

Yenidoğan Bir Bebeğe Warfarin İlişkili İntrakranial Kanama: Vaka Sunumu

Mehmet SARIAYDIN *, Şebnem KADER *, Mehmet MUTLU *, Yakup ASLAN *

Yenidoğan Bir Bebeğe Warfarin İlişkili İntrakranial Kanama: Vaka Sunumu

Warfarin, özellikle mekanik prostetik kalp kapağına sahip kişilerde tromboembolik olayların önlenmesinde yaygın olarak kullanılan bir antikoagülandır. Gebelik sırasında warfarin kullanımı konjenital anomali ve intrakranial kanama gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Yenidoğanda warfarin ilişkili kanama, ender görülen bir komplikasyondur. Bu vaka sunumunda, mitral kapak replasmanı nedeni ile yedi yıldır warfarin kullanan 29 yaşındaki bir annenin bebeğinde meydana gelen intraventriküler ve subaraknoid kanama rapor edilerek gebelikte warfarin kullanımına dikkat çekilmek istendi.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, warfarin, intrakranial kanama

Çocuk Dergisi 2013; 13(2):77-80

Warfarin-Associated Intracranial Hemorrhage in a Newborn: Case Report

Warfarin is an anticoagulant which is frequently used in persons with mechanical heart valves at risk of thrombosis or embolism. Warfarin therapy during pregnancy can cause serious complications such as congenital malformations and intracranial hemorrhage. Warfarin-associated neonatal bleeding event is a rare complication. Here, we report a neonate with intraventricular and subarachnoid hemorrhage whose 29-year-old mother has used warfarin for seven years, because of mitral valve replacement. We want to draw attention to the use of warfarin during pregnancy with this case report.

Key words: Newborn, warfarin, intracranial hemorrhage

J Child 2013; 13(2):77-80

GİRİŞ

Mekanik kalp kapak protezine sahip gebelerde kapak trombozu riski yüksektir ve ölümcül sonuçlar doğurabilmektedir. Gebeliğin kendisi de tek başına tromboza yatkınlık oluşturmaktadır ⁽¹⁾. Mekanik kalp kapak protezi takılmış olan kadınlara, gebelik sırasında da antikoagülan tedavi verilmesi önerilmektedir ⁽²⁾. Ancak gebelere hangi antikoagülan ilacın uygulanacağı konusu halen tartışmalıdır.

Unfraksiyone heparin (UFH) ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) plasentayı geçmediği için fetüs için güvenlidir. Ancak uzun dönemde uygulanma zorluğu mevcuttur. Ayrıca koagülasyon parametreleri normal aralıkta olmasına rağmen bu ilacı kulla-

nan gebelerde % 4-14 oranında tromboemboliler görülebilmektedir ⁽²⁾.

Warfarin, tromboembolik olayların önlenmesinde yaygın olarak kullanılan K vitamini antagonisti bir antikoagülandır. K vitamini; faktör II, VII, IX ve X'un spesifik glutamik asit rezidülerine bir karboksil grubu ekleyen gama karboksilazın kofaktörüdür. Warfarin ise K vitamininin etkin olan redükte formunun oluşumunu sağlayan epoksit redüktazı inhibe ederek antikoagülan özellik göstermektedir.

Warfarin gebelik kategorisi X olan bir ilaçtır. Bu nedenle gebelikte kullanımı önerilmemektedir ⁽²⁾. İlaç dar bir terapötik aralığa sahiptir ve gebelik sırasında kullanımı; düşüklere, ölü doğumlara, gelişme geriliğine, prematüriteye, konjenital anomalilere ve intrakranial kanamaya neden olabilmektedir ⁽³⁾.

Bu vaka sunumunda; mekanik kapak replasmanı nedeni ile 7 yıldır oral antikoagülan kullanan bir annenin bebeğinde gelişen intrakranial kanama sunul-

Alındığı tarih: 18.01.2013

Kabul tarihi: 25.09.2013

* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Doç. Dr. Mehmet Mutlu, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Pediatri Anabilim Dalı, Trabzon

e-posta: drmehmetmutlu38@hotmail.com

muş ve gebelikte warfarin kullanımının fetus üzerindeki olumsuz etkileri vurgulanmak istenmiştir.

