

**PROTEİN C EKSİKLİĞİNE BAĞLI MEZENTER VEN TROMBOZU: DÖRT OLGU**

**Ercan GEDİK<sup>1</sup>, Sadullah GİRGİN<sup>1</sup>, Senem ŞENTÜRK<sup>2</sup>, İbrahim Halil TAÇYILDIZ<sup>1</sup>,  
Celalettin KELEŞ<sup>1</sup>**

**ÖZET**

**AMAÇ:** Akut mezenter iskemilerinin %5-15'ini mezenter ven trombozları oluşturur. Genellikle mezenter ven trombozu, hiperkoagülasyon bozuklukları ile ilişkilidir ve bir hiperkoagülasyon bozukluğu olan Protein C eksikliği, mezenter ven trombozu oluşumu için önemli bir risk faktörüdür. Bu çalışmada, protein C eksikliğine bağlı mezenter ven trombozu gelişen 4 olguyu inceledik.

**OLGULAR:** Olgularımızın ikisi bayan, ikisi ise erkek olup, ortak hastaneye başvuru şikayetleri karın ağrısı idi. Fizik muayenede 3 olguda akut batın bulguları bulunduğu için laparotomi yapıldı. Nekroze barsak segmentlerine rezeksiyon yapıldıktan sonra hastalara jejunojejunal anastomoz (olgu 1), uç jejunostomi (olgu 2) ve çift namlulu enterostomi (olgu 3) yapıldı. İntestinal nekroz bulgusu saptanmayan diğer olguda (olgu 4) mezenter ven trombozu tanısı, batın tomografisi ile konuldu. Bu olguya 5.000 Ü bolus ve 1.000 Ü/ saat olacak şekilde heparin infüzyonu 10 gün süre ile yapıldı. Olguların hiperkoagülabilite testleri yapıldığında protein C düzeyi sırası ile %42.20, %38.50, %35.40 ve %29.25 şeklinde düşük oldukları saptandı. Bütün hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin verildikten sonra warfarin tedavisine geçildi.

**SONUÇ:** Mezenter ven trombozu tanısı konulan hastalarda etiyolojik sebep mutlaka araştırılmalıdır. Protein C eksikliği mezenter ven trombozu gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür. İntestinal nekroz gelişen hastalarda laparotomi yapılmalı ancak intestinal nekroz bulgusu olmayan hastalarda ise nonoperatif tedavi uygulanabilir.

**Anahtar kelimeler:** Mezenter ven, tromboz, protein C eksikliği

**Mesenteric Venous Thrombosis Due to Protein C Deficiency: Report of Four Cases****SUMMARY**

**OBJECTIVE:** Mesenteric venous thrombosis is seen in 5-15% of acute mesenteric ischemia patients. Mesenteric venous thrombosis is generally related to hypercoagulation disorders and protein C deficiency, which is a hypercoagulation disorder and one of the important risk factors for mesenteric venous thrombosis development. In this study, we investigated 4 cases of mesenteric venous thrombosis related to protein C deficiency.

**CASES:** Cases included 2 male and 2 female patients and the main symptom was abdominal pain. The patients with physical examination findings of acute abdomen undergone emergency laparotomy. During operation, following resection of necrotic part of bowel; in Case 1, jejunojejunal anastomosis; in Case 2 end jejunostomy and in Case 3 double jejunocolic ostomy were performed. In one patient, mesenteric venous thrombosis was diagnosed by abdominal tomography without any finding of acute abdomen. This patient had 5000 U bolus and 10000 U/h heparin infusions for 10 days. Hypercoagulability tests' results for Protein C levels were as 42.20%, 38.50%, 35.40% and 29.25%, for Cases 1-4, respectively. All patients had low molecular heparin initially then continued with warfarin therapy.

**CONCLUSION:** Etiology of mesenteric venous thrombosis must be investigated in patients diagnosed with mesenteric venous thrombosis. Protein C deficiency is one of the important risk factors of mesenteric venous thrombosis development. Laparotomy is necessary in patients with intestinal necrosis whereas patients without intestinal necrosis might be followed with nonoperative treatment.

