasına karar verildi.

Preoperatif olarak sedasyon uygulanmayan hastaya, EKG, periferik oksijen saturasyonu (SPO₂), non invaziv kan basıncı ve nabız monitörizasyonu yapıldı. İndüksiyondan önce yaklaşık 3 dk preoksijenize edilen hastaya tiopental sodyum 6 mg.kg⁻¹ ve rokuronyum 0.6 mg.kg⁻¹ ile anestezi indüksiyonu yapıldı. Entübasyonunda zorlukla karşılaşılan hasta üçüncü denemede entübe edilebildi. İndüksiyonu takip eden sekizinci dakikada, birinci dakika 9 ve beşinci dakika 10 APGAR skoruyla 4280 gr ağırlığında erkek bebek doğurtuldu. Anestezi idamesi %50 O₂/N₂O ve %1 sevofluran ile devam edildi. Yaklaşık 40 dakika süren operasyonun sonunda hasta ekstübe edildi. Postoperatif dönemde derlenme ünitesinde sorun

yaşanmayan hasta kadın hastalıkları ve doğum servisine nakledildi. Postoperatif birinci saatte, serviste solunum sıkıntısı gelişen hastanın oda havasında SPO₂ %88-90, solunum sayısı dakikada 22-24, kan basıncı 110/72 mmHg, nabız 118 atım/dk olarak tespit edildi. Arteriyel kan gazı (AKG)'nda pH= 7,42, PCO₂= 31,5, PO₂= 55 mmHg, HCO₃= 20,4, BE= 3,2 mmol/L SPO₂=%89 olarak saptanan hasta postoperatif dönemde takip ve tedavisinin yapılması amacıyla yoğun bakım ünitesine alındı. Maske oksijenle (4 L/dk) tedavisi devam ederken alınan AKG'de pH= 7,4, PCO₂= 34, PO₂= 65 mmHg, HCO₃= 22, BE=1,6 mmol/L SPO₂= %90 olarak bulundu. Fizik muayenesinde dinlemekle solunum seslerinde azalma, yaygın ral ve ronküs mevcuttu. Çekilen PA akciğer grafisinde, sağ üst zonda düzgün sınırlı opasitesi mevcuttu ve laboratuvar incelemesinde D-dimer: 6439 ng/mL, Hb: 9,39 g/dl, Hct: %27,1, lökosit sayısı 9,3 x10⁹/L, Plt: 176 K/mL, T. bil: 0,53 mg/dL, D.bil: 0,08, LDH: 241 U/L, üre: 1,6 mg/dL, kreatinin: 0,76 mg/dL olarak tespit edildi. EKG'si sinüs taşikardisi dışında normaldi. Göğüs hastalıkları tarafından konsülte edilen hastaya pnömoni ve pulmoner tromboemboli ön tanısı eşliğinde toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmesine karar verildi. Bronkodilatatör ve ampirik olarak sulbaktam sodyum/sefoperazon (Sulperazon^R) 2x1 g ve klaritromisin (Klacid^R) 2x500 mg tedavisi başlanan hastaya, maske ile CPAP tedavisi uygulandı. Hastanın kontrast madde alerjisi olduğundan intravenöz kontrast madde verilmeden postoperatif 6. saatte yapılan BT incelemesinde mediastinal vasküler yapılar net olarak değerlendirilemedi. Sağ akciğer üst lob apikal ve posterior segmentlerde ve alt lob superior segmentlerde yaygın hava bronkogramları gösteren konsolidasyon - atelektazi alanı ve komşuluğunda yamasal dansite artımları ve buzlu cam görünümleri izlendi.

Klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde hastada PTE düşünüldü. Enoksaparin (Clexan^R) tedavisi günlük 2x0,6 mL SC dozuna çıkarıldı. Hastanın postoperatif 30. saatte dispne bulguları düzeldi. Yapılan akciğer muayenesinde solunum seslerinde ve AKG takiplerinde düzelme göz-

lendi. Kontrol AKG'da pH: 7,4, pCO₂: 33,7, pO₂: 105,1, BE: -2,8, HCO₃: 20,8, SPO₂: %97,7 olarak bulundu. Postoperatif ikinci gün (PTE'den 48 saat sonra) çekilen kontrol BT'sinde akciğer parankimindeki konsolidasyon- atelektazik alanların düzeldiği gözlemlendi. Periferik oksijen saturasyonu %99 düzeyine ulaşan hasta postoperatif üçüncü gün kadın hastalıkları ve doğum servisine nakleildi.

TARTIŞMA

Gebelikte gelişen anatomik ve fizyolojik değişiklikler pulmoner ve kardiyovasküler sistemi önemli derecede etkilemektedir. Gebelik döneminde veya postoperatif dönemde akut solunum yetmezliğine yol açabilecek pek çok hastalık göz önünde bulundurulmalıdır.

