

YENİDOĞAN TROMBOZUNDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

CURRENT OPINIONS ON NEONATAL THROMBOSIS

Dilek DİLLİ, Ş Suna OĞUZ, Uğur DİLMEN

Zekai Tahir Burak
Kadın Sağlığı Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Yenidoğan Ünitesi
ANKARA

ÖZET

Yenidoğanda hemostatik sistemdeki fizyolojik özelliklere ek olarak kalıtsal veya kazanılmış protrombotik risk faktörlerinin varlığı tromboza eğilime neden olmaktadır. Prematüre ve hasta yenidoğanların yaşama oranının artması nedeniyle yoğun bakım tedavisi ve izlemi ile ilişkili komplikasyonların görülme sıklığı da artmıştır. Trombotik komplikasyonlar asemptomatik olabileceği gibi organ kaybına neden olan bir klinik tablo ile de sonuçlanabilir. Bu nedenle, yenidoğan döneminde trombozun erken dönemde tanınması ve uygun tedavinin planlanması önemlidir. Bu yazıda, yenidoğan trombozu ile ilgili güncel bilgilerin literatürler ışığında irdelenmesi amaçlandı.

Anahtar sözcükler: Yenidoğan, tromboz, risk faktörleri, tedavi

ABSTRACT

Both physiologic characteristics of the haemostatic system during the neonatal period and hereditary or acquired prothrombotic risk factors make newborn prone to thrombosis. As survival of premature and sick newborns has improved, the frequency of complications associated with intensive supportive therapy and monitoring has increased. Thrombotic complications may be asymptomatic or result in severe organ damage. Therefore, early diagnosis and appropriate management of the neonatal thrombosis are essential. This is review challenging current opinions on neonatal thrombosis with literature highlight.

Key words: Newborn, thrombosis, risk factors, management

Yazışma Adresi
Dr.Dilek DİLLİ
Varlık mah. Yüzücü sok. No 27/6
Yenimahalle/ANKARA
E-mail:
dilekdilli2@yahoo.com

GİRİŞ

Günümüzde, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YDYBÜ) düşük doğum ağırlıklı bebeklerin daha uzun süre yaşatılabilmesi ve kateter uygulamalarındaki artış tromboembolik komplikasyonları da beraberinde getirmiştir. Semptomatik tromboz sıklığı YDYBÜ’de yatan yenidoğanlarda 24/10.000 ve tüm yenidoğanlarda 0.29-0.51/10.000 arasında bildirilmektedir (1-3).

Yenidoğanın hemostatik sistemi erişkine göre bazı farklılıklar gösterir (Tablo 1). Yenidoğanda hem tetkikler için yeterli kan almada karşılaşılan zorluklar hem de koagülasyon ile ilgili parametrelerin ilk haftalarda, daha sonraki aylara göre farklılık göstermesi hemostatik sistemin değerlendirilmesinde güçlükler neden olmaktadır (4). Normal koşullarda, yenidoğanda prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik sistem bir denge halindedir. Bu dengenin bozulması kanama veya tromboz ile sonuçlanır.

Tablo 1: Yenidoğanda hemostatik sistemdeki özellikler

Kanamaya eğilim	Tromboza eğilim
K vitaminine bağımlı prokoagülan faktörler (II, VII, IX, X) düşük	Protein C, S, antitrombin III, C4-bağlayan protein, C1 esteraz-inhibitörü düşük
Temas faktörleri (XI, XII, prekallikrein ve kininojen) düşük	Antitrombin, heparin kofaktör II düşük
Trombosit ve koagülasyon faktörlerinin tüketimi sırasında üretimdeki destekleyici artış kapasitesi düşük	Faktör V, VIII ve vWF yüksek
Protrombin düşük	Plazminojen düşük
PT-aPTT uzun	Plazminojen aktivatörü inhibitörü düşük
Trombositler hiporeaktif	Eritrosit sayısı fazla, eritrosit çapı büyük
TPA düzeyi yüksek	

vWF: von Willebrand Faktör

PT: Protrombin zamanı

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

TPA: Doku plazminojen aktivatörü

Yenidoğanda tromboz

Yenidoğanda tromboz oluşumu genellikle koagülasyon

kaskadının aktivasyonu ile tetiklenir. Ekstresek (doku hasarı) veya intrinsek (intravasküler indüksiyon) yolun aktive olması ile oluşan fibrin lezyon bölgesine çöker ve tromboz oluşumu başlar. Yenidoğanda hem kalıtsal hem de kazanılmış bazı bozukluklar “protrombotik” bir çevre oluşturarak tromboza eğilime (trombofili) neden olmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: Yenidoğanda protrombotik risk faktörleri

Maternal	Kalıtsal	Kazanılmış
Gestasyonel diyabet	En sık Faktör V Leiden (G 169A) Protrombin (G 20210A)	Kateter uygulaması Konjenital kalp hastalığı (cerrahi girişim)
Lupus antikoagülanı/antifosfolipit antikör	MTHFR (TT677) mutasyonu	Perinatal asfiksi İntrauterin gelişme geriliği
Hiperhomosisteinemi	Lipoprotein (a) yüksekliği	Polisitemi
Lipoprotein (a) yüksekliği	Hiperhomosisteinemi	Hipovolemi
	Nadir	Sepsis
	Protein C eksikliği	Yaygın damar içi pıhtılaşma
	Protein S eksikliği	Respiratuvar distress sendromu
	Antitrombin III eksikliği	Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu
	Heparin kofaktör II eksikliği	Nekrotizan enterokolit
	Çok Nadir	Konjenital nefrotik sendrom
	Disfibrinojenemi	
	Displazminojenemi	
	Olasılıkla kalıtsal	
	Faktör VIII, IX yüksekliği	
	Fibrinojen yüksekliği	
	Faktör XII düşüklüğü	