**Key words:** Mesenteric ven, thrombosis, protein C deficiency

Akut mezenter ven trombozu (MVT), bütün akut mezenter iskemilerinin %5-15'ini içeren ve yüksek mortalite oranları bulunan bir hastalıktır. Abdominal semptomların nonspesifik olmasından dolayı tanı konulmasında gecikme olabilir, MVT tanısı çoğunlukla laparotomi veya otopsi ile konulur<sup>1-4</sup>.

Genellikle MVT, hiperkoagülasyon bozuklukları ile ilişkilidir<sup>5</sup>, tüm tromboz olaylarının yaklaşık %40'ında kalıtsal trombofililer sorumlu tutulmaktadır<sup>6</sup>. Günümüzde, kalıtsal trombofililer olarak faktor V-Leiden mutasyonu, protrombin dimorfizmi, aktive protein C (APC) rezistansı ile antitrombin III, protein S ve protein C eksikliği

bilinmektedir<sup>7</sup>.

Karaciğerden sentezlenen ve K vitaminine bağımlı bir antikoagulan olan Protein C'nin eksikliği, MVT oluşumu için önemli bir risk faktörüdür<sup>8</sup>. Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde protein C eksikliğine bağlı MVT nedeniyle tedavi edilen dört hasta incelendi.

**OLGU 1**

Kırkaltı yaşında erkek hasta, 10 gün önce karın ağrısı şikayeti başlayan ve başka bir merkezde yedi gün önce laparoskopik appendektomi yapılan hastanın

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, DİYARBAKIR, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR, TÜRKİYE

karın ağrısı, bulantı-kusmasının devam etmesi ve son iki gün gaz-gaita çıkaramama şikayetleri nedeniyle kliniğimize sevk edildi. Hastanın öz ve soy geçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Fizik muayenede, batın tüm kadrarlarda hassasiyet ve rebound mevcut olup, barsak sesleri hipoaktif idi. Beyaz küre sayısı  $19.000/\text{mm}^3$  olan hastanın, batın ultrasonografisinde barsak ansları arasında hafif-orta düzeyde serbest sıvı ve barsak duvarlarında ödematöz kalınlaşma olduğu görüldü. Akut batın nedeniyle yapılan laparotomide, süperior mezenter ven trombozuna bağlı olarak treitz ligamanından 90 cm distalden başlayan 80 cm'lik nekroze ince barsak segmentine rezeksiyon ve uç-uca anastomoz yapıldı (Resim 1). Hiperkoagulabilite nedeni araştırıldığında, protein C düzeyinin %42.20 (71.80146.20) olduğu saptandı. Hastaya Nadroparin 0.6 cc günde iki defa uygulandı. Protein C düzeyi %44.35 olan hastaya postoperatif 9. gün warfarin tablet başlanarak taburcu edildi.



Resim 1: Nekroze jejunal barsak segmenti (Olgu 1)

## OLGU 2

Otuzsekiz yaşında bayan hasta, 15 gündür devam eden ancak son 2 gün şiddetlenen karın ağrısı ile başvurdu. Hikayesinde 5 yıl önce protein C eksikliğine bağlı olarak pulmoner emboli ve 3 yıl önce ise derin ven trombozu geçirdiği saptandı. Fizik muayenede batın tüm kadrarlarda yaygın hassasiyet ve rijidite mevcuttu. Beyaz küre sayısı  $22100/\text{mm}^3$ , albümin 2.5 g/dL, üre 79 mg/dL ve kreatinin 1.8 mg/dL idi. Protein C düzeyi %38.50 (71.80-146.20) idi. Batın ultrasonografisinde barsak ansları arasında orta düzeyde serbest sıvı mevcuttu. Yapılan laparotomide; treitz ligamanından 30 cm distalden başlayan 350 cm'lik ince barsak segmentinin nekroze olduğu ve ileoçekal valvden 50 cm proksimalin sağlam olduğu görüldü. Nekroze barsak segmenti rezeke edilerek, proksimal kısma uç jejunostomi ve distal kısma ise muköz fistül uygulandı.

