

Yenidoğanlarda Tromboz ve Tedavisi

NEONATAL THROMBOSIS AND TREATMENT: REVIEW

Dr. A. Emin KÜREKÇİ,^a Dr. A. Avni ATAY,^a Dr. S. Ümit SARICI^b

^aPediyatrik Hematoloji BD, ^bNeonatoloji BD, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, ANKARA

Özet

Yenidoğanlarda tromboembolik olaylar çocuklar ve erişkinlerdeki trombozlardan çok farklı özelliklere sahiptir. Umbilikal kateter kullanımı, konjenital kalp hastalıkları, polisitemi, böbrek hastalıkları, dehidrasyon, sepsis, nekrotizan enterokolit, perinatal asfiksi ve respiratuar distres sendromu gibi faktörler trombus oluşumuna neden olabilmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki destekleyici tedaviler ile hastaların yaşam sürelerinin uzaması erken ve geç dönem komplikasyonların görülme sıklığını da arttırmıştır. Bu nedenle, yenidoğanlarda tromboz ve tedavisi için yenidoğanlarda uygun tedavi ve monitorizasyon protokollerinin planlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, tromboz, tedavi

Abstract

Neonatal thromboembolic events have unique characteristics that differ from those seen in children and adults. Factors such as umbilical catheters, congenital heart disease, polycythemia, renal diseases, dehydration, septicemia, necrotizing enterocolitis, perinatal asphyxia, and respiratory distress syndrome may lead to trombus formation. The improvement of survival in newborn intensive care units due to supportive measures resulted with an increase in early and long-term complications of these tertiary care precautions. Therefore, planning of protocols for optimal therapy and monitorization of newborns with thromboembolic disease is essential.

Key Words: Newborn, thrombosis, therapeutics

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:545-554

Pediyatrik hasta grubunda tromboz ile ilgili bilgiler 1980 yılından önce yalnızca olgu sunumları ile kısıtlı iken, günümüzde tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve elde edilen bilgiler bu yaş grubu hastalarda da tromboembolik olayların (TO) daha iyi tanınmasına ve tedavi edilmesine neden olmuştur. Çocukluk yaş grubu içerisinde yenidoğanlar normal erişkin değerlerinden çok daha uzun protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)'na sahip olmalarına rağmen tromboza yatkın olarak değerlendirilmektedir. Gerçekten de tromboembolik komplikasyonlar yaşamın ilk iki dekadı süresince görülenlerden daha çok yenidoğan döneminde saptanmaktadır. Yenidoğanların tromboza neden bu kadar yatkın oldukları tam olarak bilinmemekle beraber doğumda sahip

oldukları yüksek hematokrit ve buna bağlı hiper-viskozite, koagülasyon ve retiküloendotelial sistemlerinin tam olarak gelişmemiş olması bu komplikasyonu hazırlayan en önemli nedenler olarak kabul edilmektedir (Tablo 1).

Semptomatik neonatal trombozun görülme sıklığının santral sinir sistemindekiler de dahil olmak üzere 10.000 canlı doğumda 0.51 olduğu bildirilmiştir.¹ Günümüzde tanı ve tedavi olanaklarındaki gelişmeler ve yenidoğana uygulanan çok çeşitli girişimler nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bu oran yılda 2.4/1.000'e kadar yükselebilmektedir.² Yenidoğanda oluşan TO'nun yarısını venöz, diğer yarısını ise arteriyel sistemdeki olaylar oluşturmaktadır. Bu olayların hemen hemen %90'ı arteriyel veya venöz girişim araçları nedeni ile meydana gelmektedir. Kalp hastalıkları, konjenital nefrotik sendrom ve neonatal hemolitik üremik sendrom gibi renal hastalıklar, perinatal asfiksi, dehidrasyon ve enfeksiyon gibi TO'ya katkıda bulunan risk faktörleri Tablo 2'de gösterilmektedir.³

Geliş Tarihi/Received: 05.04.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 21.06.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. A. Emin KÜREKÇİ
GATA, Pediyatrik Hematoloji BD,
06018, Etlik, ANKARA
ekurekci@gata.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26

545

Tablo 1. Yenidoğanda koagülasyonun düzenlenmesi.

Komponent	Yenidoğan fonksiyonları	Koagülasyona etkisi
Retiküloendotelial sistem	Fonksiyonel olarak hiposplenik	İlerleyen dönemde aktivasyona sebep olan, aktive koagülasyon ürünlerinin gecikmiş klerensi
Doğal koagülasyon inhibitörleri	↓ AT III ↓ Protein C ↓ Protein S ↓ Plazminojen	Aktive koagülasyon proteinlerinin inhibisyon kapasitesinde azalma Trombüs oluşumunu başlatabilir Farmakolojik fibrinolyze cevapta azalma
Fibrinoliz	↓ t-PA, normal plazminojen aktivatör inhibitörü, daha düşük plazmin oluşum oranları	Hasta infantlarda doğal fibrinolizde azalma
Endotelial hücreler	Büyük bir bölümü bilinmiyor	Bilinmiyor
Trombosit üretimi ve koagülasyon proteinlerinin sentezi	Tüketim sırasında üretimdeki destekleyici artış kapasitesinde azalma	Kanamaya yol açan trombosit ve koagülasyon faktörlerinin erken azalması