Protrombotik risk faktörleri

Maternal protrombotik risk faktörleri, plasental infarkt ve peripartum tromboembolik olaylara neden olarak fetal ölüm, prematürite veya intrauterin gelişme geriliğine yol açabilir. Bu faktörler yenidoğanda

da tromboembolik komplikasyon riskini artırır (5). G 169A mutasyonu varlığında faktör V'in aktive protein C ile inaktivasyonuna rezistans gelişir. Protrombinde G 20210A mutasyonunda, bu anahtar koagülasyon proteinin plazma düzeyi yükselir. Protein C ve protein S eksikliği daha az görülmesine rağmen daha ağır klinik tablolara neden olur.

Homozigot protein C ve protein S eksikliği purpura fulminans ile kendini gösterir. Tek genetik faktör varlığının klinik önemi yoktur. Bununla birlikte, heterozigot doğal antikoagülan eksikliğine ek olarak faktör V Leiden mutasyonu da varsa tromboz görülme riski artmaktadır (6). Homozigot tip I antitrombin eksikliği bildirilmemiştir, olasılıkla yaşarla bağdaşmaz.

Tüm yenidoğan trombozlarında trombofilik faktörlerin araştırılması tartışmalıdır. Kateter sonrası gelişen bir trombozda protrombotik faktör araştırılmasının tedavi süresi ve profilaksi kararını etkilemeyeceği düşünülmektedir (7). Ayrıca, protein C, protein S ve antitrombin III'ün fizyolojik düzeylerinin erişkinine göre düşük olması (4) ve akut tromboz varlığında bu faktörlerin tüketilmesi de tanıyı güçleştirmektedir. Bu nedenle, plazma doğal antikoagülan düzeylerinin ölçümlerinin antikoagülan tedavi bitiminde ve 6. ayda (erişkin düzeyine yakın olduğu dönem) tekrarlanması gerekir.

“Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology” rehberine göre, tanımlanan bir çevresel faktör (kateter, sepsis veya hipovolemi) olmaksızın tromboz gelişen ve ailede tromboz öyküsü olan yenidoğanlarda trombofili düşünülmelidir (7). İnme saptanan yenidoğanların protrombotik faktörler, özellikle de maternal antifosfolipit antikor yönünden araştırılması önerilmektedir (7,8). Neonatal purpura fulminans veya tromboz öyküsü yoksa, asemptomatik yenidoğanların taranması gereksizdir. Yenidoğanlarda tromboz etyolojisinde kazanılmış risk faktörlerinin ön planda rol oynaması nedeniyle araştırmaya en sık görülen nedenden başlamak ve kademeli olarak değerlendirme yapmak daha akılcı görülmektedir (Tablo 2).

Yenidoğanda tromboz yerleşimi

Yenidoğanda oluşan tromboembolik komplikasyonların yarısını venöz, diğer yarısını ise arteriyel sistemdeki olaylar oluşturur (Tablo 3).

Tablo 3: Yenidoğanda tromboz yerleşimi

Venöz	Arteriyel
Ekstremitelerde derin ven trombozu	İskemik atak
Pulmoner emboli	Aorta trombozu
Sağ intrakardiyak tromboz	Sol intrakardiyak tromboz
Vena cava trombozu	Renal arter trombozu
Hepatik ven trombozu	Mezenter arter trombozu
Portal ven trombozu	Ekstremitelerde arterlerinde tromboz
Serebral ven trombozu	
Retinal ven trombozu	

Venöz tromboz

Kateter ilişkili venöz tromboz

Yenidoğanlarda vena cava inferior ve vena cava superior derin ven trombozları sıklıkla (% 80) santral ven kateterizasyonu sonrası görülür (10). Kateterler, damar duvarını hasara uğratarak, kan akımını bozarak, damar endoteline zarar veren antibiyotik, parenteral beslenme solüsyonları gibi maddelerin infüzyonuna bağlı olarak veya kateterin yapıldığı maddenin direkt trombojenik etkisi ile tromboza neden olurlar. Klinik çalışmalarda umbilikal ven kateterlerinde tromboz görülme oranının % 13 olduğu, otopsi çalışmalarında ise bu oranın % 20-65'lere yükseldiği gözlenmiştir (11). Kateter ilişkili tromboz oluştuğunda başlıca semptomlar kateterden kan alamama ve kateterin tıkanmasıdır. Tekrarlayan sepsis atakları gelişebilir. Diğer sık görülen klinik tablolar, etkilenen ekstremitelerde, baş, boyun veya göğüste ödem ve siyanoz, kalp muayenesinde daha önce duyulmayan üfürüm, şilotoraks ve pulmoner embolizmdir.

