

Subklavyen ve Renal Arter Stenoza Saptanan Bir Olguda Düşük Protein C ve Protein S Aktivitesi

A CASE OF SUBCLAVIAN AND RENAL ARTERIES STENOSIS WITH LOW ACTIVITIES OF PROTEIN C AND PROTEIN S

Barış AKINCI¹, Serkan YENER¹, Özlem ARICAN², Fatih SAYGILI¹, İnci ALACACIOĞLU¹, Fatih DEMİRKAN³, Ömer KOZAN²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

ÖZET

Trombofili çoğunluğu venöz sistemde olan tromboza eğilim olarak tanımlanmaktadır. Doğal antikoagulanlar olan protein C ve S'nin kalıtsal veya edinsel eksiklikleri trombofilinin önemli nedenlerindedir. Son yıllarda aterosklerozlu vakalarda yapılan çalışmalar trombofili ile ateroskleroz patogenezi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Bu yazıda subklavyen ve renal arter stenoza saptanan bir olguda düşük protein C ve protein S aktivitesi bildirilmiş ve trombofili ile ateroskleroz arasındaki ilişki tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Trombofili, protein C, protein S, ateroskleroz

SUMMARY

Thrombophilia is defined as tendency to thrombosis commonly at the venous system. Inherited and acquired deficiencies of natural anticoagulants, protein C and protein S are important causes of thrombophilia. Recent studies including patients with atherosclerosis have shown the relationship between thrombophilia and atherosclerosis. In this paper, we report low activity of protein C and S in a patient with renal and subclavian arteries stenosis and we mention about the relationship between thrombophilia and atherosclerosis.

Key words: Thrombophilia, protein C, protein S, atherosclerosis

Barış AKINCI

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

İnciraltı, İZMİR

Tel: (232) 4123730

e-posta: baris.akinci@deu.edu.tr

Protein C ve protein S, K vitaminiine bağımlı doğal antikoagulanlardır. Protein S, protein C'yi kofaktör etki ile aktive eder, böylece pıhtılaşma faktörleri FVa ve FVIIIa'nın yıkımı sonucu antikoagulan etki oluşur (1). Protein C ve protein S'nin kalıtsal ya da edinsel eksiklikleri, sıklıkla venöz sistemde olmak üzere trombozlara neden olabilir. In vivo tromboz kontrol mekanizmasında ana yolak olan protein C yolağının yetersiz aktivasyonu arteriyel trombüs oluşumunda da rol oynamaktadır. Plak trombozu sonucunda gelişen arteriyel trombüs ve damar stenoza aterosklerotik lezyonların ağır klinik sonuçlarını oluşturmaktadır (2). Bu

nedenle son yıllarda yapılan klinik çalışmalar ile aterosklerotik lezyonların oluşumu, progresyonu ve komplike hale dönüşümünde trombofilinin rolü araştırılmaktadır. Bu yazıda subklavyen ve renal arter stenoza tanısı alan bir olguda saptanan düşük protein C ve protein S aktivitesi bildirilmiştir.

OLGU

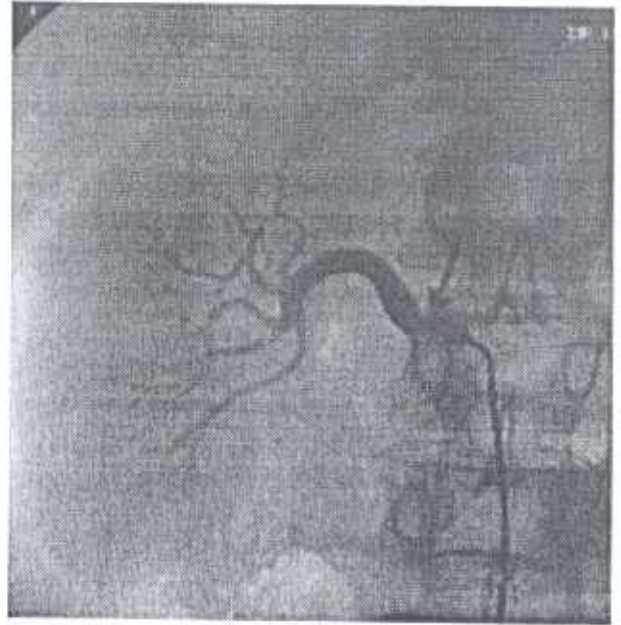
55 yaşında bayan hasta polikliniğe yüksek tansiyon ve boyun ağrısı nedeniyle başvurdu. Dört yıldır dirençli hipertansiyon nedeniyle değişik antihipertansif tedaviler kullanmaktaydı. İki yıl önce efor anjinası ne-