Bazı genetik protrombotik risk faktörlerinin (antitrombin, protein C, protein S eksiklikleri, aktif protein C direnci (faktör V G1691A mutasyonu var veya yok iken), protrombin gen G20210A mutasyonu, disfibrinojenemi, faktör VIII yüksekliği, hiperhomosisteinemi ve lipoprotein (a) yüksekliği gibi) varlığı arteriyel ve venöz TO gelişme riskini arttırmaktadır. Tromboembolik olay yaşayan yenidoğanların %20'sinde altta yatan genetik bir risk faktörü bulunduğu bildirilmiştir.⁴

Çocukluk çağında tromboz esas olarak venöz tromboembolizm veya tromboembolik iskemik serebrovasküler olaylar olarak görülür. Erişkinlerde bu olayların herbiri yılda 1-3/1.000 oranında görülürler. Ancak bu oran çocuk hastalar için aynı değildir. Erişkinlerin yaklaşık %40'ı tromboembolik bir olay ile karşılaşabilirken çocukların yalnızca <%5'lik bir kısmı bu olaylardan etkilenmektedir.⁵ Burada altta yatan sebep prokoagülan ve antikoagülan faktörler ile fibrinolitik sistemin yenidoğan ve diğer çocuklarda erişkinlerden farklı olmasıdır. Örnek olarak yenidoğanlarda K vitamini bağlı koagülasyon faktörleri (II, VII, IX, X), faktör XII, prekallikrein ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojen düzeyleri plazmada erişkinlerdekini ancak %50'si oranında bulunmaktadır. Bu düzeyler yaşamın 6. ayına doğru erişkin düzeylerine ulaşmaktadır. Bununla birlikte, protein C ve S düzeyleri de yenidoğan döneminde oldukça düşük-

Tablo 2. Yenidoğanlarda tromboembolizm için akkiz risk faktörleri.*

Perinatal hastalıklar	Asfiksi Diyabetik anneden yenidoğanlar Polisitemi Neonatal enfeksiyonlar
Tıbbi girişimler	Göbek kateterleri (arteriyel ve venöz) Santral venöz kateterler Operasyonlar Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu
Akut hastalıklar	Sepsis Kalp hastalıkları Nekrotizan enterokolit Respiratuar distress sendromu Dehidrasyon Renal hastalıklar Heparin ile oluşan trombositopeni
Kronik hastalıklar	Metabolik hastalıklar Kalp malformasyonları

* Kaynak No: 3

tür. Ancak total protein S antijen düzeyleri düşük olmasına rağmen, yenidoğanlarda göreceli yüksek bir protein S aktivitesi bulunduğundan, TO'lar azaltılabilmektedir. Ayrıca yenidoğanların trombin oluşturma kapasitesi erişkinlerin %50'si iken, ADP, kolajen ve ristosetin gibi agonistlere trombosit agregasyon yanıtları da yaşamın ilk 10 gününden sonra erişkin düzeylerine yaklaşma özelliğini göstermektedir.⁶

Tüm bu özellikler ve fibrinolitik sistemdeki farklılıklar yenidoğanı vasküler olaylardan korumaya yöneliktir. Ancak, maternal trombofili, herediter ve akkiz protrombotik risk faktörlerinin birden fazlasının bulunması yenidoğanlarda TO gelişimine neden olabilmektedir.

Yenidoğanlarda trombus oluşumu başlıca renal venler, vena cava, serebral venöz sistemde ve peripartum tromboembolik inmeler şeklinde görülmektedir (Tablo 3).

Tromboembolik olayın semptomları meydana geldiği yere göre değişkenlik gösterir. Derin ven trombozu (DVT)'nin klinik semptomları olayın meydana geldiği ekstremitede, baş, boyun veya göğüste ödem ve siyanoz, renal ven trombozunun ise abdominal kitle, trombositopeni ve hematüridir. Kateterle ilişkili DVT'li olgularda başlıca klinik semptomlar kateterden kan alamama, tıkanıklık, şişlik ve ağrı, tekrarlayan sepsis, kalp muayenesinde daha önce duyulmayan üfürüm, şilotoraks, superior vena kava sendromu ve pulmoner embolizmdir. Solunum yetmezliği, dispne ve taşipne ise pulmoner embolizmin bulgularından olabilir.

Arteriyel sistemde oluşan trombozlardan ekstremitelerde gelişenlerde soğuk ve soluk bir ekstremitte ile birlikte nabızın zayıf alınışı veya alınamayışı, periferik perfüzyon bozukluğu veya cilt ısısında azalma, merkezi sinir sisteminde gelişenlerde ise nöbetler, hemiparezi ve koma başlıca bulguları oluşturmaktadır.

Yenidoğan trombozları yukarıda belirtildiği şekilde arteriyel ve venöz tromboz olarak incele-

nebileceği gibi, bir alt grup olarak kateter ile ilişkili veya ilişkili olmayan tromboz şeklinde de ele alınabilir.