Venöz trombozların en sık görülen uzun dönem komp-

likasyonları ciltte belirgin kollateral dolaşım, şilotraks, şiloperikardiyum ve hipertansiyondur (12). Post-trombotik sendrom, venöz trombozdan yaklaşık 10 yıl sonra venöz valvlerin hasarına bağlı olarak gelişir. Pediatrik derin ven trombozlarından sonra yaklaşık % 63 oranında görüldüğü bildirilmektedir. En çarpıcı bulguları kronik ödem, cilt renginde değişme, yara yeri iyileşmesinde bozulma, ağrı ve ekstremitte hareketlerinde kısıtlılıktır (13-15).

Yenidoğanlar, fibrinolitik sistemlerindeki yetersizlikler nedeniyle bu ve benzeri pek çok komplikasyon için risk taşırlar. Kateter ilişkili trombozda ilk yapılacak işlem kateterin çıkarılmasıdır.

Renal ven trombozu

Renal ven trombozu (RVT) yenidoğanda görülen trombozların % 20'sini oluşturur (2). Böbrek kan akımındaki azalma ile birlikte hipervisköz, hiperozmolar ve koagülasyona eğilim oluşturan yenidoğan problemleri sonucu gelişir. Maternal diyabet, perinatal asfiksi, dehidratasyon, şok, polisitemi, konjenital kalp hastalığı ve sepsis varlığında RVT riski yüksektir. RVT'nin erkek cinsiyet ve prematürite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). Hematüri, proteinüri, trombositopeni, karında kitle ve/veya hipertansiyon ile kendini gösterir (14). RVT'lerin % 24'ü bilateraldir. Tromboz, vena cava inferiora uzanırsa alt ekstremitede ödem, ısı değişikliği ve siyanoz görülebilir. Almanya Pediatrik Trombofilik Çalışma Grubu'nun verilerine göre yenidoğanlarda RVT için en önemli protrombotik risk faktörleri faktör V Leiden mutasyonu ve lipoprotein (a) yüksekliğidir (1). Renal ven trombozunda tedavi tartışmalıdır. Tek taraflı tromboz varlığında, üremi yoksa ve tromboz vena cava inferiora yayılım göstermiyorsa koruyucu tedavi denenir. Bununla birlikte, bilateral renal ven trombozu ve renal yetmezlik varsa trombolitik tedavi önerilmektedir (9).

Portal ven trombozu

Umbilikal ven kateterizasyonuna bağlı portal ven trombozu (PVT) oranının % 1-43 arasında olduğu bildirilmektedir (16). Bir çalışmada, umbilikal ven ka-

teterizasyonuna bağlı trombozların çoğunluğunun asemptomatik olduğu ve spontan iyileşme gösterdiği saptanmıştır (17). Portal ven trombozu tanısı ultrasonografik inceleme ile konur. Portal vende subakut olarak kavernoöz transformasyon, splenomegali ve portal akımın tersine dönüşü PVT tanısını düşündürür. Tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerinin, ultrasonografik incelemeye üstünlüğü yoktur. Umbilikal kateter ile ilişkili PVT'nin en önemli klinik sonucu yıllar sonra karaciğer hastalığı bulunmaksızın oluşan splenomegali, portal ven akımının tersine dönüşü, gastrik ve özefageal varisler ile karakterize portal hipertansiyondur (9).

Serebral sinovenöz tromboz

Tüm çocuklarda sinovenöz tromboz (SVT) sıklığı 0.67/100 000'dir (18). Yenidoğanların en fazla etkilenen yaş grubunda olduğu ve hastaların % 43'ünü oluşturduğu bildirilmektedir (18,19). Başlıca klinik bulgular nöbet, letarji ve/veya titreme, göz dibinde ödem ve palpebral ekimozdur. Daha büyük çocuklarda görülen fokal nörolojik bulgular yenidoğanlarda pek görülmez. Erkek yenidoğanlarda görülme oranı kızlara göre daha yüksektir (20). Hipoksi, erken membran rüptürü, maternal enfeksiyon, ablasyo plasenta, gestasyonel diyabet, dehidratasyon ve kalıtsal protrombotik risk faktörü varlığı SVT riskini artırmaktadır. Ülkemizde yapılan yenidoğan trombozları ile ilgili çalışma sonuçları, altta yatan en önemli genetik protrombotik riskin, faktör V Leiden mutasyonu olduğunu göstermiştir (21).

İntrakardiyak tromboz

Sağ intrakardiyak tromboz santral kateteri olan yenidoğanlarda siktir. Daha önce duyulmayan bir üfürümün ortaya çıkması, tedaviye dirençli sepsis ve kalp yetmezliği ile kendini gösterir (22). Pulmoner emboli komplikasyonu nadir görülür. Tedavisi, klinik tabloya uygun olarak antikoagülan ve antitrombotik ilaç uygulanması veya cerrahidir.