deniyle yapılan koroner anjiyografisi normal bulunmuştu. Ekstremité kladiyasyonu tariflemiyordu. Hastanın kan basıncı 150/90 mmHg ölçüldü. Fizik bakıda servikal üfürüm dışında özellik saptanmadı. Öyküsünde hipertansiyon ve sigara kullanımı dışında ek bir kardiyovasküler risk faktörü yoktu. Hasta postmenapozal dönemdeydi ve hormon replasman tedavisi kullanmıyordu. Özgeçmişinde venöz trombotik olay yoktu ve bu açıdan aile öyküsü bulunmamaktaydı. Hastanın yapılan biyokimyasal incelemelerinde; BUN:14,9 mg/dl, kreatinin:0,9 mg/dl, sodyum (Na):138 mmol/L, potasyum (K):4,3 mmol/L, serum lipidleri ve akut faz reaktanları normal sınırlarda saptandı. Tam kan sayımı ve idrar bakışı normaldi. Elektrokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi kriterleri mevcut idi. Ekokardiyografide sol ventrikülde konstantik hipertrofi ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptandı. Servikal oskultasyonda saptanan üfürüm nedeniyle yapılan servikal dopler ultrasonografi incelemesinde sağ subklavyen arter proksimalinde stenoz tespit edilmesi üzerine hastaya anjiyografi uygulandı. Sağ subklavyen arterde %80, sağ renal arterde %60-70 darlık saptandı (Resim 1a,b). Antiagregan ya da antikoagulan tedavi almadığı dönemde protein C aktivitesi %47 (N: %55-121), protein S aktivitesi %31 (N: %55-160) olarak saptandı. Hiperlipidemisi olmayan hastanın, lupus antikoagulanı ve antikardiolipin antikorları negatif, antitrombin-III, aktive protein C rezistansı ve serum homosistein düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Hastada Faktör V Leiden, protrombin G20210A ve MTRR C677T mutasyonu mevcut değildi. Hastanın 40 yaşından büyük olması, konstitüsyonel semptomlarının olmaması, ekstremité kladiyasyonu tariflememesi, serum akut faz reaktanlarının normal seviyelerde saptanması ve anjiyografik bulgular sonucunda vaskülitik bir süreç dışlanarak aterosklerotik darlık düşünüldü. Her iki darlığa ayrı seanslarda başarılı anjiyoplasti ve stent uygulandı (Resim 1c). İşlem sonrası hastanın yakınmaları düzeldi ve kan basıncı regülasyonu sağlandı. Anjiyoplasti işlemi sonrasında antiagregan tedavi amacıyla clopidogrel ve asetil salisilik asit (ASA) verildi. Bir yıl boyunca sorunsuz olarak izlenen ve ASA ile antiagregan tedaviye devam eden, antihipertansif tedavi ihtiyacı olmayan hastada