A. Venöz Tromboz

1. Katetere bağlı venöz TO

Yenidoğanlarda semptomatik venöz TO uluslararası kayıt verilerine göre yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde 2.4/100.000 oranında tromboz ile karşılaşıldığı ve bunların hemen tamamının santral venöz kateterlere bağlı olduğu bildirilmiştir.² Bu kateterler, damar duvarına hasar vererek, kan akımını kesintiye uğratarak, damar endoteline zarar veren antibiyotik, parenteral beslenme solüsyonları gibi maddelerin infüzyonuna bağlı olarak veya kateterin yapıldığı maddenin trombojenik olmasından kaynaklanan nedenler ile tromboza sebep olmaktadır.⁷⁻⁹ Klinik çalışmalar umbilikal ven kateterlerinde TO'nun görülme oranının %13 olduğunu, otopsi çalışmalarında ise bu oranın %20-65'lere yükseldiğini göstermektedir.¹⁰ Broviac tipi santral venöz kateter uygulamalarında ise 42 yenidoğanın dahil edildiği bir çalışmada 6 olguda (%14) tromboz geliştiği ekokardiyografik izleme gösterilmiştir.¹¹

İnme ve pulmoner embolilere ait yaşamı tehdit eden tromboembolik komplikasyonların sıklığı bilinmemektedir. Burada altta yatan neden yenidoğanların bu zaman dilimi içerisinde zaten solunum ve santral sinir sistemini ilgilendiren olaylarla sıkça karşılaşmaları ve ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerinin bu hastalarda uygulanabilirliğinin kısıtlı olmasıdır.

Venöz TO'nun uzun dönem komplikasyonları ciltte belirgin kollateral dolaşım, şilotoraks, şiloperikardiyum ve hipertansiyondur.¹² Bunun yanı sıra posttrombotik sendrom (PTS) da beklenen komplikasyonlar arasındadır.¹³ Postflebitik sendrom olarak da anılan bu sendrom, tromboembolik olay yaşayan erişkinlerin yaklaşık %20'sinde trombozdan yaklaşık 10 yıl kadar sonra görülür. En çarpıcı bulguları kronik ödem, cilt renginde değişme, yara yeri iyileşmesinde bozulma, ağrı ve

Tablo 3. Yenidoğanlarda semptomatik tromboembolizmin görüldüğü yerler.*

Venöz yerleşim	Arteriyel yerleşim
Renal venler	İskemik inme
Portal ven	Renal arter
Hepatik ven	Aorta
Mezenterik ven	İntrakardiyak tromboz
Vena cava	Ekstremitte arterleri
Serebral venler	
İntrakardiyak tromboz	
Pulmoner venler	

* Kaynak No: 3

ekstremitelerde hareketlerinde kısıtlılıktır. Yenidoğanlar fibrinolitik sistemdeki yetersizlikleri nedeni ile bu ve benzeri pek çok komplikasyon riski taşımaktadırlar. Bu noktada önemli bir gözlem saptanmış klinik bir trombotik olayı olmayan yenidoğanların ilerideki yaşamlarında kronik venöz obstrüksiyon ve PTS bulguları göstermeleridir.

2. Renal ven trombozu

Yenidoğanlarda görülen kateter ile ilişkili olmayan TO'nun en sık sebebidir ve yenidoğanlardaki venöz TO %10'unu oluşturur. Literatürde değerlendirilebilen 275 renal ven trombozlu çocuğun %79'unun yenidoğan olduğu, bunların yaklaşık %55'ini ilk bir hafta içerisindeki yenidoğanların oluşturduğu dikkati çekmektedir.¹⁴ Böbrek kan akımındaki azalma ile birlikte hipervisköz, hiperromolar ve kogülasyona meyil yaratan yenidoğan problemleri sonucunda meydana gelir. Bunlar sepsis, dehidrasyon, asidoz, hipotansiyon, konjenital kalp hastalıkları, hiperinsülinizm, asfiksi ve polisitemidir. Klinik bulguları batında kitle, hematuri, proteinuri, trombositopeni ve böbrek fonksiyonlarında bozulmadır. Olguların %24'ünde bilateral gözükme vardır. Olay bazen inferior vena cava'ya kadar uzanabilir. Böyle olgularda klinik bulgulara alt ekstremitelerde ödem ve ısı değişiklikleri ve siyanoz eklenir. Çocukluk çağı Trombofili Çalışma Grubu'nun (Almanya) verileri yenidoğan renal trombozları için en önemli protrombotik risk faktörlerinin faktör V G1691A (Odds Ratio (OR), 9.4) ve lipoprotein (a) (OR, 7.6) düzeyindeki yükseklik olduğunu göstermektedir.¹⁵

3. Portal ven trombozu

Yenidoğan portal ven trombozu (PVT)'nin görülme sıklığı bilinmemektedir. Umblikal ven kateterizasyonuna bağlı PVT oranının %1-43 arasında olduğu bildirilmektedir.¹⁶ Tanı ultrasonografik inceleme ile konur. Portal vende subakut olarak kavernoöz transformasyon, splenomegali ve portal akımın tersine dönüşü PVT tanısını koydurur. BT ve MRG'nin, ultrasonografik incelemeye üstünlüğü yoktur. Umblikal kateter ile ilişkili PVT'nin en önemli klinik sonucu yıllar sonra karaciğer hastalığı bulunmaksızın oluşan splenomegali,

portal ven akımının tersine dönüşü ve gastrik ve özofageal varisler ile karakterize portal hipertansiyondur.¹⁷