VAKA SUNUMU

Yirmi dokuz yaşında, gebelik sayısı 4, canlı doğum sayısı 2 olan anneden, son âdet tarihine göre 35 haftalık gebeliği takiben, fetal distres nedeniyle acil sezaryenle ve 2800 g ağırlığında doğan, doğum anında solunumu ve kalp tepe atımı olmayan ve şok tablosu bulunan kız bebeğe 15 dk. süre ile canlandırma uygulandıktan sonra izlem ve tedavi amacı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine nakledildi. Apgar skoru 1. dk.'da 0, 5. dk.'da 3 ve 10. dk.'da 5 olarak değerlendirildi. Kord kan gazı incelemesinde pH: 6.8, pCO₂: 118.6 mmHg, HCO₃: 10 mmol/L ve BE: -18 idi. Öyküsünden; annesine yedi yıl önce mekanik mitral kapak replasmanı yapıldığı ve antitrombotik tedavi olarak 5 mg/gün dozunda warfarin başlandığı, gebelik sırasında warfarin kullanımına devam ettiği, gebelik takibinin düzensiz olduğu, doğumdan yaklaşık üç ay önce yapılan ultrasonografinin normal olduğu ve en son bakılan protrombin zamanının (PT) 49.8 sn, international normalized ratio (INR)'nin 6.15 olduğu öğrenildi.

Hasta servise alındığında yapılan ilk muayenesinde ön fontanelinin gergin olduğu fark edildi. Yapılan laboratuvar incelemelerinde: Hemoglobin: 7.49 g/dL, lökosit sayısı: 19x10³/uL, trombosit sayısı: 236x10³/uL, PT: 292 sn, parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT): 190 ve INR: 60.21 olarak ölçüldü.

Hastaya K vitamini ve sekiz saat ara ile taze donmuş plazma desteği sağlandı. Beyin ödemeine yönelik dek-sametazon ve furosemid tedavileri başlandı ve mayisi kısıtlı verildi. Solunumu yetersiz olan hastaya mekanik ventilasyon (MV) desteği sağlandı. Sekiz saat sonra alınan kontrol koagülasyon parametrelerinde PT: 15.4 sn, PTT: 43.2 ve INR: 1.35 olarak ölçüldü.

Acilen çekilen kranial ultrasonografide; sağ lateral ventrikülde grade 2, sol lateral ventrikülde grade 3 intraventriküler kanama gözlemlendi. Postnatal ikinci gününde durumu stabilleşen hastanın çekilen beyin tomografisinde; bilateral serebral ve serebellar hemisferlerde sulkuslar silik, beyaz-gri cevher ayrımı yapı-



Resim 1. Lateral ventrikül arka boynuzlarında seviye veren hemoraji ve subaraknoid kanama görüntüsü.

lamamakta, her iki lateral ventrikül ileri derecede geniş ve arka boynuzlarında seviye veren hemoraji, üçüncü ve dördüncü ventriküllerde ve serebellar folyalarda hiperdens subaraknoid kanamalar izlendi. (Resim 1). Daha sonra yapılan kontrol tomografi incelemelerinde; beyin parankiminde incelmeye, periventriküler beyaz cevher dansitesinde belirgin azalma ve subakut kanamaya ait görünüm saptandı. Hastanın yapılan baş çevresi takibinde artış izlenmedi.

Spontan solunumu hiç dönmeyen hasta sürekli olarak MV desteği aldı. Yatışının ve yaşamının 57. gününde ani gelişen pulmoner hemoraji sonrasında yapılan müdahalelere yanıt vermeyerek exitus oldu.

TARTIŞMA

Yapay kalp kapaklarına bağlı trombozu önlemenin en etkin yöntemi warfarin tedavisidir⁽⁴⁾. Ancak warfarinin gebelikte kullanımına bağlı warfarin embriyopatisi (WE) ve intrakranial kanama gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır⁽⁴⁾.

Canlı doğan bebeklerde WE insidansı % 4.1-6.4 olarak bildirilmiştir^(4,5). Warfarin embriyopatisi ile iliş-

kili olarak; nazal hipoplazi, epifizlerde noktalanma (kondrodizplazi punktata), yarık dudak ve/veya damak, koanal atrezi veya stenoz, santral sinir sistemi anomalileri (anensefali, meningomiyelosele, Dandy-Walker sendromu, korpus kallozum agenezisi), kulak malformasyonu, bilobüle akciğer, ventriküler septal defekt, gastroşizis, aort koarktasyonu ve situs inversus rapor edilmiştir (6-8).

Chan ve ark. (4) WE'nin gestasyonun 6-12. haftalar arasında warfarin yerine heparin kullanımı ile hemen hemen tamamen önlenemediğini, ancak gebelik boyunca warfarin kullanan grupta kapak trombozu oranı % 3.9 iken, 6-12. haftalar arasında warfarin yerine heparin kullanan grupta tromboz oranının % 9.2'ye çıktığını rapor etmişlerdir. Gebelik süresince yalnızca heparin kullanımında ise tromboz oranı % 33'e kadar çıkmaktadır (4). Vakamızda WE ve annesinde de tromboembolik bir olay gelişmemiştir.