Arteriyel tromboz

Sıklıkla umbilikal, femoral veya periferik arterlere ka-

teter takılması sonrasında görülür. Tromboz, asemptomatik olabileceği gibi ekstremitelerde gangreni ile de sonuçlanabilir. Umbilikal arter kateterizasyonu sonrası gelişen trombozlar yenidoğanlardaki ağır semptomatik damar tıkanıklıklarının % 1-5'ini oluşturmaktadır (23). Spontan arteriyel trombozlar genellikle aortiktir. İskelemlik hasar riski, kateterin brakial arter gibi tek beslemeli bir arter yerine radial/ulnar arter ya da posterior tibiyal/dorsalis pedis gibi ikili kan akımı olan arterlere takılması ile azaltılabilir. Umbilikal arter kateterinin yüksek veya aşağı yerleşimli takılmasının tromboz riskini etkilediği yönünde yeterli veri yoktur. Klinik bulgular kateterin yeri, trombozun yayılımı ve kollateral varlığına göre değişir. Çoğu hasta asemptomatiktir veya kateter tıkanması gibi minör bulgular vardır. Büyük trombozlarda ekstremitelerde soğuk ve soluk olup nabız alınamaz. Merkezi sinir sistemi trombozunda nöbetler, hemiparezi ve koma başlıca bulgulardır. Mezenter ar-

ter trombozuna bağlı nekrotizan enterokolit, renal arter trombozuna bağlı renal yetmezlik ve hipertansiyon gelişebilir (9).

Tanıda erişkinde anjiyografi altın standart olmakla birlikte invaziv olması nedeniyle yenidoğanda tercih edilmez. Klinik olarak tromboz düşünüldüğünde Doppler ultrasonografi yapılması önerilmekle birlikte yetersiz kalabilir.

Tromboz gelişme riskini önlemek amacıyla kateter açıklığını sağlamak için profilaktik olarak düşük doz heparin kullanımı önerilmektedir (Tablo 4) (24). Arteriyel tromboz geliştiğinde yapılacak ilk işlem kateterin çıkarılmasıdır. Küçük trombozlar tedavi gerektirmez. Semptomatik tromboz varlığında önce antikoagülan tedavi denenmelidir. Antikoagülan tedaviye rağmen arteriyel tıkanıklık devam ederse risk-yarar analizi yapıldıktan sonra trombolitik tedavi uygulanmalıdır. Hem teknik olarak zor olması hem de damarın tek-

Tablo 4: Yenidoğanda kullanılan antikoagülan ve trombolitik ilaç dozları

Antikoagülan	Trombolitik
<p>Heparin Profilaktik: 0.5 U/kg/saat Bolus: 50-100 U/kg IV İdame 20-30 U/kg/saat Hedef aPTT düzeyi 55-90 sn anti faktör Xa aktivitesi (0.2-0.4 U/ml)</p>	<p>Ürokinaz Bolus: 4400 U/kg/10-20 dk İdame: 4400 U/kg/saat Süre: 12-24 saat</p>
<p>DMAH Profilaktik:1.5mg/kg/gün tek doz Tedavi: 1-2 mg/kg/gün/12 saat arayla Hedef anti faktör Xa aktivitesi (0.2-0.4 U/ml)</p>	<p>Streptokinaz Bolus: 3500-4000 U/kg/30 dk İdame: 1000-15000 U/kg/saat Süre: 12-72 saat</p>
	<p>Rekombinan TPA Bolus: 0.1-0.2 mg/kg IV/10-20 dk İdame: 0.03-0.06 mg/kg/saat Süre: maksimum 6 gün</p>

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

TPA: Doku plazminojen aktivatörü

rar tıkanmasına yol açma riski nedeniyle trombolitik tedaviye yanıtız veya yaşamı tehdit eden tromboz varlığı dışında embolektomi önerilmemektedir (25).

Arteriyel iskemik inme

Arteriyel iskemik inme sıklığının 28.6-93/100.000 canlı doğum arasında olduğu bildirilmektedir (19,26). Maternal trombofili, perinatal asfiksi, doğum esnasında yenidoğanın başına uygulanan mekanik stres, geçici sağ-sol şant, polisitemi, ve dehidratasyon ve kalıtsal protrombotik bozukluk varlığı iskemik atak riskini artırmaktadır (23). Letarji ve konvülsiyon görülebilir. Hemiparezi ve fokal bulgu yenidoğanlarda nadirdir (19). Hastaların çoğunda özellikle karotis dolaşımında olmak üzere büyük damar tıkanıklığı saptanır (23). Tedavi inmenin embolik olup olmamasına göre değişir. Embolik olmayan inmelerde özellikle de intrakraniyal kanama ile seyreden durumlarda antikoagülasyon yapılmamalıdır. Kardiyo-embolik inmelerde antikoagülan kullanımı önerilmektedir (25).

Purpura fulminans

Purpura fulminans, ani başlangıçlı mikrovasküler trombozlar ve perivasküler hemorajilerle karakterize bir klinik tablodur. En sık kalıtsal nedeni homozigot protein C veya S eksikliğidir (27). Purpura fulminans, sepsise bağlı yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP) sonucu gelişebilir. Tedavide taze donmuş plazma verilmelidir. Homozigot protein C eksikliği saptandığında eğer bulunabilirse rekombinan insan aktive protein C konsantresi kullanılabilir.

Yaygın damar içi pıhtılaşması

Yaygın damar içi pıhtılaşması yenidoğan acilleri arasında sık görülür. İntravasküler koagülasyon sisteminin kontrolsüz aktivasyonu ve buna eşlik eden ikincil fibrinoliz ile karakterizedir. Koagülasyon faktörlerinin ve trombositlerin kullanıma bağlı olarak azalması sonucu yaygın kanama veya tromboz gelişir. Yaygın damar içi pıhtılaşması birincil değil, her zaman altta yatan başka bir hastalığa bağlı gelişen ikincil bir hastalıktır. Hipok-

si, asidoz, doku nekrozu, enfeksiyon ve endotelial hasar tetikleyicidir. Klinik bulgular altta yatan hastalığa, kanamalara ve tromboz gelişen organlardaki fonksiyon bozukluklarına aittir.