4. Serebral venöz tromboz

Yenidoğan döneminde serebral venlerde veya venöz sinuslarda giderek artan oranlarda bildirilmektedir. Kullanılan görüntüleme tekniklerindeki duyarlılık ve klinisyenlerin bu konudaki bilgilerindeki artış hastalığın tanınmasını daha kolay hale getirmiştir. Klinik bulguların başlıcaları nöbet, letarji ve/veya titreme, papilödem ve palpebral ekimozdur. Daha büyük çocuklarda görülen fokal nörolojik bulgular yenidoğanlarda pek görülmez. Yenidoğanlarda görülme sıklığı bilinmemektedir. Ancak, yenidoğanların da dahil edildiği tüm çocukluk çağı serebral venöz trombozu görülme oranı 0.67/100.000'dir.¹⁸ Serebral venöz trombozlu 31 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada olgulardan 19 (%61)'unun yenidoğan olduğu bildirilmiştir.¹⁹ Bununla birlikte, yayınlanan olgu sunumu şeklindeki raporlar da yenidoğan döneminde serebral venöz TO giderek daha çok saptandığına işaret etmektedir. Ülkemizde yapılan yenidoğan trombozları ile ilgili çalışma sonuçları, altta yatan en önemli konjenital protrombotik riskin, faktör V G1691A mutasyonu olduğunu göstermektedir.^{20,21} Erkek yenidoğanlarda kızlara göre daha sık rastlanmaktadır.²²

B. Arteriyel Tromboz

Arteriyel trombozlar yenidoğanlardaki trombotik olayların yaklaşık yarısını oluşturur. Oluşma nedeni genellikle umblikal arter veya periferik arter kateterlerinin yerleştirilmesidir. Klinik bulgulara göre değerlendirildiğinde, umblikal arter ile ilişkili TO oranı %1-3 iken, ultrasona dayalı çalışmalarda %14-35, anjiyografik çalışmalarda ise %64'e kadar yükselebilmektedir.^{17,23} Klinik bulgular arteriyel TO'nun yerleştiği bölge, trombüsün büyüklüğü ve kollateral arteriyel dolaşımın var olup olmamasına göre değişkenlik gösterir. Kateter disfonksiyonu gibi bir bulgu verebildiği gibi, ekstremiteleri tehdit eden iskemiler ile de kendini gösterebilir. Umblikal arter kateterizasyonu ile ilişkili spesifik komplikasyonlar mezenter arter

oklüzyonuna bağlı nekrotizan enterokolit, renal arter oklüzyonuna bağlı hipertansiyonla birlikte böbrek yetmezliği ve ekstremitte iskemileridir. Mortalite multiorgan iskemik disfonksiyondan kaynaklanır.

Yenidoğanlarda önemli bir sorun da arteriyel iskemik infarktlar (Aİİ)'dir. Aİİ klasik olarak 24 saatten daha uzun süren nörolojik bozukluk ve beyin tomografisi veya MRG'de infarktın varlığı ile tanınırlar. Arteriyel embolik infarktlar genelde embolik veya yerel trombüs oluşumuna bağlı olarak gelişmektedir. Perinatal dönemde gelişen iskemik infarktların görülme oranı 100.000 canlı doğumda 20'dir.²⁴ Tüm çocukluk çağı göz önüne alındığında, Aİİ'nin altta yatan en önemli sebebi, kompleks doğumsal kalp hastalıklarıdır. Bunu menenjit ve konjenital protrombotik hastalıklar izlemektedir.

Çocuklardaki Aİİ'nin yaklaşık %25'i yenidoğanlarda görülür. Yenidoğan Aİİ klinik bulgular olarak daha büyük çocuklardan farklılık gösterir. En önemli bulgu fokal nörolojik bozukluk bulunmaksızın saptanan inatçı akut nöbetlerdir. Başlangıçta bu bebekler fokal ensefalit veya migren gibi değerlendirilirler. Ancak izleyen aylar veya yıllar içerisinde fokal nörolojik bozukluklar belirginleşir ve BT ile MRG'de prenatal veya perinatal vasküler etkilenme gösterilebilir. Literatürde tanımlanan konjenital hemiplejilerin bu vazooklüziv infarktlar sonucunda oluşmuş olması büyük olasılıktır. Maternal (primiparlık, acil sezaryan, infertilite (OR, 7.5), erken membran rüptürü (OR, 3.8), preeklampsi (OR, 5.3), koryoamniyonit (OR, 3.4), oligohidramniyos) ve infanta ait özellikler (fetal kalp hızı ve kordon anormallikleri) ve bu özelliklerin bir kaçının bir arada bulunması Aİİ'nin görülme sıklığını arttırmaktadır.²⁴ Sıklıkla homozigot protein C eksikliğinde görülen purpura fulminans ise kapiller ve venüllerdeki yaygın tromboz ve bunu izleyen perivasküler hemoraji nedeni ile gelişen klinik tabloyu tanımlamaktadır. Cilt lezyonları saatler içerisinde gelişen küçük ekimotik alanlardır ve bu lezyonlar süratle mor-siyah renk alarak bülleşir ve nekroz-gangren tabloya hakim olur.