Gebelikte warfarin kullanımının önemli bir komplikasyonu da sık olmamakla birlikte fetusta meydana gelen kanamalar olup, genellikle intrakranial kanama şeklinde kendini göstermektedir (9). Canlı doğumlarda warfarin ilişkili intrakranial kanama sıklığı % 1 olarak bildirilmiştir (6). Warfarin, albümine bağlanmak için bilirubin ile yarışır, ancak bilirubinin albümine afinitesi warfarinden daha yüksektir. Böylece annede serbest warfarin miktarı artmakta ve plasentayı kolaylıkla geçmektedir. Fetusta ise; K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin plasental geçişinin olmayışı, karaciğerde K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin yetersizliği, ilaç metabolizmasının yavaş ve renal atılımının sınırlı olması, glukoronil transferaz aktivitesinin yetersizliğine sekonder bilirubin artışı ve bilirubinin albümini bağlaması gibi nedenlerle fetusta kanama riski artmaktadır (10).

Masamoto ve ark. (10) mekanik kalp kapak replasmanı nedeni ile warfarin kullanan gebelerin bebeklerinde intrakranial kanamanın sıklıkla 23.-32. gebelik haftaları arasında olduğu ve yedi hastanın beşinde subdural kanama, ikisinde intraventriküler kanama görüldüğünü belirtmiştir. Vakamızda ise subaraknoid ve intraventriküler kanama birlikte gelişmiş ve olay 32. haftadan sonra gerçekleşmiştir.

Warfarinin maternal kandaki antikoagülan etkisi fetustaki ile korele değildir. Annenin koagülasyon parametreleri, bebekteki parametrelerinin doğru bir şekilde tahmin edilmesini sağlamaz. Cotrufo ve ark. (11) warfarin kullanırken gebe kalan kadınlarda INR'nin terapötik aralıkta tutulması için günlük doz ayarlanmasının gerekli olmadığını ve 5 mg/gün dozunu aşan kullanımlarda komplikasyonların daha sık görüldüğünü belirtmiştir. Vakamızın annesi 5 mg/gün dozunda warfarin kullanmasına rağmen subaraknoid ve intraventriküler kanama gibi ciddi komplikasyon gelişmiştir. Vakamızda intrauterin fetal distressin meydana gelmesi ve acil sezaryen ile doğurtulmuş olması, kanamanın doğum sırasından ziyade intrauterin dönemde meydana geldiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, gebelikte antikoagülan tedavi seçiminin anne ve fetüsün güvenliği düşünülerek ve hem bebek hem de anne açısından olası riskler aile ile tartışılarak planlanması gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Arya R.** How I manage venous thromboembolism in pregnancy. *Br J Haematol* 2011;153:698-708. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08684.x> PMID:21501137
2. **Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al.** 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118:e523-661. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190748> PMID:18820172
3. **Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, Taylor HA.** Hazards of oral anticoagulants during pregnancy. *JAMA* 1980;243:1549-51. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1980.03300410037022> PMID:7359739
4. **Chan WS, Anand S, Ginsberg JS.** Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191-6. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.2.191> PMID:10647757
5. **Salazar E, Izaguirre R.** Heart disease, anticoagulants and pregnancy. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:8-16. PMID:11535183
6. **van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touwen BC, van der Veer E, Heymans HS.** Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002;66:127-40. <http://dx.doi.org/10.1002/tera.10054> PMID:12210474
7. **Chan KY, Gilbert-Barnes E, Tiller G.** Warfarin embryopathy. *Pediatr Pathol Mol Med* 2003;22:277-83.

<http://dx.doi.org/10.1080/15227950307712>
PMid:14692224

8. **Mehndiratta S, Suneja A, Gupta B, Bhatt S.** Fetotoxicity of warfarin anticoagulation. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:335-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00404-010-1369-5>
PMid:20111969
9. **Lee HC, Cho SY, Lee HJ, Kim CJ, Park JS, Chi JG.** Warfarin-associated fetal intracranial hemorrhage: a case report. *J Korean Med Sci* 2003;18:764-7.
PMid:14555837 PMCID:PMC3055110

10. **Masamoto H, Uehara H, Mearu K, Uezato T, Sakumoto K, Aoki Y.** Warfarin-associated fetal intracranial hemorrhage in woman with mitral valve replacements: a case report. *Am J Perinatol* 2009;26:597-600.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1220781>
PMid:19404899
11. **Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, et al.** Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002;99:35-40.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(01\)01658-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(01)01658-1)