Trombositopeni, vitamin K'ya yanıtız Protrombin zamanı (PT) /aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzaması, uzamış trombin zamanı, fibrinojen düşüklüğü, artmış fibrin yıkım ürünleri ve D-dimer düzeyi ile azalmış faktör VIII düzeyi tanıda yardımcıdır. Yaygın damar içi pıhtılaşmanın da tedavi altta yatan nedene yöneliktir. Trombositopeni varsa trombosit süpsansiyonu, hemoglobin düşüğe eritrosit süpsansiyonu, kanama varsa taze donmuş plazma verilir. Anti-koagülanlar, YDP yaygın trombozla karakterize ve parmak veya ekstremitelerde nekroz tehlikesi varsa tercih edilir (6,18). Yaygın damar içi pıhtılaşmanın da tedavi başarısının koagülopatiyi düzeltmeyi hedefleyen yaklaşımlardan çok altta yatan nedene yönelik yapıldığında yüksek olduğu bildirilmektedir (18).

Tanı

Laboratuvar parametreleri

Tromboz oluşumu sonrası hemostatik sistemde yeni bir denge oluşur. Fibrinolizisin başlaması ile dolaşımda fibrin yıkım ürünleri ve D-dimer düzeyi yükselir. Erişkinlerde tromboz tanısında D-dimerin özgünlüğünün düşük, negatif öngörü değerinin ise yüksek olduğu saptanmıştır (28). Çocuklarda yapılan bir çalışmada, standart antikoagülan tedaviye rağmen plazma faktör VIII (>150 IU/dl) ve D-dimer (>500 ng/ml) düzeyinin yüksek kalmasının kötü prognozla (trombozun erimesi, tekrarı ve postrombotik sendrom varlığı) ilişkili olduğu gözlenmiştir (29).

Görüntüleme yöntemleri

Tromboz tanısında kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleri Doppler ultrasonografi, anjiyografi, lineogram, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi ve ekokardiografidir. Pulmoner emboli tanısında ekokardiografi ve tomografi proksimal arterlerdeki tıkanmaları göstermekle birlikte distal

arterleri görüntülemeye yetersiz kalabilir. Klinik olarak pulmoner emboli düşünüldüğünde ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi yapılması önerilmektedir (30). Hangi görüntüleme yönteminin seçileceğine hastanın kliniğine ve teknik olanaklara göre karar verilmelidir.

Tedavi

Tromboz tedavisi, destekleyici bakım, antikoagülasyon ve trombolitik tedaviden oluşur (Tablo 4). Yenidoğan pratiğinde düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımına yöneliş vardır. Kanıta dayalı tıp verilerine göre antitrombotik tedavi konusunda araştırmalar yetersizdir.

Yenidoğanın koagülasyon sistemindeki kendine özgü farklılıklar antitrombotik tedaviye yanıttaki değişiklikleri de beraberinde getirmektedir.

Tedavi hedefi;

Yaşamı tehdit eden sonuçları önlemek, trombozun yayılımını ve tekrarını önlemek, kanama riskini artırmadan uzun dönem komplikasyonların önüne geçmektir.

Antikoagülanlar

Antikoagülan tedavi, tromboembolik olayların tedavi ve önlenmesinde oldukça yararlıdır. Risk-yarar dengesi gözetilerek kullanılmalıdır. Koruyucu tedavi, morbidite ve mortaliteyi artırarak trombozun ilerlemesine yol açabilirken, antikoagülan tedavi kanama gibi yan etkilere neden olabilir. Tedavinin süresi ile ilgili yeterli klinik araştırma yoktur. Antikoagülasyon tedavi aralığı 10-14 günden 3-6 aya kadar değişmektedir. Uzun dönem profilaksi homozigot protein C ve S eksikliği dışında gereksizdir. Tromboz tedavisinde öncelikle ilerlemenin önlenmesi için klasik heparin veya DMAH gibi hızlı etkili antikoagülanların verilmesi, oral antikoagülanların (OAK) ise tromboz tekrarının önlenmesi idame tedavi için kullanılması önerilmektedir (31).

Klasik heparin (anfraksiyone)

Heparin, faktör IIa, IX ve X gibi serin proteazları inhibe eden, antitrombini katalize ederek etkisini gösteren asidik bir glikozaminoglikandır. Doğumda fizyolojik

olarak düşük olan antitrombin düzeyi, yaşamın üçüncü ayında erişkin düzeye ulaşır. Yenidoğanlarda trombin üretimi gecikmiş ve azalmış olup heparinin etkisine direnç vardır. Heparinin vücuttan atılımı erişkinlere göre daha hızlıdır. Tüm bu nedenlerle yenidoğanda heparin dozu daha yüksektir (25). Heparin kullanımı sırasında aPTT düzeyi ölçülmelidir. Yenidoğanlarda aPTT düzeyinin zaten yüksek olması nedeniyle aPTT'deki uzama erişkinlere göre daha az olur. Uzun aPTT düzeyi elde edildiğinde heparinin etkisinin kaldırılması için protamin kullanılmalıdır (Tablo 5). Uygulanan heparin dozunda aPTT ile anti-faktör Xa düzeyi arasında uyum yoksa anti-faktör Xa düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir (13). Heparin, klinik olarak belirgin trombozu olan hastalarda akut dönemde tercih edilir. Hastalar, kanama ve heparine bağlı trombositopeni (HBT) yönünden izlenmelidir. Erişkinlerde sık görülen osteoporoz, yenidoğanda nadirdir.