Hastaya postoperatif dönemde Nadroparin 0.6 cc günde iki defa uygulandı. Kısa barsak sendromu

gelişen hastaya total parenteral nütrisyon ve destek tedavisi verildi. Postoperatif 62. gün jejenoleal anastomoz ve kolesistektomi yapıldı. Hastaya verilen destek tedavisine devam edildi. Protein C düzeyi %40.18 olan hastaya warfarin tedavisine geçilerek INR düzeyi 2-3 arasında olacak şekilde ayarlandı. Postoperatif 119. gün hasta taburcu edildi.

## OLGU 3

Otuziki yaşında erkek hasta, beş gündür devam eden karın ağrısı şikayetiyle başvurdu. Hastanın hikayesinde ek bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde, peritoneal irritasyon bulguları pozitif ve barsak sesleri alınmıyordu.

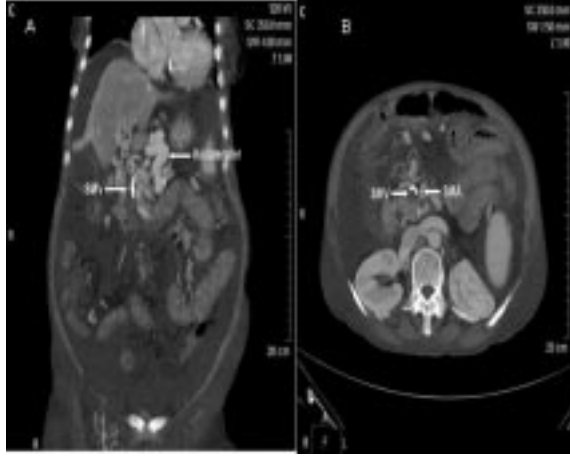
Beyaz küre sayısı  $18500/\text{mm}^3$ , üre 110 mg/dL ve kreatinin 2.2 mg/dL idi. Batın ultrasonografisinde barsak ansları arasında orta düzeyde serbest sıvı ve barsak duvarlarında ödematöz kalınlaşma olduğu görüldü. Akut batın düşünülerek yapılan laparotomide; treitz ligamanından 70 cm distalden başlayan ince barsak segmentleri ve sağ kolonun nekroze olduğu görüldü, bu barsak segmentleri rezeke edilerek, çifte namlulu enterostomi yapıldı. Hiperkoagulabilite nedeni araştırıldığında protein C düzeyinin %35.40 (71.80146.20) olduğu saptandı. Hastaya enoxaparine 0.6 cc günde iki defa uygulandı. Kısa barsak sendromu gelişen hastaya total parenteral nütrisyon ve destek tedavisi verildi. Postoperatif 25. gün hasta taburcu edildi. Yüz yirmi gün sonra jejunokolik anastomoz yapıldı. Protein C düzeyi %33.45 olan hastaya INR düzeyi 2-3 arasında olacak şekilde idame warfarin tedavisine geçilerek, taburcu edildi.

## OLGU 4

Altmışaltı yaşında bayan hasta, 25 gündür devam eden karın ağrısı ve şişkinlik şikayeti ile başvurdu. Altı ay önce kronik hepatit B'ye bağlı özofagus varis kanaması geçiren hastanın fizik muayenesinde, batın tüm kadrarlarda hassasiyet mevcuttu, barsak sesleri hipoaktif idi. Laboratuvar bulgularında ise beyaz küre sayısı  $9400/\text{mm}^3$ , serum AST 56 U/L, ALT 67 U/L, üre 88 mg/dL ve kreatinin 1.5 mg/dL idi. Ayakta direkt batın grafisinde ince barsaklara ait hava-sıvı seviyeleri olduğu görüldü. Batın ultrasonografisinde karaciğer parankimi heterojen ve kaba görünümde, splenomegali, orta düzeyde serbest mayi ve özellikle pelvik bölgeye yerleşimli barsak anslarının duvarının kalın ve ödemli olduğu tespit edildi. Multi dedektörlü batın tomografisinde süperior mezenterik ven ile proksimal dallarında yaygın trombüs izlendi, ileal düzeyde barsak duvarında iskemi lehine düşünülen kalınlaşma bulguları saptandı (Resim 2). Alt ekstremitelerin doppler USG incelenmesi normaldi. Protein C düzeyi %29.25 (71.80146.20) idi.