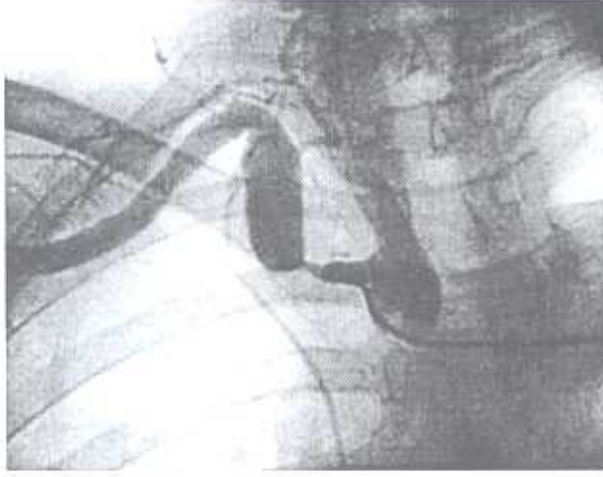
takip eden bir yıllık dönemde uyum problemleri gözlemlendi. Düzenli kontrollerini aksatan, antiagregan tedaviyi düzensiz olarak kullanan hasta hipertansif seyretmesi nedeniyle tekrar değerlendirildi. Yapılan dopler ultrasonografi'de sağ subklavyen arter'de mevcut stent patent olarak izlendi, ancak sağ renal arterde stenoz lehine ilımlı bulgular mevcuttu. Tuzsuz diyet, anjiotansin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ve amlodipin kombinasyonu ile kan basıncı regülasyonu sağlandı ve antiagregan tedavisi yeniden düzenlendi. Böbrek fonksiyon testleri normal olarak seyreden hasta halen ikili antihipertansif tedavi ile izlenmektedir.

TARTIŞMA

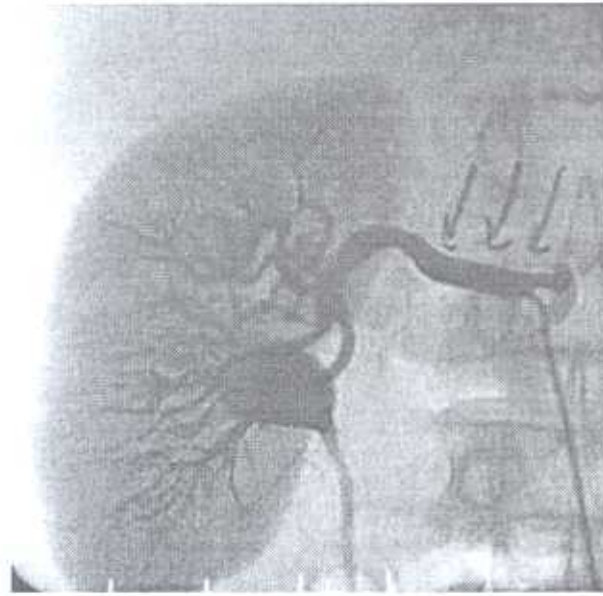
İleri yaş, sigara kullanımı, hiperlipidemi, diyabet ve aile öyküsü ateroskleroz için iyi bilinen risk faktörleridir (3). Son yıllarda kardiyovasküler hastalıklarda trombüsün önemi anlaşılmaya başlamıştır. Aterosklerotik plağın yırtılmasına organizmanın ilk yanıtı arteriyotrombüs oluşumudur. Yapılmış olan geniş katımlı çalışmalar ateroskleroz patogenezinde hemostatik faktörleri olası bir mekanizma olarak göstermektedir (4-9).



Resim 1a. Sağ renal arterde stenoz



Resim 1b. Sağ subklavyen arterde stenoz



Resim 1c. Sağ renal arter stenozuna başarılı anjioplasti ve stent uygulaması

Bu hipotezi araştırmak amacıyla Meade ve ark. prospektif kurgulu Northwick Park Kalp çalışmasını düzenlemişlerdir (4). Hastaların izleminde meydana gelen toplam 179 iskemik kalp hastalığı epizodu takip edilmiş ve yüksek plazma fibrinojen düzeylerinin iskemik olay riskini artırdığı gösterilmiştir. Aynı çalış-

