

## Nefrotik sendroma bağlı antitrombin III eksikliği olan çocuk olguda akut arteriyel tromboemboli tedavisi

*Acute arterial thromboembolic treatment in an infant patient with nephrotic syndrome and antithrombin III deficiency*

Ahmet Şaşmazel,<sup>1</sup> Ali Fedakar,<sup>1</sup> Ayşe Yıldırım,<sup>2</sup> Ayşe Baysal,<sup>3</sup> Mehmet Aksüt,<sup>1</sup> Kamil Boyacıoğlu,<sup>1</sup> Rahmi Zeybek<sup>1</sup>

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>1</sup>Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği,

<sup>2</sup>Pediyatrik Kardiyoloji Kliniği, <sup>3</sup>Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Nefrotik sendromda görülen koagülasyon bozuklukları arasında özellikle trombosit reaktivasyonunda artma ve idrarda protein kaybı nedeni ile karakterize antitrombin III (AT III) eksikliği, tromboemboli insidansını artırmaktadır. Çocuklarda nefrotik sendrom arteriyel tromboemboli ile nadiren ilişkilendirilse de, artmış morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Bu makalede, hastanemiz acil servisine sol alt ekstremitede cildin altında damarlarda ani gelişen morarma, ağrı ve hareket kaybı ile başvuran ve nefrotik sendroma bağlı AT III eksikliği tanısı konan 18 aylık erkek çocuk sunuldu. Klinik muayenede motor fonksiyon kaybı ve sol alt ekstremitede dokusunda nekrotik değişiklikleri saptandı. Hastaya akut arteriyel tromboemboli tanısı kondu. Tıbbi ve cerrahi tedaviler sonrasında ekstremitede amputasyona gerek olmaksızın, klinik seyrin düzelmesi sağlandı. Bu makalede, çocuklarda tromboemboliktomi sırasında intraarteriyel doku plazminojen aktivatörü uygulamaları, tedavinin dozu ve yan etkileri ve kıyaslanan diğer tedavi seçenekleri irdelendi.

**Anahtar sözcükler:** Antitrombin III eksikliği; arteriyel tıkaçıcı hastalık; nefrotik sendrom; tromboemboli.

Tromboz çocuklarda nadir görülen bir olaydır ve sistemik venöz tromboz insidansı 1.000.000'da 7 olarak bildirilmiştir.<sup>[1]</sup> Arteriyel trombus ise daha nadirdir.

Nefrotik sendrom proteinüri, hipotalbüminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir hastalıktır. Masif proteinüri ve şiddetli hipotalbüminemi tromboz riskini artıran faktörlerdir. Koagülasyon kaskatında görülen bozukluklar arasında; antitrombotik protein-

Antithrombin III (AT III) deficiency, a coagulation disorder in nephrotic syndrome, which is characterized by increased trombocyte reactivation and loss of urinary protein, particularly leads to increased incidence of thromboembolism. Although arterial thromboembolism is rarely associated with nephrotic syndrome in children, it is one of the leading causes of increased morbidity and mortality. In this article, we present an 18-month-old boy who was admitted to the Emergency Unit in our hospital with acute onset of purple veins under the skin and pain and lack of motion in the left lower limb and diagnosed with AT III deficiency secondary to nephrotic syndrome. The clinical examination revealed motor dysfunction and necrotic tissue changes in the left lower limb. Acute arterial thromboembolism was diagnosed. Clinical prognosis was improved following medical and surgical treatments without the need for amputation of the limb. In this report, the administration of intraarterial tissue plasminogen activator during surgical thromboembolictomy in children, dose and side effects of the therapy and other treatment of choices were discussed.

**Key words:** Antithrombin III deficiency; arterial occlusive disease; nephrotic syndrome; thromboemboli.

lerden olan antitrombin III'ün (AT III) üriner kaybı ve trombosit reaktivasyonuna bağlı hiperkoagülabilitede artış gösterilmiştir.<sup>[2,3]</sup> Albümin seviyelerinin düşmesi ile AT III seviyelerinin düşmesi arasında da pozitif bir ilişki bulunmuştur. Nefrotik sendromlu çocuklarda tromboemboli riski yaklaşık %4 olarak bildirilmiştir.<sup>[3]</sup> Hastaların %1.5'inde derin ven trombozu, %0.5'inde ciddi pulmoner emboli ve daha az oranda da renal ven