Hastaya intravenöz 5000 U heparin bolus

yapıldıktan sonra saatte 1000 U şeklinde idame tedaviye geçildi. Altı saat ara ile aPTT düzeyine bakılarak aPTT düzeyinin normalin 2.5-3 katı olacak şekilde ayarlandı. Tedavinin 10. gününde heparin tedavisi kesilerek, enoxaparine 0.6 cc günde iki defa uygulanması ile devam edildi. Hastaya tedavisinin 5. günü oral başlandı. Oral warfarin tedavisine geçildi ve bu dönemde hastada şiddetli lobar pnömoni gelişti. Pnömoniye bağlı kalp yetmezliği gelişen hasta takibinin 24. gününde kaybedildi.



**Resim 2:** Olgu 4'ün batın tomografisi görüntüleri  
A. Sagittal Plan B. Veritikal Plan  
SMV: Süperior mezenterik ven, SMA: Süperior mezenterik arter

## TARTIŞMA

MVT, nadir görülen mezenterik iskemi nedenidir. Mezenter ven tıkanıklığı nedeniyle intestinal nekroz yüzyıl kadar önce Eliot tarafından tanımlanmıştır<sup>3</sup>. Otopsi çalışmalarında MVT sıklığı %0.2-2 olarak belirtilmiştir<sup>4</sup>.

MVT'li hastalarda karın ağrısı en sık belirtilen şikayettir. Ağrı, nonspesifik başlar ve gittikçe şiddeti artarak belirgin bir hal alır. MVT'nin ilk dönemlerinde fizik muayenede rebound ve hassasiyet olmaksızın karın ağrısı bulunur ve genellikle narkotik analjeziklere cevap vermez<sup>9</sup>. Mathews ve ark.<sup>10</sup> MVT'li %50 hastada karın ağrısının medikal tedavi başlamadan önce 5-30 gün, %27 hastada ise bir aydan daha uzun süre devam ettiğini belirtmişlerdir. Bulantı, kusma ve ishal daha az sıklıkta bulunan semptomlardır. MVT'li hastalarda hematokriya ve hematemez görülebilmektedir, ancak iskemi ve nekroz geliştiğinde nadir görülen semptomlardır<sup>11</sup>. Karın ağrısı bulunan bir hastada daha önceden venöz tromboemboli hikayesi bulunan bir hastada MVT akla getirilmelidir. Hastalarımızın hepsinde karın ağrısı vardı. Üç hastamızda karın ağrısı ile beraber akut batın bulguları da mevcuttu. Diğer hastamızda ise nonspesifik karın ağrısı mevcuttu. Bir hastamızın hikayesinde daha önce geçirilmiş venöz tromboemboli bulunmaktaydı. Diğer üç hastamızda ise MVT, ilk tromboz atakları idi.