mada yüksek faktör VII aktivitesi fatal olay sıklığı ile, genç erkeklerde ise düşük fibrinolitik aktivite iskemik kalp hastalığı gelişimi ile korele bulunmuştur (4,5). Bu konuda yapılmış daha büyük ölçekli bir epidemiyolojik çalışma olan 'The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)' çalışmasında ise plazma fibrinojen, faktör VIII ve von Willebrand faktör düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık varlığı arasında ve fibrinojen düzeyleri ile karotis intima kalınlığı arasında ilişki bulunmuştur (6). 'Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM)' çalışmasında plazma fibrinojen düzeyi yüksek aralıkta olan hastalar akut kardiyovasküler olay açısından 2,4 kat daha fazla risk taşımaktadırlar. Bu çalışmada multipl lojistik fonksiyon analizi sonucunda plazma fibrinojen düzeyleri bağımsız risk faktörü olarak ortaya konulmuştur. Yüksek fibrinojen düzeylerinin yanı sıra yüksek serum LDL konsantrasyonuna sahip bireylerde ise risk artımı 6,1 kata çıkmaktadır (7). 'Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction' (PRIME) çalışmasında bazal plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve fibrinojen düzeyleri miyokard infarktüsü, anjina pectoris ve periferik damar hastalığı olgularında yüksek saptanırken, inme olgularında bir fark saptanamamıştır (8).

Aterosklerotik hastalıkların klinik sonuçları dışında literatürde subklinik ateroskleroz ve hemostatik faktörlerin ilişkisini inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Subklinik ateroskleroz, sağlıklı populasyon olarak adlandırılan herhangi bir aterosklerotik hastalığa bağlı semptomu olmayan grupta yapılan herhangi bir inceleme sonucu ateroskleroz kanıtlarının gösterilmesi ile belirlenmektedir. Bu konudaki iki büyük çalışma kardiyovasküler sağlık (Cardiovascular Health Study) ve ARIC çalışmasıdır. Kardiyovasküler sağlık çalışmasında plazma fibrinojen düzeyleri karotis arter stenozu, internal karotis arter duvar kalınlığı ve ayak bileği- ön kol indeksi ile (9), ARIC çalışmasında da benzer şekilde fibrinojen düzeyleri karotis arter duvar kalınlığı ile ilişkili bulunmuştur (6).

Hastamızda bilinen risk faktörlerinden sigara kullanımı ve sekonder hipertansiyon mevcuttu. Hasta ekstremitelerde kladikasyonu tariflemiyordu ve sistemik bir vaskülit düşündürücü kilo kaybı, ateş, halsizlik gibi

bulgular yoktu. Bakılan akut faz reaktanları normaldi. Aterosklerotik darlık düşünülen hastanın hemostatik faktörler yönünden yapılan değerlendirmesinde protein C ve S aktivitesi düşük bulundu.

Protein C ve S eksiklikleri klasik olarak venöz sistemde trombozlara neden olmaktadır (1). Bununla birlikte literatürde ateroskleroz ile olası ilişkiyi destekleyen veriler de bulunmaktadır. Levy ve ark. 51 erken alt ekstremitte aterosklerozu bulunan genç erişkin hastada ateroskleroz ve trombofili yönünden yaptıkları değerlendirmede hastaların %90'ında anormallik saptamışlardır. Sekiz vakada protein C, dört vakada protein S eksikliği saptanan hastaların toplamına bakıldığında %30 vakada doğal antikoagulan eksikliği, %45'inde fibrinolizis defekti tespit edilmiştir. Veriler karşılaştırılmalı olarak değerlendirildiğinde protein C düzeyleri ile akut iskemi, vasküler girişim gereksinimi ve majör amputasyon oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (10). Wiesel ve ark.ın 105 protein S eksikliği olgu serisinde 14 arteriyel oklüzyon görülmüş ve bu vakaların yalnız 1/3'ünde ek risk faktörü saptanmıştır. Bu nedenle araştırmacılar protein S eksikliğinin özellikle genç hastalarda tek başına miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olay için önemli bir risk faktörünü olduğunu ileri sürmüşlerdir (11). Bir diğer çalışmada aktive protein C rezistansının karotis ve femoral arterlerdeki aterosklerotik oklüzyon varlığı ile lineer ilişkisi gösterilmiştir. (2). Benzer şekilde Cho ve ark. alt ekstremitte arteriyel dolaşım yetersizliği olan ve by pass cerrahi ile başarılı şekilde tedavi edilen 2 protein C eksikliği vakası bildirmişlerdir (12). Ayrıca literatürde yer alan bir başka çalışmada prematür ateroskleroz için iyi bilinen bir risk faktörü olan homosisteinin arteriyel ve venöz endotel hücrelerinde protein C aktivasyonunu azalttığını gösterilmiştir (13).

