

Kompleks Kalp Anomalisi ile Birlikte Protein C Eksikliği Bulunan Çocukta Aşamalı Tam Düzeltme Operasyonu

Dilek Suzan¹, Selim Aydın¹, Barış Kırat², İbrahim Halil Demir³, Ender Ödemiş³, Ersin Ereğ¹

¹Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi, İstanbul, Türkiye

²Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, İstanbul, Türkiye

³Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi, İstanbul, Türkiye

Dilek Suzan, Dr.
Selim Aydın, Yrd. Doç.
Barış Kırat, Öğr. Gör. Dr.
İbrahim Halil Demir, Doç. Dr.
Ender Ödemiş, Prof. Dr.
Ersin Ereğ, Prof. Dr.

İletişim:

Dilek Suzan
Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 212 4044278
E-Posta: dilek.suzan@acibadem.com.tr

Gönderilme Tarihi : 05 Kasım 2015
Revizyon Tarihi : 01 Nisan 2016
Kabul Tarihi : 02 Nisan 2016

ÖZET

Kalp cerrahisi uygulanacak, koagulopati tanısı olan hastalar, yüksek oranda kanama ve tromboz riski ile karşı karşıya kalabilirler. Bu çalışmada kompleks kalp anomalisi ile birlikte Protein C eksikliği tanısı bulunan ve 4 yaşında, aşamalı Rastelli operasyonu uyguladığımız hastamız sunulmaktadır. Protein C eksikliği tanısı, hastamız 1.5 yaşında iken modifiye-BT şant uygulanmasının ardından erken dönem şant trombozu oluşumu nedeniyle yapılan tetkikler sonucunda konulmuştu. Şant ameliyatı sonrasında 2.5 yıl antikoagülan ve antiagregan tedaviyle şanti açık olarak izlenmiş ve 4 yaşında başarılı Rastelli operasyonu uygulanmıştır. Olgumuzu paylaşmaktaki amacımız kalp cerrahisi sonrası tromboembolik olaylara yol açabilen predispozan faktörlerin önemine dikkat çekmektir.

Anahtar sözcükler: Protein C eksikliği, kardiyopulmoner bypass, tromboz, kompleks konjenital kalp anomalisi

STAGED TOTAL CORRECTION IN A CHILD WITH COMPLEX HEART ANOMALY ASSOCIATED WITH PROTEIN C DEFICIENCY

ABSTRACT

Patients with pre-existing coagulopathies who undergo cardiac surgery are at increased risk for bleeding and thrombosis. In this study we report a staged Rastelli operation in a 4 year old child with complex congenital cardiac anomaly associated with protein C deficiency which was diagnosed due to early shunt thrombosis after modified BT shunt operation, when the patient was 1.5 years old. During 2.5 years follow-up shunt was open under anticoagulant and antiaggregant treatment. When the patient was 4 years old, Rastelli operation was performed successfully. Our aim by sharing this case is to emphasize the importance of predisposing risk factors in patients with thromboembolic events after cardiac surgery.

Keywords: Protein C deficiency, cardiopulmonary bypass, thrombosis, complex congenital heart defects

Kalp cerrahisi sonrası akut tromboz, sık gözlenmemekle birlikte fatal seyredebilen bir komplikasyondur. Kalp cerrahisi sonrası akut tromboz riskini arttıran edinsel faktörlerin başında uzun kardiyopulmoner bypass (KPB) süresi, heparin, protamin ve kan ürünlerinin kullanımı gelmektedir. Kalıtsal faktörler olarak ise; antitrombin III eksikliği, protein C ve protein S eksikliği, antifosfolipid sendromu ve hiperhomosisteinemi sayılabilir (1).

Bu çalışmada, kompleks kalp anomalisi tanısı ile önce Modifiye Blalock-Taussig (MBT) şant ameliyatı yapılan, sonrasında şant trombozu gelişmesi üzerine protein C eksikliği tanısı alan hastanın, düzeltici tamir ameliyatı (Rastelli prosedürü) aşamasını da içeren klinik seyri ve tedavisi sunulmaktadır.