trombozu görülmüştür. Nefrotik sendromlu çocuklarda; serum albumin düzeyinin 2.0 gr/dl altına ve AT III seviyesinin normalin %75 altına düşmesi ile tromboembolik olay riski artmaktadır.<sup>[4,5]</sup> Nefrotik sendromlu hastalarda trombolitik tedavi, sıklıkla tromboembolik olay meydana geldiğinde verilir. Antitrombin III düzeyine bakılarak AT III takviyesi tedavi aşamalarında yapılabilir. Heparin infüzyonu da AT III seviyesi belli bir seviyeye ulaştığında başlanabilir. Akut tromboemboli tedavisinde cerrahi tromboembolektomi tercih edilen bir yöntemdir ancak çocuklarda embolektomi çok sınırlıdır.<sup>[5,6]</sup>

Doku plasminojen aktivatörü (tissue plasminogen activator, TPA) doğal serin proteazdır. Ürokinaz ile karşılaştırıldığında TPA'nın plasminojeni daha güçlü aktive ettiği bildirilmiştir. Çocuklarda TPA dozu, yapılan yayınlarda çok değişkenlik göstermektedir ve 0.05 ila 0.5 mg/kg/saat olarak veya 0.11 ila 0.15 mg/kg/saat bolus dozlar olarak bildirilmiştir.<sup>[2]</sup> Akut arteriyel tromboz çocuklarda nadir görüldüğünden randomize kontrollü çalışmalar tamamlanamamıştır.

Klinik motor fonksiyon kaybı ve ekstremitelerde nekrotik değişikliklerle başvuran olgu, cerrahi ve intra-arteriel TPA uygulaması ile başarılı bir şekilde tedavi edildi. Çocuklarda hem cerrahi hem de intra-arteriel TPA uygulaması oldukça nadir yapılmaktadır. Bu olgu çocuklarda arteriyel tromboembolik olaylarda gerekli tedavi seçeneklerinin tartışılması amacı ile sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Nefrotik sendrom tanısıyla izlenen ve steroid tedavisi uygulanan 18 aylık erkek çocuk, sol bacakta

oluşan renk değişikliği, ağrı ve hareket kısıtlılığı nedeni ile Acil servise getirildi. Sol bacağına yaklaşık beş saat önce başlayan morarmanın giderek arttığı, daha sonra bacağına hareket ettiremediği ve o bölgede bir sertleşme olduğu öğrenildi. Acil serviste değerlendirilen hastanın sol bacağına diz üstü bölgeye kadar belirgin renk değişikliği, soğukluk; ayak bileğinde ise sertleşme ve hareket kaybı vardı. Sol bacakta femoral arter nabızı da dahil olmak üzere popliteal ve distal bölgedeki tüm nabızlar el ile alınamamaktaydı. Ayrıca Doppler cihazı ile değerlendirme sonucunda da arteriyel akım örneği alınmadı. Sağ bacağındaki nabızlar elle kolaylıkla alınabilmekteydi. Hastanın öyküsünden daha önce nefrotik sendrom tanısı konulduğu ve bu nedenle altı aydır oral olarak prednol (2 mg/kg/gün) aldığı belirlendi. Daha önce bu bölgeye arteriyel veya venöz herhangi bir invaziv girişim yapılmadığı öğrenildi. Ameliyat öncesi AT III seviyesinin 22.3 mg/dL olması üzerine AT III tedavisi 500 Ü/gün intravenöz infüzyon olarak başlandı. Hastanın laboratuvar sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

Hastada akut tromboemboli düşünülerek cerrahi olarak embolektomi işlemine karar verildi ve genel anestezi altında femoral embolektomi ameliyatı uygulandı. Ana femoral artere arteriyotomi yapıldığında arter lümeninin tamamen tromboze olduğu gözlemlendi, bunun üzerine embolektomi yapıldı. Ameliyat sırasında 100 Ü/kg heparin bolus olarak başlandı ve hasta yoğun bakıma alındıktan sonra da 20 Ü/kg/saat idame infüzyonu ile devam edildi. Hastanın ilk embolektomi sonrası 24 saat içinde yapılan klinik değerlendirmesinde, aynı bacakta nabızların alınamaması nedeni ile embolektomi işlemi ikinci kez uygulandı.