Erişkinler ve büyük çocuklar için altın standart olan anjiyografi yenidoğanlarda nadiren kullanılır.

Tercih edilen yöntem Doppler ultrasonografidir. Ancak, BT ve MRG kullanılan çok önemli diğer tanı yöntemleridir.

Tanı

TO sonucunda oluşan hastalıkların tanısında Doppler ultrasonografi, anjiyografili veya anjiyografisiz MRG ve BT başlıca yöntemlerdir. Tromboembolizmi yaratan risk faktörleri açısından yapılması gereken tarama testleri Tablo 4'te verilmektedir.

Tedavi

Yenidoğanlarda antitrombotik tedavi değişik fizyoloji ve antikoagülanların metabolizmalarındaki farklılıklar, tedavi ile kanama gelişme olasılığı hakkındaki yetersiz bilgi, tedavi edilmemiş trombozların uzun dönem sonuçlarının bilinmemesi gibi faktörler nedeni ile oldukça zordur. Çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi büyük kanama, pulmoner embolizm ve tromboembolik inme (yenidoğanlarda patent foramen ovale nedeni ile) gibi risklerin bulunduğu akılda tutulmalıdır. Çocuklarda antitrombotik tedavi özellikleri literatürde geniş olarak gözden geçirilmiştir.²⁵

Tedavide 2 amaç hedeflenmiştir:

- 1 Trombusun eritilmesi (Ürokinaz veya tPA ile sistemik trombolitik tedavi)
2. Trombusun büyümesinin engellenmesi ve korunma (antitrombotik tedavi)

Tablo 4. Protrombotik risk faktörleri için tarama testleri.*

Serolojik testler	Moleküler testler
Aktive protein C direnci	Faktör V G1691A
Protein C aktivitesi	Protrombin G20210A
Serbest protein S antijen	MTHFR C677T
Antitrombin aktivitesi	Diğer protrombotik polimorfizmler
Fibrinojen	
Plazminojen	
Faktör VIII, IX ve faktör XII düzeyleri	
Lipoprotein (a)	
Açlık homosistein düzeyi	
Antifosfolipid/antikardiyolipin düzeyi	

* Kaynak No: 3

- Heparin
- Düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH)
- Oral antikoagülan (OAK) kullanımı
- Antiagregan ilaç kullanımı

1. Sistemik Trombolitik Tedavi

Trombolitik ajanlar endojen plazminojeni plazmine dönüştürerek trombusun eritilmesini sağlarlar. Doğumda plazminojenin plazma düzeyi erişkinlerin yarısı (21 mg/dL) kadardır. Bu nedenle yenidoğanlarda plazmin oluşumu yavaş ve streptokinaz (SK), urokinaz (UK) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA)'nın trombolitik etkisi azdır. Plazma desteğinin verilmesi her 3 ajanın da etkinliğini artırır. Tedavide en önemli kontrendikasyonlar, kanama hikayesinin varlığı, lokal kanama riski, 10 gün öncesine kadar geçirilmiş genel cerrahi operasyonu, 3 hafta öncesine

kadar geçirilmiş beyin cerrahi operasyonu, hipertansiyon, iskemik infarktlar (peripartal asfiksi) ve ağır trombositopeninin varlığıdır. Trombolitik tedavi sürecinde dikkat edilmesi gereken konular şunlardır:

- Tedavi süresince İM tedavi uygulamayınız
- Banyo, fizyoterapi gibi hasta manipulasyonları yapmayınız
- Kumadin veya aspirin, persantin gibi antiplatelet ajanları tedavi esnasında kullanmayınız
- İdrar kateterizasyonu, rektal vücut ısı ölçümü veya arteriyel ponksiyonlar yapmayınız
- Kan örneklerini yüzeysel bir venden veya yerleştirilmiş kateterden alınız. Kan örneği almak zor ise trombolitik tedavi başlamadan önce kateter yerleştiriniz.

Tablo 5. Pediatrik hastalarda trombolitik tedavi.*

Tedavi	Santral venöz yol tek lümen	Santral venöz yol çift lümen	Subkutan port	Yükleme dozu	İdame dozu	Takip
tPA lokal uygulama <10 kg	0.5 mg yolu doldurmak için gerekli miktarda %0.9 NaCl ile sulandırılır	Her bir lümen için 0.5 mg yolu doldurmak için gerekli miktarda %0.9 NaCl ile sulandırılır önce bir lümeneye uygulanır	0.5 mg 3 mL % 0.9 NaCl ile sulandırılır			
>10 kg	1.0 mg 1.0 mL % 0.9 NaCl ile sulandırılır. Maksimum 2 mL= 2 mg olacak şekilde yolu doldurmak için gerekli miktar kullanılır	1.0 mg/mL Maksimum 2 mL= 2 mg olacak şekilde yolu doldurmak için gerekli miktar kullanılır önce bir lümeneye uygulanır	2.0 mg 3 mL %0.9 NaCl ile sulandırılır			
Sistemik trombolitik tedavi UK				4.400 U/kg	4.400 U/kg/saat 6-12 saat	Fibrinojen, TCT, PT, aPTT
SK				2.000 U/kg	2.000 U/kg/saat 6-12 saat	Fibrinojen, TCT, PT, aPTT
tPA				Yok	0.1-0.6 mg/kg/saat 6 saat	Fibrinojen, TCT, PT, aPTT

tPA: Doku plazminojen aktivatörü, UK: Urokinaz, SK: Streptokinaz, TCT: Trombin pıhtılaşma zamanı, PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