Olgu

Gelişme geriliği olan, L tipi büyük arterlerin transpozisyonu (L-TGA), subpulmonik ventriküler septal defekt (VSD) ve pulmoner stenoz (PS) tanılarıyla izlenen 1,5 yaşındaki hastaya, düşük kilolu olması (6 kg) ve satürasyon düşüklüğü (SaO₂) (%70) nedeniyle şant ameliyatı kararı alınmıştı. Ameliyat hazırlıkları sırasında, rutin biyokimya tetkiklerinde özellik tespit edilmemişti. Sağ posterolateral torakotomi yoluyla 5 mm politetrafloroetilen (PTFE) greft kullanılarak, sağ MBT şant ameliyatı uygulandı. Sorunsuz seyreden operasyon sonrasında SaO₂ değerleri %85'e kadar yükseldi ve postoperatif 4. saatte sorunsuz ekstübe oldu. Postoperatif birinci gün 5 mg/kg aspirin peroral (po) tedavisine başlandı. Postoperatif 3. gün SaO₂ değerlerinde düşme gözlenen hastanın kontrol transtorasik ekokardiyografi (TTE) incelemesinde şant akımında azalma tespit edilmesi üzerine, 75 U/kg intravenöz (iv) yükleme dozu uygulandı. Heparin infüzyonu 28 U/kg/saat idame dozu olarak, aPTT 60–85 sn olacak şekilde tedrici arttırılarak ayarlandı. Yaklaşık 6 saat süre ile heparin infüzyonuna yanıt alınamaması üzerine hasta, kateter laboratuvarına alındı. Şant lümeni içerisinde tıkaç trombus olduğu görülerek, önce balon dilatasyonu, arkasından stent uygulandı. Geçici olarak SaO₂ değeri yükselmesine rağmen, 1 gün sonraki TTE tetkikinde, yine yetersiz şant akımı saptanması üzerine hastaya reoperasyon planlandı. Ameliyatta, eski insizyon tekrar açılarak, şant eksize edildi ve yeni bir 5 mm PTFE greft kullanılarak tekrar sağ MBT şant yapıldı. Ameliyatı sorunsuz geçen hastaya ACT (*activated clotting time*) değerini 150–200 sn civarında tutacak şekilde heparin perfüzyonu (40–60 U/kg) verildi. İlk şant trombozu tespit edildiği sırada alınan kan örneklerinde pediatrik hematoloji konsültasyonu ile hastaya ayrıntılı koagülasyon testleri (protrombotik etkenlerden protein C, protein S, antitrombin III, antikardiolipin, lupus antikoagülan testleri) yapıldı. Protein C aktivite azalması (%40; referans aralığı: 64–128) saptanan hastaya, anti-faktör Xa takibi ile 1 mg/kg düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) (2x1) subkutan (sc) ve aspirin (5 mg/kg/gün) (po) tedavisi başlandı. Aile sorgulamasında; anne-baba arasında akrabalık olmadığı, pıhtılaşma bozukluğunu düşündürecek öykü bulunmadığı saptandı. Hastanın anne ve babasında da koagülasyon testleri ve protein C, protein S düzeyleri çalışıldı ve patoloji saptanmadı. Bu tedavi altında şant akımının açık olduğu gözlenen ve SaO₂ değerleri %80–85 civarında seyreden hasta, postoperatif 8. gün aynı tedavi ile sorunsuz taburcu edildi. Çocuk hematoloji bölümü tarafından anti-Faktör Xa düzeyi takibi ile medikal tedavisine devam edildi.