**Tablo 1. Hastanın laboratuvar sonuçları**

	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası 4. gün	Ameliyat sonrası 15. gün
Proteinüri (<150 mg/day)	310	270	130
Trombosit (150.000-400.000/mm <sup>3</sup> )	778.000	881.000	534.000
Üre (3.60-20.0 mg/dl)	4	6	4
Kreatinin (0.2-0.8 mg/dl)	0.3	0.2	0.3
Albumin (3.8-5.4 g/dl)	0.9	1.9	2.4
Protrombin zamanı (saniye)	10.5	9.5	9.5
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (saniye)	20.5	20.0	21.0
International normalized ratio (%)	0.85	0.95	0.9
Fibrinojen (150-400 mg/dl)	622	455	375
Antitrombin III (%80-120)	22	48	51
Kolesterol (200 mg/dl)	630	426	232
Trigliserit (<150 mg/dl)	183	156	149
D-dimer (0-0.55 mg/l)	1.49	1.10	0.58
Protein C (70-140 U/dl)	130	140	125
Protein S (%58-112)	65	72	78
Faktör VII (%70-130)	86.7	93	96
Faktör VIII (%50-150)	140	139	127

Embolektomi sırasında intraarteriyel olarak Fogarty kateteri (Baxter Healthcare, Deerfield, IL, USA) yardımıyla distal femoral arter yatağına 10 dakika ara ile üç kez 0.1 mg/kg dozunda bolus tarzda TPA uygulandı. Yoğun bakıma alınan hastaya dört gün süre ile; ilomedin infüzyonu 0.05 µg/kg/saat, heparin infüzyonu 20 Ü/kg/saat idame dozunda ve beşinci günden itibaren enoxaparine geçilerek (düşük molekül ağırlıklı heparin) 1 mg/kg/doz 12 saate bir subkütan olarak uygulandı. Daha sonra AT III düzeyine bakılarak tedaviye devam edildi. Ayak bileğinde görülen renk değişikliği ve kontraktür tedavinin 36. saatinde geriledi, distal yatakta Doppler ile bifazik akım oluştu. Hastanın ayağındaki motor hareket kaybı devam etti. İskemik değişiklikler ayak bileğinin 4-5 cm üzerine ve diz altına doğru geriledi. Takip edilen günlerde ayak parmak uçlarında nekroz ve ciltte büller oluştu. Hasta, ciltte oluşan nekrotik değişiklikler nedeni ile plastik cerrahi kliniği tarafından ameliyata alındı ve nekrotik alanlar temizlenerek, doku greftlemesi yapıldı. Hastanın bir yıl sonra yapılan değerlendirmesinde; iskemik değişikliklerin kaybolduğu, sol bacak ve ayak hareketlerinin tamamen düzeldiği görüldü.

## TARTIŞMA

Nefrotik sendrom tanısıyla izlenen ve steroid tedavisi uygulanan 18 aylık erkek çocuk hastaya, yaklaşık yedi saatlik emboli sonrası cerrahi ve eş zamanlı olarak trombolitik tedavi uygulandı. Hasta taburcu edilirken ayak hareketleri yoktu ancak bir yıllık bir süreç sonunda fonksiyonlar tamamen düzeldi. Erişkinde çoğunlukla geri dönüşümsüz (irreversible) olan bu durumun çocukta geri dönebildiğini gözlemledik.

Çocukluk çağında tromboembolik olay sıklığı erişkinden daha az olmasına rağmen, mortalite ve morbiditesi yüksektir.<sup>[2,3,5,7]</sup> En sık etkilenen damarlar; bacaklardaki derin venler, inferior vena cava, mezenterik arter, hepatik venler ve orta serebral arterlerdir. İyatrojenik trombotik risk faktörlerin (diüretikler, dehidratasyon ve infeksiyonlar) ortadan kaldırılması gerekirken, genetik risk faktörlerin de araştırılması gereklidir.<sup>[2]</sup> Bizim olgumuzda, hastanın protein S, protein C, faktör V (Leiden) seviyeleri normal sınırlarda saptandı. Antitrombin III ve fibrinojen seviyelerinin düşük olması nedeni ile AT III yerine koyma tedavisi beş gün süre ile uygulandı. Hastanın AT III seviyeleri normale ulaştı ve tedavi sonlandırıldı.