MVT'nin tanısı, öncelikle klinik olarak şüphelenme ve sonrasında yapılan radyolojik görüntüleme yöntemleri ile konulur. Direk karın grafisinde hava-sıvı seviyeleri ve dilate barsak ansları sık olarak saptanır<sup>9</sup>. Morasch ve ark.'nın<sup>12</sup> yaptığı çalışmada karın ağrısı ve ishal bulguları mevcut olan hastaların %90'ına BT yapılmış ve kontrastlı BT ile MVT tanısının başarı ile konulduğunu bildirmişlerdir. Dilate ve duvar kalınlığı artmış barsak ansları, santralinde trombus formasyonu olan genişlemiş mezenterik ven, mezenterik ven duvarında belirgin şekilde artmış dansite ve kalın mezenter içinde dilate olan kollateraller MVT'li hastalarda kontrastlı BT'nin spesifik bulgularıdır<sup>13,14</sup>. Doppler USG ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinin, MVT tanısında başarılı sonuçlar verdiği belirtilmiştir<sup>12</sup>. Bir hastamızda MVT tanısında multi dedektörlü BT kullanılmış, ayrıca multi dedektörlü BT hastanın tedavi sırasında takibinde başarılı sonuç vermiştir. Özellikle multi dedektörlü BT'lerin kullanıma girmesiyle MVT şüphesi olan hastalarda tanı konulma oranının daha artacağı kanaatindeyiz.

Protein C eksikliği kalıtsal ve akkiz olarak görülmektedir. Kalıtsal Protein C eksikliği heterozigot veya homozigot olup her iki şekilde otozomal dominant geçişlidir. Heterozigot protein C eksikliği 1/200-300 sıklıkta görülmektedir. Bununla beraber bu hastaların çok azında genç yaşlarda trombotik komplikasyonlar gelişir ve genellikle yaşamları boyunca asemptomatik kalırlar<sup>15,16</sup>. Homozigot protein C eksikliği ise 1/16.000-36.000 sıklıkta görülür ve bu hastaların klinik semptomları daha şiddetli olduğundan erken yaşlarda ölüm ile sonuçlanabilir. Akkiz protein C eksikliği karaciğer hastalıklarında, dissemine intravasküler koagülasyonda, L-asparaginaz veya kumadin tedavileri sonrasında, akut şiddetli bakteriyel ve viral infeksiyonlarda gelişebilir. İlk üç olgumuzda heterozigot, dördüncü olgumuzda ise kronik karaciğer hastalığına (karaciğer sirozu) bağlı olarak protein C eksikliği geliştiğini düşünmekteyiz.

İntestinal nekroz veya peritonit gelişen MVT'li hastalarda cerrahi tedavi zorunludur. Geçmişte intestinal nekroz gelişmiş hastalarda daha geniş bir rezeksiyon yapılması önerilirken, yapılan son çalışmalarda sadece nekroz gelişen barsak anslarının rezeksiyonu önerilmektedir<sup>17,18</sup>. Cerrahi sonrası bir sorunda geride kalan barsak anslarının canlılığını değerlendirmek için relaparominin gerekip gerekmediğidir? Ancak ameliyat sonrası takipte multi dedektör BT'nin kullanımı ile bu sorunun çözülebileceğini düşünmekteyiz.

Cerrahi sonrası antikoagülasyon tedavisinin, rekürrensleri ve buna bağlı gelişen mortalite oranlarını düşürdüğü rapor edilmiştir<sup>18,19</sup>. Noninvasiv görüntüleme yöntemleri kullanılarak tanı konulan MVT'li hastalarda başlangıç olarak konservatif tedavi (sıvielektrolit replasmanı, nazogastrik dekompresyon ve heparin tedavisi) yöntemi uygulanabilir<sup>20</sup>.