Tablo 5: Heparinin etkisini kaldırmak için protamin kullanımı

Heparin dozundan sonra geçen süre (dk)	Protamin dozu* (mg/100 U heparin)
<30	1.0
30-60	0.5-0.75
60-120	0.3-0.5
>120	0.25-0.3

*Maksimum doz 50 mg, infüzyon hızı 10 mg/ml konsantrasyonda olacak şekilde 5 mg/dk'yı geçmemelidir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin

Klasik heparin gibi DMAH de etkisini antitrombinin trombin ve faktör Xa üzerindeki inhibe edici etkisini artırarak göstermektedir. Fakat DMAH'in faktör Xa'ya karşı afinitesi yüksek, trombine düşüktür. Bu nedenle izlemde aPTT düzeyi yararlı değildir. Birinci-ikinci dozdan dört saat sonra anti-faktör Xa düzeyinin ölçülmesi önerilir. DMAH kesildikten 12-24 saat sonra cerrahi girişim uygulanabilir. Acil durumlarda protamin kullanılmalıdır (25).

Klasik heparine göre avantajları; sık monitorizasyon gerektirmesi, deri altına uygulanabilir olması, kanama riskinin düşük olması ve heparine bağlı trombositopeni ve osteoporoz riskinin düşüklüğüdür.

Heparine bağlı gelişen trombositopeni

Heparin tedavisi sırasında genellikle 4. günden sonra gelişen immünolojik bir komplikasyondur. Daha çok klasik heparine bağlı gelişmekle birlikte DMAH ile de görülebilir. Trombositopeni ve tromboz ile kendini gösterir (25). Yenidoğanlardaki gerçek sıklığı bilinmemekle birlikte bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan çalışmada çoğunda (% 85) kateter ilişkili aort trombozu saptanan ve heparin kullanılan hastalarda HBT oranının % 1.1 olduğu bildirilmiştir (32). Trombosit sayısının normal değerinin alt sınırının % 50'sinin altına düşmesi halinde altta yatan başka bir neden bulunmadığında akla gelmesi gerekir. Tanıda trombosit faktör IV düzeyi ve heparine bağlı trombosit agregasyonunun gösterilmesi yardımcıdır. Tedavide ilk yapılacak şey heparinin kesilmesi ve varsa heparin kaplı kateterin çıkarılmasıdır. Heparine bağlı trombositopeni varlığında alternatif antikoagülan ilaçlar tercih edilmelidir (32).

Oral antikoagülanlar (Warfarin)

Oral antikoagülanlar, K vitaminine bağlı faktör II, VII, IX ve X düzeylerini azaltarak antikoagülan etki gösterir. Oral antikoagülanlar'ın hem antitrombotik hem de antikoagülan özelliği vardır. Faktör VII ve protein C aktivitesinin azalması ile ortaya çıkan etki 24-48 saatte başlar, faktör II aktivitesinin azalması ile oluşan etki ise 60-72. saate kadar uzar. K vitaminine bağımlı faktörlerin yarı ömrü 6-72 saat arasında değiştiği için OAK'ın etkisinin görülmesi 1-3 gün gecikmektedir.

Yenidoğanlarda K vitaminine bağımlı faktörlerin fizyolojik düzeyi erişkinlerde OAK kullanımı ile elde edilen düzeyler kadar düşüktür.

Yenidoğanlarda OAK kullanımı, mama ve anne sütünün farklı konsantrasyonlarda K vitamini içermesi,

OAK'ların çeşitli ilaçlar ile etkileşimi, monitorizasyondaki zorluklar ve 3 aydan küçük süt çocuklarında OAK kullanımına ait yeterli deneyim bulunmaması gibi nedenlerle pek tercih edilmez. K vitamini antagonistlerinin uzun süre kullanımının çocuklarda kemik dansitesini azalttığı gözlenmiştir (25). Ancak, homozigot protein C ve protein S eksikliklerinde OAK kullanımı kaçınılmaz olmaktadır. Böyle durumlarda çok sık monitorizasyon yaparak kullanılabilir. Warfarin ile tedavide yükleme dozu 0.1 mg/kg olarak başlanması önerilir. Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) düzeyine ilk kez tedaviden 3-5 gün sonra bakılması gerekir ve istenen düzeye (1.5-2.0) çıkana kadar heparine devam edilmelidir.