Tedavi seçenekleri hastalığın etyolojisine, yaşa bağlı pıhtılaşma sistemindeki değişimlere ve teknik uygulamalardaki farklılıklara bağlı olarak değişmekle birlikte cerrahi tromboembolektomi, eklem kaybı tehdidinin bulunduğu durumlarda tercih edilmesi

gereken bir yöntemdir.<sup>[2,3]</sup> Çocuklarda sınırlı olan tromboembolektomi deneyimimize rağmen, bu olguda eklem kaybı olasılığı yüksek olduğu için bu cerrahi seçeneğini tercih ettik. Çocuklarda tromboz tedavisi seçenekleri arasında düşük molekül ağırlıklı heparin veya bir fibrinolitik ajan uygulaması (streptokinaz, ürokinaz veya TPA) yer alır. Çocuklarda ve erişkinlerde yüksek doz antitrombotik ilaç uygulamalarının kanama ve diğer komplikasyon risklerini artırdığı bildirilmiştir.<sup>[8]</sup>

Lokal tromboliz; trombolitik ilacın doğrudan trombüsün içine verilmesi ile tanımlanabilir. Kateter yolu ile tromboliz ilk defa 1970'lerde yayınlanmıştır ve bu yöntemle daha düşük trombolitik ilaç kullanımı ile sistemik uygulamalarda karşılaşılan komplikasyonların azaltılması hedeflenmiştir.<sup>[9]</sup>

Tromboembolik komplikasyonlar nefrotik sendromda sıklıkla bildirilmekle birlikte, arteriyel trombüs daha nadir görülmektedir. Arteriyel tromboemboli Hastalarının tedavileri konusunda yakın zamanda yapılmış yayınlar azdır.<sup>[5,10]</sup>

Antitrombin III eksikliği olan nefrotik sendromda heparinin tedavide başarısız olduğu bildirilmiştir.<sup>[11]</sup> Bunun nedeni olarak da heparinin AT III üzerinden antitrombotik aktivitesi gösterilmiştir. Ancak bu olgularda AT III'ün normal seviyelerde olması durumunda heparin etkili olabilmektedir.<sup>[3,6]</sup> Bu nedenle AT III seviyesinin hastamızda düşük olması nedeni ile embolektomi öncesinde AT III uygulamasına intravenöz olarak başlandı. Ameliyat sırasında da intraarteriyel TPA uygulanmasına karar verildi.

Sistemik intravenöz trombolizin intraarteriyel trombolizden daha az etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>[12-14]</sup> Sistemik verilen TPA tedavileri intraarteriyel TPA tedavilerine göre daha az etkili bulunmuştur. Berridge ve ark.nın<sup>[13]</sup> 1991'de yaptıkları çalışmada, 60 kritik alt ekstremite iskemisi olan hastada; intravenöz yolla verilen TPA'da mortalite %15 bulunurken, intraarteriyel yolla verilen TPA'da mortalite %5 bulunmuştur. Majör ve minör kanama komplikasyonu ise intraarteriyel verilen grupta %0 oranında iken, intravenöz grupta ise sırası ile %15 ve %20 bulunmuştur.<sup>[14]</sup>

Sistemik intravenöz tromboliz uygulamalarında, yüksek doz ile düşük doz uygulamaları arasında karşılaştırmalar yapılmış ve özellikle erişkin hastalarda değişik nedenlerle oluşan tromboembolik olaylar araştırılmıştır, sonuçta intravenöz uygulamaların daha fazla komplikasyona neden olduğuna dair çalışmalar yayınlanmıştır.<sup>[3,12-14]</sup> Bizim olgumuzda olduğu gibi çocuklarda intraarteriyel TPA uygulamalarının etkinliğini ve güvenilirliğini belirten rastgele kontrollü