* Kaynak No: 25



Şekil 1. Trombolitik tedavi şeması.

6. Kriyopresipitatu hazır bulundurunuz

7. Arteriyel trombuslarda önce tPA'yı tercih ediniz.

8. Ürokinaz infüzyonu esnasında 20 U/kg/saat hızında heparin infüzyonuna devam ediniz. Hasta heparin almıyor ise, bolus dozu uygulamaksızın heparin infüzyonuna başlayınız.

9. Ürokinaz infüzyonununun 6. saatinde radyografik olarak yeniden değerlendiriniz. Yanıt yok

ise plazminojen seviyesini ölçünüz. Düşük ise 8 saatte 1 taze donmuş plazma 20 cc/kg İV veriniz.

Trombolitik ajanların çocuk hastalarda kullanımı ile ilgili özellikler Tablo 5'te, UK ile trombolitik tedavi şeması ise Şekil 1'de gösterilmiştir.

Fibrin spesifik olması ve yenidoğan plazmasında in vitro pıhtı erimesinde iyileşme meydana getirmesi nedeni ile günümüzde tPA diğer

trombolitik ajanlara tercih edilmektedir. Çocukluk yaş grubunda trombolitik tedavi komplikasyonu olarak kanama olguların %20'sinde meydana gelebilmektedir. Yenidoğanlarda hayatı en çok tehdit eden komplikasyon intrakranial kanamadır ve görülme oranının matür yenidoğanlarda %1.2 ve prematürlerde ise %13.8 olduğu bildirilmektedir.²⁶ Bu nedenle, yenidoğanlarda trombolitik tedavi yalnızca yaşamı, organı veya ekstremiteleri tehdit eden tromboembolitik olaylarda kullanılmalıdır. Trombolitik tedavinin hemen öncesinde bütün yenidoğanlarda koagülasyon testleri ve beyin kanaması olup olmadığını anlamak için kranial ultrasonografik inceleme mutlaka yapılmalıdır.

2. Antitrombotik Tedavi

a. Standart heparin

Klasik heparinin yenidoğanlarda kullanımı daha büyük çocuklar ve erişkinlere göre oldukça farklıdır. Yenidoğanlarda daha büyük bir hacim içerisinde dağıldığından klerensi hızlıdır ve bu nedenle de aPTT'yi uzatabilmek için daha yüksek dozlarda kullanılmalıdır. Yenidoğanlarda aPPT değerleri erişkinlere göre zaten yüksektir. Bu nedenle heparin tedavisi alan yenidoğanlarda görülen

aPTT değerleri erişkinler ve büyük çocuklarla kıyaslandığında göreceli olarak daha az bir uzamaya neden olacaktır. Çocuklar için kullanılan hedef aPTT'nin yenidoğanlar için en uygun aralık olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak yine de Tablo 6'daki heparinizasyon şeması yenidoğanlarda da kullanılmaktadır.

Heparin uygulaması kanama riskini de beraberinde getirmektedir. Tedavi olarak heparin infüzyonunun durdurulması yeterli etkiyi sağlayacaktır. Ancak hızlı bir etki isteniyor ise heparin etkilerinin ortadan kaldırılması için protamin sülfat kullanılmalıdır. Protamin kullanımı ile ilgili özellikler Tablo 7'de verilmiştir.

b. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)

Düşük molekül ağırlıklı heparin hem primer profilaksi hem de TO'nun tedavisinde günümüzde çok tercih edilen bir antikoagülan olmuştur. En önemli avantajları, monitorizasyon sıklığının az olması (damar yolu problemlerinde çok önemli), diğer ilaçlar ve gıdalar ile etkileşiminin olmaması, heparinin neden olduğu trombositopeni için daha az risk taşıması ve standart heparine göre daha az sıklıkla osteoporozu neden olmasıdır. İki aylıktan bü-

Tablo 6. Pediatrik hastalarda sistemik heparin uygulama protokolü.*

Evre	Tanımlama	aPTT	Bolus U/kg	Süre, dk.	Değişiklik oranı %	aPTT tekrarı
I	Yükleme dozu		75 IV 10 dk.			
II	Başlangıç idame dozu infant<1 yıl çocuk>1 yıl		28/saat 20/saat			
III	Ayarlama	<50 50-59 60-85 86-95 96-120 >120	50 0 0 0 0 0	0 0 0 0 30 60	+%10 +%10 0 -%10 -%10 -%15	4 saat 4 saat Sonraki gün 4 saat 4 saat 4 saat
IV	Heparin yükleme dozundan 4 saat sonra ve infüzyon oranındaki her değişiklikten sonra aPTT kontrolü için kan al					
V	aPTT değerleri terapötik aralıkta olduğunda günlük CBC ve aPTT ölçümü					