Tablo 1. Rastelli operasyonu öncesinde koagülasyon test sonuçları

Test	Sonuç	Referans Aralığı
INR	1,12	0,85-1,15
APTT	32	24-38 (sn)
Trombosit	298	142-424 (K/uL)
D-Dimer	0,15	0-0,5 (Mg F.E./ml)
Antitrombin III	35*	84,6-120,2 (%)
Protein C	51*	60-130 (%)
Protein S	98	60-130 (%)
Protein C aktivitesi	61	70-140 (%)

APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı;
INR: International normalized ratio.

Hasta 4 yaşına ve 15 kg vücut ağırlığına ulaştığında, Rastelli operasyonu ile düzeltici tamir kararı alındı. Preoperatif TTE incelemesinde, şantın fonksiyone olduğu ve pulmoner arter gelişiminin tam düzeltme ameliyatı için yeterli olduğu gözlemlendi.

Rutin preoperatif hazırlıklarına ek olarak, çocuk hematoloji bölümü ile konsülte edilerek koagülasyon testleri tekrar çalışıldı (Tablo 1). Hastaya operasyon öncesi verilmek üzere taze donmuş plazma (TDP) hazırlandı. Hastanın preoperatif tetkikleri sonucu; hemogram, biyokimya, tiroid ve lipid profilinde patoloji saptanmadı. Faktör V Leiden ve Protrombin 20210A gen mutasyonu saptanmadı.

Hastaya operasyon gecesi 10 ml/kg dozundan TDP verildi. Cerrahiye standart prosedürde devam edildi. Sistemik heparinizasyon (3 mg/kg; 300 ü/kg) sonrası ACT değerinin 400 sn altında gelmesi üzerine, hastaya tekrar 10 ml/kg TDP replasmanı ve ek doz heparin (1 mg/kg) yapıldı. Kontrolünde ACT 400 sn üzeri ölçülerek aortik ve bikaval kanülasyon ile KPB'a girildi. KPB süresince 20 dk aralıklı olarak ACT takibi yapıldı. KPB sürecinde ek doz heparin ihtiyacı olmadı. KPB sonlandırılmasında ve protamin ile heparinin nötralize edilmesi sırasında sorun yaşanmadı. Toplam kros klemp ve KPB zamanları, sırasıyla 77 ve 100 dk idi. Postoperatif 1. gün ekstübe edilen hasta 2. gününde servis takibine alındı. Erken mobilizasyon sağlanan hastanın, erken dönemde santral venöz kateteri de çekildi. Operasyon gecesinde, mediastinal drenajı iki saat üst üste 1 ml/kg'ın altına düştüğünde, ilk doz DMAH uygulandı ve asetil salisilik asit başlandı. Takiplerinde, 12 saatlik aralar ile DMAH (1 mg/kg/doz) sc ve asetil salisilik asit (5 mg/kg/gün) po devam edildi. Hastaya, postoperatif 8. gününde kontrol TTE yapılarak sorunsuz taburcu edildi. Kontrol TTE'sinde, VSD yamasında rezidü şant olmadığı, pulmoner

kondüitin fonksiyone olduğu saptandı. Postoperatif 6. ay kontrolünde NYHA klas I durumda olan hastanın aynı antikoagülasyon tedavisine devam edilmektedir.

Tartışma

Kalp cerrahisi sırasında prosedür gereği KPB ile ekstra kor-poreal dolaşım uygulanması, heparin ve protamin yanı sıra kan ürünü kullanım gerekliliği, erken tromboz riskini arttıran faktörlerin başında gelmektedir (1,2). Tromboz riski, antitrombin III eksikliği, protein C, protein S eksikliği, antifosfolipid sendromu ve hiperhomosisteinemi gibi kalıtsal predispozan faktörlerin olması halinde çok artmaktadır (2). Protein C, protein S eksikliği tanısı olan erişkin hastalarda kalp cerrahisi sonrası kardiyak trombus ve greft oklüzyonu bildirilmiş olup, pediatrik yaş grubunda bildirilmiş olgu sayısı çok azdır. Takipli hastalarda, yüksek risk öngörülen durumlarda (cerrahi, immobilite, gebelik) kısa süreli antikoagulan tedavi önerilmiş olup, derin ven trombozu veya pulmoner emboli gelişen hastalarda ömür boyu profilaksi uygulanması gerekmektedir (2,3). Preoperatif TDP uygulanmasının teorik olarak plazma protein C, protein S düzeyini arttırarak fayda sağlaması beklenmektedir. Protrombin kompleks konsantresi ve rekombinant insan aktive protein C (rAPC) konsantresi tedavileri de dirençli durumlarda kullanılabilir (2,3).