Anestezi denilen dönemde en sık karşılaşılan ciddi komplikasyonlar solunumsal sorunlar olup, bunların önemli çoğunluğunu hava yolu tıkanması, hipoventilasyon ve hipoksemi oluşturmaktadır. Laringospazm, glottik ödem, hava yolunda kan, sekresyon ve kusmuk bulunması veya trakeaya dışarıdan bası hava yolu obstrüksiyonunun nedenlerindedir.⁶ Negatif basınçlı akciğer ödeminin en önemli sebebi laringospazmdır ve çoğunlukla ekstübasyon sonrası dönemde gözlenmektedir. Bizim olgumuzda, ekstübasyonun rahat olması, solunum sıkıntısının postoperatif birinci saatte gelişmesi ve postoperatif dönemde çekilen BT görüntülerinde pulmoner ödem bulgularının olmaması bizi bu tanılardan uzaklaştırmaktadır.

Amniyon sıvı embolisi nadir görülmekle birlikte mortalite oranı %86 gibi çok yüksek orandadır. Vakaların %90'ı doğum öncesi veya doğum sırasında görülmektedir. Klinik bulgular olarak dispne, takipne, siyanoz görülmektedir. Kardiyovasküler kollaps ve DIK gelişebilmektedir. Tanı genellikle postmortem olarak konulmaktadır. Hastamızın klinik tablo ve seyri amniyon sıvı embolisi ile uyumlu bulunmamıştır.⁷

Gebelik sırasında, lenfosit proliferasyon yanında azalma ve T4 sayısında azalma olmaktadır. Gebelikte oluşan diyafragmatik yükselme, atelek-

tazi ve aspirasyon riski, pnömoni riskinde artışa yol açmaktadır. *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* gebelerde en sık gözlenen pnömoni nedenleridir.^{7,8} *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* ile oluşan pnömonilerin radyolojik görünümü hava bronkogramı içeren lobar ya da multipl yama tarzı infiltratlar şeklindedir. Vakalarda klinik olarak hızlı bir düzelme olsada radyolojik olarak düzelme dört hafta kadar sürmektedir.⁹ *M. pneumoniae* ile gelişen pnömönide vakaların 1/4'ünde bilateral periferden hilusa uzanan simetrik tutulum vardır ve yine radyolojik düzelme çoğu olguda yaklaşık dört haftalık bir zamanda gerçekleşmektedir.¹⁰ Hastamızda ateş, öksürük, plöretik ağrı ya da atipik pnömönide gözlenen miyalji, ateş, kuru öksürük gözlenmemiştir. Ayrıca hastamızda postoperatif ikinci gün çekilen BT'de radyolojik olarak düzelme gözlenmiştir.

Gastrik içeriğin aspirasyonu sonucu gelişen kimyasal pnömoni ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir durumdur. Aspirasyonun miktarı ve içeriği semptomların şiddetini belirlemede, masif bir aspirasyon asfiksiye veya pnömöniiye yol açabilir.^{7,8} Hastamızın entübasyonunda sıkıntı yaşanmasına rağmen, indüksiyon esnasında aspirasyon olayı gözlenmemiştir. Profilaktik olarak antibiyotik tedavisine başlanmıştır fakat klinik ve radyolojik düzelme aspirasyon pnömonisinden farklı olarak hızlı olmuştur.

Risk grubundaki hastalarda PTE solunumsal problemlere yol açabilmektedir. PTE, peripartum dönemde maternal ölümlerin cerrahi dışı nedenlerinden en sık görüleni olup, anne yaşı 40'ı geçtiğinde bu risk daha fazla artmaktadır.¹¹ PTE vakalarının çoğunun nedeni venöz tromboemboli olup, %80-90 oranında alt ekstremitelerde derin ven trombuslarından kaynaklanmaktadır. Venöz trombus için belirtilen risk faktörleri venöz staz, hiperkoagülasyon ve damar endotelinin inflamasyondan oluşmakta ve Virchow üçlemesi olarak tanımlanmaktadır. Tüm bu bulgular gebelikte ilişkili fizyolojik süreçte de gözlenmektedir. Gebelikte koagülasyon faktörleri artmakta, fibrinolitik kapasite azalmaktadır.¹² Preeklampsi, hemoraji, sepsis, sezaryen ile doğum, multiparite, önceki trombo-

embolik olaylar, herediter veya kazanılmış trombofililer, venöz tromboemboli riskinde artışa yol açmaktadır.¹³

FV Leiden mutasyonu FV geninde nokta mutasyonuna bağlı olup, 506. sırada yer alan arjinin yerine glutamin gelmesiyle oluşur. Heterozigot taşıyıcılarında tromboz riski iki-yedi kat artarken, homozigot taşıyıcılarda risk 80 kat artmaktadır.⁵ Bizim olgumuzda heterozigot FV Leiden mutasyonu olması, sezaryen ile doğumun yapılması, postpartum dönemde PTE için risk faktörleri oluşturmaktaydı.