Antiagreganlar

Yenidoğan trombositleri erişkinler ile karşılaştırıldığında ristosetin dışındaki çeşitli agregan ajanlara karşı hiporeaktiftir. Buna rağmen eritrosit sayısının fazla, eritrosit hacminin ve von Willebrand Faktör (vWF) düzeyinin yüksek olması nedeniyle kanama zamanı yenidoğanlarda kısadır. Antiagreganlar Blalock Tausig şant gibi arteriyel şantların varlığında ve oral alım uygun olduğunda 1-5 mg/kg/gün dozunda uygulanabilir. Reye sendromu gelişme riski nedeniyle tromboembolik komplikasyonların önlenmesinde aspirin tercih edilmemektedir. Bununla birlikte, aspirinin 5 mg/kg/gün dozunda kullanılmasından sonra gelişen Reye sendromu bildirilmemiştir (9). Katetere bağlı tromboz profilaksisi için kullanımı önerilmemektedir.

Trombolitik tedavi

Trombolitik ajanlar endojen plazminojeni plazmine dönüştürerek trombusun eritilmesini sağlar. Doğumda plazminojenin plazma düzeyi (1.9 U/ml) erişkindekinin yaklaşık yarısı kadardır. Bu nedenle yenidoğanlarda plazmin oluşumu yavaş ve streptokinaz, urokinaz ve doku plazminojen aktivatörünün (TPA) trombolitik etkisi azdır. Plazma desteğinin verilmesi her üç ajanın da etkinliğini artırır.

Doku-plazminojen aktivatörü

Plazminojeni plazmine dönüştürerek fibrin ve pıhtılaşma faktörlerini direk olarak yıkan bir proteolitik enzimdir. Fibrin spesifik olması ve yenidoğan plazmasında in vitro pıhtı erimesini sağlaması nedeni ile günümüzde TPA diğer trombolitik ajanlara tercih edilmektedir. Daha önceleri 0.5mg/kg/saat dozunda kullanıldığında kanama riskinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Son zamanlarda, klinik bulgu veren tromboz varlığında sistemik tromboliz için 0.03-0.06 mg/kg/saat dozunda kullanılması önerilmektedir (33). Tromboz oluşumundan sonra iki hafta içinde kullanıldığında etkili ve güvenli olduğu bildirilmektedir. Deneyimli bir pediatrik girişimsel radyolog tarafından kateter aracılığı ile tromboz üzerine lokal olarak TPA uygulanabilmektedir (33). Yenidoğanda en önemli komplikasyon ağır kanamaların tetiklenmesidir. Trombolitik tedavinin gestasyon yaşı 32 haftadan küçük yenidoğanlarda, aktif kanama varlığında, cerrahi tedaviden sonra 10 gün içerisinde (beyin cerrahisi ile ilgili girişimlerden sonra üç hafta) uygu-

lanmaması önerilmektedir (18). Yenidoğanlarda trombolitik tedavi sadece yaşamı, organı veya ekstremiteyi tehdit eden tromboembolik olaylarda kullanılmalıdır. Trombolitik tedavinin hemen öncesinde bütün yenidoğanlarda koagülasyon testlerine bakılmalı ve beyin kanaması olup olmadığını anlamak için kraniyal ultrasonografi mutlaka yapılmalıdır. Trombolitik tedavinin pediatrik hematolog gözetiminde yapılması uygundur. Tedavi başlatıldıktan sonra hipofibrinojenemiye bağlı kanamaları önlemek amacıyla plazma fibrinojen düzeyi >150 mg/dl'de tutulmalıdır (Tablo 6).

Trombolitik tedavi sonrası gelişen, yara veya girişim bölgesinden sızıntı şeklinde olan kanamalar lokal basınç ve destekleyici bakımla durdurulabilir. Lokalize büyük kanamalarda infüzyon kesilmeli, kriyopresipitat ve endikasyon varsa diğer kan ürünleri verilmelidir (Tablo 6). Yaşamı tehdit eden kanama varlığında aminokaproik asit veya traneksamik asit kullanılması önerilir.

Tablo 6: Antritrombolitik tedavi öncesinde ve tedavi süresince yapılması gereken işlemler

Tedavi öncesi	Tedavi süresince
Kontrendikasyonlar belirlenmeli	Hasta dosyasına trombolitik tedavi aldığı işaretlenmeli
Tam kan sayımı Fibrinojen düzeyi bakılmalı	İnfüzyon süresince 4 saat arayla ve infüzyondan sonra 12 saat boyunca 4 saat arayla PT, aPTT ve fibrinojen düzeyi bakılmalı
Kan grubu belirlenmeli Gerekli kan ürünleri, kriyopresipitat ve traneksamik asit hazır bulundurulmalı	Günlük kraniyal ultrasonografi yapılmalı Kriyopresipitatla (1 ünite/5 kg) fibrinojen >150mg/dl tutulmalı
Kraniyal ultrasonografi yapılmalı İnfüzyon için uygun damaryolu açılmalı Lokal kanama olduğunda kullanılmak üzere kompres ve topikal trombin hazır bulundurulmalı	Trombosit >150 000/mm ³ tutulmalı Kas içi enjeksiyon yapılmamalı İdrar sondası, rektal derece, arteriyel ponksiyon uygulanmamalı
	En az müdahale yapılmalı
	Oral antikoagülan ve antiagregan verilmemeli