çalışmalar olguların azlığı nedeni ile bulunmamaktadır.<sup>[13]</sup>

Nefrotik sendromlu ve sık tekrarlayan atakları olan bir çocuk hastada ise arteriyel bacak trombozunda dört gün süre ile sürekli intravenöz düşük doz TPA uygulanmış ve başarılı sonuç alınmıştır.<sup>[9]</sup> Biz de olgumuzda tekrar eden tromboembolik olay nedeni ile ikinci defa gerçekleştirilen tromboembolektomi sonrasında düşük doz TPA'yı intraarteriyel olarak kullanmaya karar verdik. Ameliyat sonrası birinci günde ise bunu sistemik intravenöz yolla verdik. Ameliyat sonrası dönemde, enoxaparin, aspirin oral tedavileri de iki ay süre devam ettirildi. Erken dönemde rekürens olmamasında, arteriyel yolla verilen TPA'nın etkili olduğu düşünüldü. Trombolitik tedavinin, arteriyel yataktaki embolektomi ile temizlenemeyen trombüsleri lize etmesi sayesinde rekürens riski azaltılmış olabilir. Bu konuda yapılan çalışmalarda yakın zamanda intraarteriyel trombolitik tedavilerin etkinliği gösterilmiştir.<sup>[12,13]</sup> Cerrahi teknik olarak, özellikle arteriyotomi yapılırken arterin longitudinal açılması ve tamir sırasında sütürlerin tek tek konulmasına dikkat edilmelidir. Longitudinal arteriyotomi ile daha geniş eksplorasyon elde edilir. Kapatılırken lümenin daralma ihtimali olursa yapaplasti ile kapatılabilir.

Yapılan çalışmalarda sadece profilaktik olarak anti-koagülasyonu membranöz glomerülonefrit nedeni ile nefrotik sendrom gelişmiş olan olgularda önerilmektedir. Diğer nefrotik sendroma yol açan etyolojilerde ise antitrombolitik tedaviler yüksek kanama riski nedeni ile yapılmamaktadır.<sup>[14]</sup>

Bu olgu sunumu ile tartıştığımız ve hastaya uygulanan tüm tedavi seçenekleri gözden geçirildiğinde klasik tedavilerin yanında intraarteriyel trombolitik tedavinin uygulanmasının hastanın ekstremitelerini kaybetmesini engellediği ve ayaktaki iskeminin düzelmesinde önemli rol oynadığını düşünmekteyiz. Çocuklarda doz konusunda değişik yayınlar bulunmakla birlikte düşük doz uygulamaların komplikasyon riskini azaltması nedeni ile tercih edilebileceği ancak hastanın kliniğinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerektiği görüşündeyiz.

#### **Çıkar çakışması beyanı**

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### **Finansman**

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

#### **KAYNAKLAR**

1. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83:1251-7.
2. Temple M, Williams S, John P, Chait P, Connolly B. Percutaneous treatment of pediatric thrombosis. *Eur J Radiol* 2005;53:14-21.
3. Zaffanello M, Franchini M. Thromboembolism in childhood nephrotic syndrome: a rare but serious complication. *Hematology* 2007;12:69-73.
4. Wasilewska A, Zoch-Zwierz WM, Tomaszewska B, Zelazowska B. Relationship of serum interleukin-7 concentration and the coagulation state in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2005;47:424-9.
5. Citak A, Emre S, Sâirin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000;14:138-42.
6. Nishimura M, Shimada J, Ito K, Kawachi H, Nishiyama K. Acute arterial thrombosis with antithrombin III deficiency in nephrotic syndrome: report of a case. *Surg Today* 2000;30:663-6.
7. Braithwaite BD, Buckenham TM, Galland RB, Heather BP, Earnshaw JJ. Prospective randomized trial of high-dose bolus versus low-dose tissue plasminogen activator infusion in the management of acute limb ischaemia. *Thrombolysis Study Group. Br J Surg* 1997;84:646-50.
8. Dotter CT, Rösch J, Seaman AJ. Selective clot lysis with low-dose streptokinase. *Radiology* 1974;111:31-7.
9. Celkan T, Apak H, Özkan A, Güven V, Erkan T, Çullu Çoğuğras F ve ark. Hastanede yatan çocuklarda saptanan tromboz etyolojisi. *Türk Pediatri Arşivi* 2004;39:65-70.
10. Kessel DO, Berridge DC, Robertson I. Infusion techniques for peripheral arterial thrombolysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000985.
11. Maurin N. Heparin resistance and antithrombin deficiency. *Med Klin (Munich)* 2009;104:441-9.
12. Ruud E, Holmstrøm H, Aagaens I, Hafsaahl G, Handeland M, Kyte A, et al. Successful thrombolysis by prolonged low-dose alteplase in catheter-directed infusion. *Acta Paediatr* 2003;92:973-6.
13. Berridge DC, Gregson RH, Hopkinson BR, Makin GS. Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator, intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis. *Br J Surg* 1991;78:988-95.
14. Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006;118:397-407.