PTE vakalarının çoğu semptom vermeden gelişmektedir. Semptomatik olgularda, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ve hemoptizi gözlemlenmektedir. PTE vakalarının yaklaşık yarısında endişe hali, öksürük, solunum sistemi muayenesinde ral gözlemlenmektedir.¹² Klinik semptomlar, bulgular ve rutin laboratuvar testleri tanının konmasında düşük sensitiviteye ve spesifiteye sahiptir.¹⁴ EKG'de sinüs taşikardisi, nonspesifik ST-T değişiklikleri görülebilir. AKG'de hastaların en az %17'sinde normal PO₂ ve %5'inde oda havasında PO₂ 100 mmHg üzerinde bulunmuştur.¹⁵ PTE'de göğüs radyografisi tamamen normal olabileceği gibi atelektazi, hemidiyafragmada yükselme, pnömonik infiltrasyondan ayırt edilemeyen konsolidasyon ve plevral efüzyon gözlemlenir.¹⁶ D-dimer düzeyinin 500 ng/mL'nin üzerinde olması PTE açısından an-

lamlı kabul edilmektedir. İngiliz Toraks Derneği'nin değerlendirmelerine göre, her hasta D-Dimer analizi birlikte klinik olarak değerlendirilmelidir. Düşük orta risk taşıyanlara ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ya da BT pulmoner anjiyografi uygulanması önerilmektedir.¹⁷

Bizim hastamızda EKG'de sinüs taşikardisi mevcuttu. PA akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyondan ayırt edilemeyen konsolidasyon bulgusu mevcuttu. Postoperatif dönemde bakılan D-Dimer düzeyi yüksekti. Klinik olarak PTE riski taşınması nedeniyle BT çekilmesi uygun görüldü. Kontrast allerjisi olan hastada BT-anjiyo veya kontrastlı BT çekilememesi tanının konulmasını zorlaştırmıştır. Fakat D-Dimer seviyesinin yüksekliği, hastada postoperatif birinci saatte solunum sıkıntısının gelişmesi, klinik ve radyolojik olarak düzelmeyen hızlı gerçekleşmesi PTE tanısını güçlendirmiştir.

Sonuç olarak, pulmoner embolinin erken teşhisi mortalitenin önlenmesi bakımından oldukça önemlidir. Özellikle kalıtsal trombofili öyküsü olan ve sezaryen ile doğumun gerçekleştirildiği vakalarda postoperatif dönemde gelişebilecek hipoksemi durumlarında pulmoner embolinin de akla getirilmesi, gerekli tetkikler eşliğinde erken tanı konularak tedavinin yapılabilmesini sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Pabinger I, Grafenhofer H. Thrombosis during pregnancy: risk factors, diagnosis and treatment. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32 (5-6):322-4.
2. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Prim Care Update Ob Gyns* 1998;5(4):155-6.
3. Matthews S. Short communication: imaging pulmonary embolism in pregnancy: what is the most appropriate imaging protocol? *Br J Radiol* 2006;79(941):441-4.
4. Gerbasi FR, Bottoms S, Farag A, Mammen E. Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990;75 (3 Pt 1):385-9.
5. Nicolaes GA, Dahlbäck B. Activated protein C resistance (FV(Leiden)) and thrombosis: factor V mutations causing hypercoagulable states. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17 (1):37-61, vi.
6. Morgan GE, Michail MS, Murray MJ, Larson PC. Postanesthesia Care. In: Morgan GE, Larson CP, eds. *Clinical Anesthesiology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p.945-6.
7. Wilson MM, Hollingsworth H. Acute respiratory failure in pregnancy. In: Irwin RS, Rippe JM, eds. *Manuel of Intensive Care Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 503-8.
8. Mabie W, Sibai B. Hypertensive states of pregnancy. In: Pernoll ML, ed. *Current Obstetric & Gynecologic, Diagnosis & Treatment*. 1st ed. Connecticut: Appleton & Lange; 1997. p.429-33.
9. Bisno A, Dickinson G, Mc Kinsey D. Pneumonias caused by gram-positive bacteria. In: Fishman A, Elias J, Fishman J, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Companies; 1998. p.2199-211.
10. Weber D, Rutala W, Mayhall G. Nasocolonial respiratory tract infections and gram-negative pneumonia. In: Fishman A, Elias J, Fishman J, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds.

- Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 1998.p.2213-33.
11. Franks AL, Atrash HK, Lawson HW, Colberg KS. Obstetrical pulmonary embolism mortality, United States, 1970-85. *Am J Public Health* 1990;80(6):720-2.
 12. Phillips OP. Venous thromboembolism in the pregnant woman. *J Reprod Med* 2003;48(11 Suppl):921-9.
 13. Togli MR, Nolan TE. Venous thromboembolism during pregnancy: a current review of diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52(1):60-72.
 14. Arslantaş U, Yeter E. [Acute pulmonary embolism]. *Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2012;5(1):66-70.
 15. Menzoian JO, Williams LF. Is pulmonary angiography essential for the diagnosis of acute pulmonary embolism? *Am J Surg* 1979;137(4):543-8.
 16. Greenspan RH, Ravin CE, Polansky SM, McLoud TC. Accuracy of the chest radiograph in diagnosis of pulmonary embolism. *Invest Radiol* 1982;17(6):539-43.
 17. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58(6):470-83.