Yeni antikoagülanlar

Erişkinde çok sayıda yeni antikoagülan üzerinde çalışılmasına rağmen bu ajanların etkinliği ve güvenilirliği yenidoğanda yeterince test edilmemiştir (34,35). Fondaparinux, selektif bir faktör Xa inhibitörü olup antitrombine çok hızlı bağlanır. Günde tek doz kullanım avantajı vardır. Rutin monitorizasyon gerektirmez. Hirudin, doğal direktrombininhibitörüdür. Rekombinan hirudin (lepirudin) pediatrik HBT'de kullanılabilir. Yenidoğanlarda önerilen doz 0.03-0.05 mg/kg/saattir. Argatroban, sentetik trombin inhibitörü olup çocuk dozu üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Ximelatragan, oral olarak etkili trombin inhibitörüdür. Fakat karaciğer enzimlerinde yükselmeye neden

olduğu için çocuklarda kullanılmamaktadır. Tromboz riskini

önlemek amacıyla hyalüronik asit veya antitrombin-heparin kompleksi kaplı kateterlerin kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç Olarak; yenidoğan trombozlarının % 90'ı kateter ilişkilidir. Tromboz saptanan yenidoğanlarda protrombotik risk faktörlerinin araştırılması gerekir. Koagülasyon ve tromboza yönelik yapılan plazma testleri 6. ayda tekrar edilmelidir.

Kanamama riskinin az olması, deri altına yapılabilmesi ve uygulama sırasında sık izlem gerektirmemesi nedeniyle DMAH tercih edilir.

KAYNAKLAR

1. Nowak-Göttl U, von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two years survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:163-167.
2. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: Report of a prospective Canadian and International registry. *Pediatrics* 1995;96:939-943.
3. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two year registry in the Netherlands. *J Pediatr* 2001;139:676-681.
4. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Oforu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992;80:1998-2005.
5. Nowak-Göttl U, Kosch A, Schlegel N. Neonatal thromboembolism. *Semin Thromb Haemost* 2003;29:227-234.
6. Pipe SW, Schmaier AH, Nichols WC, Ginsburg D, Bozynski ME, Castle VP. Neonatal purpura fulminans in association with factor V R506Q mutation. *J Pediatr* 1996;128:706-709.
7. Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002;119:295-309.
8. Stanworth SJ, Bennett C. How to tackle bleeding and thrombosis in the newborn. *Early Hum Dev* 2008;84:507-513.
9. Greenway A, Massicotte MP, Monagle P. Neonatal thrombosis and its treatment. *Blood Rev* 2004;18:75-84.
10. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian registry of venous thromboembolic complications. *J Pediatr* 1998;133:770-776.
11. Tanke RB, van Megen R, Daniels O. Thrombus detection on central venous catheters in the neonatal intensive care unit. *Angiology* 1994;45:477-480.
12. Kürekçi E, Kaye R, Koehler M. Chylothorax and chylopericardium: complication of a central venous catheter. *J Pediatr* 1998;132:1064-1066.
13. Manco-Johnson MJ: How I treat venous thrombosis in children. *Blood* 2006;107:21-29.
14. Kuhle S, Massicotte P, Chan A, Mitchell L. A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry. *Thromb Haemost* 2004;92:729-733.
15. Barnes C, Newall F, Monagle P. Post-thrombotic syndrome. *Arch Dis Child* 2002;86:212-214.
16. 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;219:645-650.
17. Sakha SH, Rafeey M, Tarzamani MK. Portal venous thrombosis after umbilical vein catheterization. *Indian J Gastroenterol* 2007;26:283-284.
18. Thornburg C, Pipe S. Neonatal thromboembolic emergencies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:198-206.
19. de Veber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, Camfield CS, David M, Humphreys P, Langevin P, MacDonald EA, Gillett J, Meaney B, Shevell M, Sinclair DB, Yager J; Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001;345:417-423.
20. Golomb MR, Dick PT, MacGregor DL, Curtis R, Sofronas M, de Veber GA. Neonatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis are more commonly diagnosed in boys. *J Child Neurol* 2004;19:493-497.
21. 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;20:627-634.
22. Berman Jr W, Fripp RR, Yabek SM, Wernly J, Corlew S. Great vein and right atrial thrombosis in critically ill infants and children with central venous lines. *Chest* 1991;99:963-967.
23. Andrew ME, Monagle P, de Veber G, Chan AK. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. *Hematology [Am Soc Hematol Educ Program]* 2001:358-374.
24. Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16:2772.
25. 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;126:645-687.

26. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002;109:116-123.
27. Marlar RA, Neumann A. Neonatal purpura fulminans due to homozygous protein C or protein S deficiencies. *Semin Thromb Hemost* 1990;16:299-309.
28. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1227-1235.
29. Goldenberg NA, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ. Mountain States Regional Thrombophilia Group. Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *N Engl J Med* 2004;351:1081-1088.
30. Babyn PS, Gahunia HK, Massicotte P. Pulmonary thromboembolism in children. *Pediatr Radiol* 2005;35:258-274.
31. Gürgey A, Kuşkonmaz B. Çocuklarda antitrombotik tedavi. *Katki Pediatri Dergisi* 2007; 29:485-520.
32. Risch L, Fischer JE, Herklotz R, Huber AR. Heparin-induced thrombocytopenia in paediatrics: clinical characteristics, therapy and outcomes. *Intensive Care Med* 2004;30:1615-1624.
33. Goldenberg NA, Durham JD, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ. A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of postthrombotic syndrome in children. *Blood* 2007;110:45-53.
34. Balasa VV. New anticoagulants: a pediatric perspective. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:741-752.
35. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:234-256.