* Kaynak No: 25

yük çocuklarda Enoxaparin (Clexane) 1.0 mg/kg dozunda SC olarak 12 saatte bir uygulanır (tedavi dozu). İki aydan küçük çocuklarda ise bu doz 1.5 mg/kg'dır. Terapötik anti-FXa düzeyi 0.5-1.0 U/mL'dir. Profilaksi amacı ile yine monitorize edilerek 2 aylıktan küçüklerde 0.75 mg/kg/doz, 2 aylıktan büyüklerde ise 0.5 mg/kg/doz 12 saatte bir uygu-

Tablo 7. Heparin tedavisi etkilerinin döndürülmesi.*

Heparin	Protamin dozu
Son dozdan sonraki süre, dk.	
<30	1.0 mg/100 U heparin alımı
30-60	0.5-0.75 mg/100 U heparin alımı
60-120	0.375-0.5 mg/100 U heparin alımı
>120	0.25-0.375 mg/100 U heparin alımı
Maksimum doz	50 mg
İnfüzyon hızı	10 mg/mL, solüsyonun infüzyonu 5 mg/dk. hızını aşmamalı

* Kaynak No: 25

Tablo 8. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin çocuklarda kullanılan dozları.*

İlaç	Tedaviye başlangıç dozu	Profilaktik başlangıç dozu
Reviparin		
Vücut ağırlığına bağlı doz U/kg/12 saat		
<5 kg	150	50
>5 kg	100	30
Enoxaparin		
Yaşa bağımlı doz mg/kg/12 saat		
<2 ay	1.5	0.75
>2 ay	1.0	0.5
Dalteparin		
Tüm yaşlar için pediatrik doz U/kg/24 saat	129 ± 43	92 ± 52
Tinzaparin		
Yaşa bağımlı doz U/kg		
0-2 ay	275	
2-12 ay	250	
1-5 yaş	240	
5-10 yaş	200	
10-16 yaş	275	

* Kaynak No: 25

Tablo 9. Çocuk hastalarda Enoxaparin/reviparin monitorizasyonu için nomogram*

Anti-faktör Xa düzeyi	Sonraki dozu toplam mı?	Doz değişikliği?	Anti-FXa düzeyine tekrar bakalım mı?
<0.35 U/mL	Hayır	%25 arttır	Sonraki dozdan 4 saat sonra
0.35-0.49 U/mL	Hayır	%10 arttır	Sonraki dozdan 4 saat sonra
0.5-1.0 U/mL	Hayır	Hayır	Sonraki gün, sonra haftada 1, daha sonra ayda 1
1.1-1.5 U/mL	Hayır	%20 azalt	Sonraki dozdan önce
1.6-2.0 U/mL	3 saat toplam	%30 azalt	Sonraki dozdan önce, daha sonra sonraki dozdan 4 saat sonra
>2.0 U/mL	Anti-Xa 0.5 U/mL olana kadar toplam	%40 azalt	Sonraki dozdan önce ve <0.5 U/mL değilse 12 saatte bir tekrarla

* Kaynak No: 25

lanır. Profilakside hedeflenen anti-FXa düzeyi enoxaparin için 0.2-0.4 U/mL'dir. Tedavi amacı ile reviparin seçilecek ise, 2 aylıktan büyük çocuklarda 100 U/kg dozunda SC olarak 12 saatte bir, 2 aylıktan küçüklerde ise 150 U/kg dozunda uygulanır. Terapötik anti-FXa düzeyi reviparin için 0.5-1.0 U/mL'dir. Reviparin için profilaktik doz 5 kg'dan büyük çocuklarda 30 U/kg, 5 kg'dan küçük infantlarda ise 50 U/kg'dır. Profilaktik anti-FXa düzeyi 0.2 U/mL'dir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulananından 4 saat sonra anti-Xa düzeyi ölçülür. Bu ölçümlere göre DMAH uygulama esasları Tablo 8'de, monitorizasyon özellikleri de Tablo 9'da gösterilmektedir. Altı aydan uzun süren DMAH kullanımlarında 6 ayda bir kemik mineral dansitesi bakılmalıdır.

c. OAK'lar

K vitamini antagonistleri K vitaminine bağlı faktör II, VII, IX ve X düzeylerini azaltarak antikoagülan etki gösterirler. Yenidoğanlarda bu faktörlerin düzeyi fizyolojik olarak erişkinlerde OAK kullanımı ile elde edilen düzeyler kadar düşüktür. OAK kullanımı mamalarda yenidoğanı hemorajik diyatezden korumaya yetecek kadar K vitamini bulunması, OAK'ların tablet şeklinde bulunması, çeşitli ilaçlar ile etkileşimi, monitorizasyonundaki zorluklar ve >3 ay infantlarda OAK kullanımına ait yeterli deneyim bulunmasına karşın, yenidoğanlarda etkinlik ve güvenilirlik ile ilgili yeterli bilginin bulunmaması nedeni ile pek tercih edilmemektedir. Ancak, homozigot protein C ve protein S eksikliklerinde OAK kullanımı kaçınılmaz olmaktadır. Böyle durumlarda çok sık monitorizasyon yaparak kullanılabilir.