Trombolitik tedavi (periferik veya vasküler kateterizasyon yoluyla lokal olarak) veya mezenter ven trombektomisi literatürde az sayıda vaka sunumlarında rapor edilmiştir<sup>18-20</sup>. Protein C eksikliğinde, düşük molekül ağırlıklı heparinlerin kullanılması protein C düzeyi artırdığından dolayı uzun süreli kullanılması tavsiye edilmektedir<sup>21</sup>. Protein C eksikliği saptanan hastalarda hastalığın tekrarını önlemek için yaşam boyu antikoagülasyon tedavisi vermek gerekir<sup>22</sup>. Bu tedavi türleri sınırlı sayıdaki deneyimlere dayandığı için bunların tedavideki rolleri açık olmayıp, kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, önceden venöz tromboz atağı bulunan hastalarda, akut batın bulguları saptandığında MVT'den şüphelenilmelidir. MVT tanısı konulmuş hastalarda hiperkoagülabilitenin nedeni belirlenmeli, böylece bu hastaların yaşamlarının devamında venöz tromboz gelişiminin önlenmesi sağlanmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Zhang J, Duan ZQ, Song QB, Luo YW, Xin SJ, Zhang Q. Acute mesenteric venous thrombosis: A better outcome achieved through improved imaging techniques and a changed policy of clinical management. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:329-34.
2. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:16838.
3. Eliot JW. The operative relief of gangrene of the intestine due to occlusion of the mesenteric vessels. *Ann Surg* 1895;21:9-23.
4. Warren S, Eberhardt TP. Mesenteric venous thrombosis. *Surg Gynecol Obstet* 1935; 61: 102-20.
5. Katz R, Gillis S, Bar-Ziv J, Gimmon Z. Mesenteric thrombosis and factor V leiden. *Eur J Surg* 1999;165:167-8.
6. Bick RL. Hereditary and acquired thrombophilia. Part I. Preface. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:251-3.
7. Konstantinides S, Kasper W. Pulmonary embolism. In: Crawford MH, DiMarco JP, editors. *Cardiology*. 1st ed: London, Mosby, 2001: 5.18.1-10.
8. Schafer AI. Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice. *Lancet* 1994;344:1739-42.
9. Grendell JH, Ockner RK. Mesenteric venous thrombosis. *Gastroenterology* 1982;82:358-72.
10. Harward TR, Green D, Bergan JJ, Rizzo RJ, Yao JS. Mesenteric venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1989;9:328-33.
11. Roman RJ, Loeb PM. Massive colonic dilatation as initial presentation of mesenteric vein thrombosis. *Dig Dis Sci* 1987;32:323-6.
12. Morasch MD, Ebaugh JL, Chiou AC, Matsumura JS, Pearce WH, MD, Yao JST. Mesenteric venous thrombosis: A changing clinical entity. *J Vasc Surg* 2001;34:680-4.
13. Rosen A, Korobkin M, Silverman PM, Moore AV Jr, Dunnick NR. Mesenteric venous thrombosis: CT identification. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143:265-8.
14. Matos C, Gansbeck V, Zalzman M. Mesenteric venous thrombosis: early CT and US diagnosis and conservative management. *Gastrointest Radiol* 1986;

11:322-5.

15. Miletich J, Sherman I, Broze G Jr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987;317:991-6.
16. Bovill EG, Bauer KA, Dickerman JD, Callas P, West B. The clinical spectrum of heterozygous protein C deficiency in a large new England kindred. *Blood* 1989;73:712-7.
17. Boley SJ, Kaleya RN, Brandt LJ. Mesenteric venous thrombosis. *Surg Clin North Am* 1992;72:183-201.
18. Choudhary AM, Grayer D, Nelson A, Roberts I. Mesenteric venous thrombosis a diagnosis not to be missed! *J Clin Gastroenterol* 2000; 31:179-82.
19. Abdu R, Zakhour BJ, Dallis DJ. Mesenteric venous thrombosis-1911 to 1984. *Surgery* 1987;101:3838.
20. Chen MC, Brown MC, Willson RA, Nicholls S, Surawicz CM. Mesenteric venous thrombosis. Four cases and review of the literature. *Dig Dis* 1996;14:3829.
21. Monagle P, Andrew M, Halton J, Marlar R, Jardine L, Vegh P, Johnston M, Webber C, Massicotte MP. Homozygous protein C deficiency: description of a new mutation and successful treatment with low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1998;79:756-61.
22. Rhee RY, Gloviczki P. Mesenteric venous thrombosis. *Surg Clin North Am* 1997;77:327-38.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Yrd. Doç. Dr. Ercan GEDİK  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi  
Anabilim Dalı, DİYARBAKIR,

Telefon : 412 2488001  
E-Posta : egedik@dicle.edu.tr

Geliş Tarihi : 15.09.2008  
Kabul Tarihi : 21.10.2008