Çocuklarda, kardiyak patolojiye eşlik eden trombofilik mutasyon varlığı oranı yaklaşık %44 olarak bildirilmiştir (3). Simsic ve arkadaşları (4), sistemik-pulmoner arter şant yapılan, Faktör V Leiden mutasyonu tanısı olan yenidoğan

hastada tekrarlayan tromboz atakları bildirmişlerdir. Saileela ve arkadaşları (5), Fontan tamiri yaptıkları FV Leiden mutasyonu tanısı olan vaka sunumunda, preoperatif heparin infüzyonu başlanan hastalarında aPTT takibi ile postoperatif 2 gün boyunca heparin infüzyonu uyguladıklarını bildirmişler; servis takibinde, düşük molekül ağırlıklı heparin ve sonrasında oral warfarin ile hastaları taburcu ettiklerini paylaşmışlardır. Sonuç olarak, Faktör V Leiden mutasyon incelemesinin tek ventrikül tamiri yapılacak hastalarda değerlendirilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır.

Pediyatrik vasküler tromboemboli gelişimi multifaktöriyel olup, en sık etken venöz-arteryel kateter olarak gösterilmiştir. Özellikle modifiye BT şant ameliyatı sonrası erken tromboza sık rastlansa da, grefte bağlı etkenler yanında, pulmoner arter yapısı ve artmış pulmoner basınç, polisitemi, cerrahi teknik, hipovolemi gibi sebepler de öne çıkmaktadır (6).

Bu olgu bize, erken veya tekrarlayan tromboz komplikasyonu gelişen hastalarda, koagülasyon bozukluğuna yol açabilecek sebepleri ayrıntılı olarak araştırmak gerekliliğini hatırlatmaktadır. Trombofili tanısı olan hastalarda ise, uygun antikoagülasyon tedbirleri uygulayarak başarılı cerrahi sonuçlar alınabilir. Olgumuzu paylaşmaktaki amacımız, kalp cerrahisi sonrası tromboembolik olaylara yol açan predispozan faktörlerin tanımlanmasının önemini vurgulamak yanında, komplikasyonlarının önlenbilmesine yönelik tedbirlere dikkat çekebilmek ve bu tür hastaların gelecekteki yaklaşımlarına ışık tutabilmektir.

Kaynaklar

1. Ranucci M, Ballotta A, Frigiola A, Boncilli A, Brozzi S, Costa E, Mehta RH. Pre-operative homocysteine levels and morbidity and mortality following cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009;30:995–1004. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp015>
2. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008;112:19–27. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-077909>
3. Marlar RA, Mastovich S. Hereditary protein C deficiency: a review of the genetics, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990;1:319–30.
4. Simsic JM, Uber WE, Lazarchick J, Bradley SM. Systemic-to-pulmonary artery shunt thrombosis in a neonate with factor V Leiden mutation. *Ann Thorac Surg* 2002;74:2179–81.
5. Saileela R, Shanthi C, Agarwal R, Subramanyan R, Cherian K. Factor V Leiden mutation: An added risk in single ventricle palliation. *Ann Pediatr Cardiol* 2012;5:205–6. <https://doi.org/10.4103/0974-2069.99630>
6. Alioglu B, Avci Z, Tokel K, Atac FB, Ozbek N. Thrombosis in children with cardiac pathology: analysis of acquired and inherited risk factors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:294–304. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e3282fe73b1>