d. Antiagreganlar

Yenidoğan trombositleri erişkinler ile karşılaştırıldığında ristosetin dışındaki çeşitli aggregan ajanlara karşı hiporeaktifirler. Buna rağmen yüksek eritrosit hacmi, yüksek hematokrit ve yüksek vWF multimer düzeyleri nedeni ile kanama zamanı yenidoğanlarda kısadır. Blalock Taussig şantı gibi arteriyel şantların varlığında oral alım uygun olduğunda 1-5 mg/kg/gün dozunda uygulanabilir. Venöz tromboembolizm veya arteriyel kateterlerde profilaksi amacı ile kullanımı önerilmemektedir.

KAYNAKLAR

- Nowak-Gottl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: Two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:163-7.
- Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: Report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995;96(5 Pt 1):939-43.
- Nowak-Gottl U, Kosch A, Schlegel N. Neonatal thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:227-34.
- Manco-Johnson M, Nuss R. Neonatal thrombotic disorders. *Neoreviews* 2000;10:201-4.
- Andrew M. Developmental hemostasis: Relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Haemost* 1995;74:415-25.
- Tanindi S, Kurekci AE, Koseoglu V, Kurt M, Ozcan O. The normalization period of platelet aggregation in newborns. *Thromb Res* 1995;80:57-62.
- Chidi CC, King DR, Bales ET Jr. An ultrastructural study of the intimal injury by an indwelling umbilical artery catheter. *J Pediatr Surg* 1983;18:109-15.
- Wakefield A, Cohen Z, Rosenthal A, et al. Thrombogenicity of total parenteral nutrition solutions: II. Effect on induction of endothelial cell procoagulant activity. *Gastroenterology* 1989;97:1220-8.
- Pottecher T, Forrler M, Picardat P, Krause D, Bellocq JP, Otteni JC. Thrombogenicity of central venous catheters: Prospective study of polyethylene, silicone and polyurethane catheters with phlebography or post-mortem examination. *Eur J Anaesthesiol* 1984;1:361-5.
- Tanke RB, van Megen R, Daniels O. Thrombus detection on central venous catheters in the neonatal intensive care unit. *Angiology* 1994;45:477-80.
- Mehta S, Connors AF Jr, Danish EH, Grisoni E. Incidence of thrombosis during central venous catheterization of newborns: A prospective study. *J Pediatr Surg* 1992;27:18-22.
- Kurekci E, Kaye R, Koehler M. Chylothorax and chylopericardium: A complication of a central venous catheter. *J Pediatr* 1998;132:1064-6.
- Barnes C, Newall F, Monagle P. Post-thrombotic syndrome. *Arch Dis Child* 2002;86:212-4.
- Andrew M, Monagle PT, Brooker L. Thromboembolic complications in specific organ sites and pediatric diseases. In *Thromboembolic Complications during Infancy and Childhood*, Ch 8, 2000 B. C. Decker Inc. Hamilton, Ontario, Canada p.231-76.
- Kosch A, Kuwertz-Broking E, Heller C, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Gottl U. Renal venous thrombosis in neonates: Prothrombotic risk factors and long-term follow-up. *Blood* 2004;104:1356-60.
- Kim JH, Lee YS, Kim SH, Lee SK, Lim MK, Kim HS. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology* 2001;219:645-50.
- Greenway A, Massicotte MP, Monagle P. Neonatal thrombosis and its treatment. *Blood Rev* 2004;18:75-84.
- deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Eng J Med* 2001;345:417-23.
- Carvalho KS, Bodensteiner JB, Connolly PJ, Garg BP. Cerebral venous thrombosis in children. *J Child Neurol* 2001;16:574-80.
- Atasay B, Arsan S, Gunlemez A, Kemahli S, Akar N. Factor V Leiden and prothrombin gene 20210A variant in neonatal thromboembolism and in healthy neonates and adults: A study in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:627-34.
- Gurgey A, Tekinalp G, Cinar A, Cakmak F. Symptomatic thrombosis in Turkish neonates. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:417-20.
- Golomb MR, Dick PT, MacGregor DL, Curtis R, Sofronas M, deVeber GA. Neonatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis are more commonly diagnosed in boys. *J Child Neurol* 2004;19:493-7.
- Cohen RS, Ramachandran P, Kim EH, Glasscock GF. Retrospective analysis of risks associated with an umbilical artery catheter system for continuous monitoring of arterial oxygen tension. *J Perinatol* 1995;15:195-8.
- Lee J, Croen LA, Backstrand KH, et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *JAMA* 2005;293:723-9.
- Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):645S-687S.
- Zenz W, Arlt F, Sodja S, Berghold A. Intracerebral hemorrhage during fibrinolytic therapy in children: A review of the literature of the last thirty years. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:321-32.