Protein C ve S eksiklikleri kalıtsal yada edinsel olabilir. Akut hastalıklar, postoperatif dönem gibi çeşitli klinik durumlar edinsel eksikliklere neden olabilmektedir (14). Kalıtsal eksiklik açısından değerlendirildiğinde hastamızda tromboembolik yada aterosklerotik hastalıklar yönünden aile öyküsü bulunmamaktadır. Ayrıca sebep olabilecek herhangi bir

edinsel sebep saptanamamıştır. Bu durumda testlerin antijen ölçümleri ile birlikte tekrarlanması faydalı olabilirdi ancak laboratuvar koşullarımız ve hastaya uygulanan anjioplasti işlemi sonrasında kullanılan antiagregan tedaviler nedeniyle bu testler yapılamamıştır. Hastanın izleminde sağ renal arterde restenoz görülmüştür. Bu durum hastanın izlem uyumsuzluğu ve yeniden sigara kullanımı ile ilişkili olabileceği gibi antiagregan tedavisini düzensiz kullanmasıyla da ilişkili olabilir.

Sonuç olarak günümüzde toplumsal bir sağlık problemi olarak değerlendirilen ateroskleroz, patogeneğinde bir çok faktörün rol oynadığı kompleks bir problemdir. Özellikle risk faktörleri bulunmayan hastalarda etyolojide trombofili göz önünde bulundurulmalı ve hastalar trombofili yönünden araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Atkins KA, Zehnder JL. Mesenteric artery thrombosis: A case report of combined protein S and protein C deficiency. *Am J Hematol* 1998; 58:246-247.
2. Kiechl S, Muigg A, Santer P et al. Poor response to activated protein C as a prominent risk predictor of advanced atherosclerosis and arterial disease. *Circulation* 1999; 99:614-619.
3. Maas R, Boger RH. Old and new cardiovascular risk factors: from unresolved issues to new opportunities. *Atheroscler Suppl* 2003;4:5-17.
4. Meade TW, Mellows S, Brozovic M et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet*, 1986; 2:533-537.
5. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y et al. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet*, 1993; 342:1076-1079.
6. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD et al. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*, 1997; 96: 1102-1108.
7. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb*, 1994; 14:54-59.

8. Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P et al. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction—the PRIME Study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Thromb Haemost*, 1998; 80:749-756.
9. Tracy RP, Bovill EG, Yanez D et al. Fibrinogen and factor VIII, but not factor VII, are associated with measures of subclinical cardiovascular disease in the elderly. Results from The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995; 15:1269-1279.
10. Levy PJ, Gonzalez MF, Hornung CA et al. A prospective evaluation of atherosclerotic risk factors and hypercoagulability in young adults with premature lower extremity atherosclerosis. *J Vasc Surg* 1996; 23:36-43.
11. Wiesel ML, Borg JY, Grunbaum L et al. Influence of protein S deficiency on the arterial thrombosis risk. *Presse Med* 1991; 8;20:1023-1027.
12. Cho YP, Lee DH, Jang HJ et al. Peripheral arterial insufficiency associated with protein C deficiency. *Br J Radiol* 2002; 75:843-846.
13. Lentz SR, Fernandez JA, Griffin JH et al. Impaired Anticoagulant Response to Infusion of Thrombin in Atherosclerotic Monkeys Associated With Acquired Defects in the Protein C System. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1744-1750.
14. Vig S, Chitolie A, Sleight S et al. Prevalence and risk of thrombophilia defects in vascular patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28:124-131.