

Yenidoğanda Tromboz: Olgu Sunumu**Thrombosis In Newborn: Case Report**

Nilgün ALTUNTAŞ¹, Emine ERDENİZ¹, Deniz YILMAZ², Şeyda SEFEROĞLU¹,
Çiğdem HACİFAZLIOĞLU³, Mehmet Fatih KIŞLALI¹

¹ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Yenidoğan Bölümü, Ankara, Türkiye

² Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Nöroloji Bölümü, Ankara, Türkiye

³ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Yenidoğanda tromboz nadir görülmesine karşın ciddi morbiditesi nedeni ile erken tanı önemlidir. Yenidoğan döneminde tedavi yöntemleri ve terapötik ajanların etki ve güvenilirlikleri ile ilgili bilgi kısıtlıdır. Bu makalede düşük molekül ağırlıklı heparin ile başarılı şekilde tedavi edilen renalven trombozlu ve serebral trombozlu iki olgu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, tromboz

ABSTRACT

Although thrombosis is a rare condition in newborns, early diagnosis is important because of its serious morbidity. The knowledge related to management strategies and the efficacy and safety of therapeutic agents is limited. In this paper, two cases with thrombosis who were treated with low-molecular-weight heparin successfully were reported.

Key Words: Newborn, thrombosis

Giriş

Trombotik hastalık yenidoğanlarda nadir görülmesine karşın ciddi morbiditeye yol açtığı için önemlidir. Sıklığı geniş çaplı çalışmalarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerine (YDYBÜ) kabul edilen hastalar arasında 10000'de 24, canlı doğumlar arasında 100000'de 5.1 olarak verilmektedir(1,2). Sıklık sırasına bakıldığında venöz trombozlar ilk sırayı almakta bunu arteriyel ve mikstrotrombozlar izlemektedir. Kateter ilişkili trombozlarda renal ventrombozu en yaygın görülmüştür(2). Bulgu ve semptomlar trombüsün yeri ve büyüklüğüne göre çeşitlilik göstermektedir. Vasküler tromboz tanısı görüntüleme yöntemleri ile doğrulanmalı ve protrombotik bozukluklar açısından detaylı olarak incelenmelidir. Yenidoğanda tedavi yöntemleri ve terapötik ajanların etki ve güvenilirlikleri ile ilgili kısıtlı bilgi bulunmakta, tromboza yaklaşım büyük ölçüde erişkin verilerine dayanılarak yapılmaktadır. Bu makalede farklı lokalizasyonlarda trombüs gelişen iki yenidoğan olgusu sunulmaktadır nadir görülen bu hastalıkta literatüre katkıda bulunmak istenildi.

Olgu 1

36 yaşındaki annenin 2. gebeliğinden 2. yaşayan olarak 39 haftalık normal

spontan vajinal yol (NSVY) ile 4100 gr doğan erkek bebek postnatal 3.gününde indirekt hiper bilirubinemi (İnd.Bil:21.9 mg/dL) tanısı ile YDYB servisine yatırıldı. Prenatal öyküden annenin diyet ile regüle edilmiş gestasyonel diyabeti olduğu, postnatal dönemde herhangi bir sorun ile karşılaşmadığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde sanlık dışında gününe göre % 4 patolojik kilo kaybı ve batında sol lumbal bölgede ele gelen kitlesi mevcuttu. Makroskopik hematürisi olan hastanın idrar incelemesinde hematürive proteinüri tespit edildi. Laboratuvar incelemesinde hafif trombositopeni (plt:131000/μL), böbrek fonksiyonlarında bozukluk (bun:84 mg/dL, kreatinin 2mg/dL), indirekt hiperbilirubinemi (İnd.bil:21,9mg/dL) ve CRP yüksekliği (CRP:1,8mg/dL) saptandı. Abdominal ultrasonografide (USG) sol hidronefroz tespit edilmesi üzerine yapılan renal doppler USG'de sol vena kava inferiordan sol renalvene uzanım gösteren trombüs ve sol sürrenalde 3x4 cm boyutunda kanama alanı izlendi. Eş zamanlı yapılan kontrastsız BT incelemede sol böbrekte boyut ve dansite artışı ile sol renalvende kalibrasyon artışı izlendi (Resim 1). Kanama diyatezine yönelik incelemede PT (PZ:12,6 s), APTT (20,4s) ve INR(1,1s) değerleri normal düzeylerde bulundu ve bilgisayarlı tomografi ile yapılan kraniyal görüntülemesinde patolojik bir bulguya rastlanmadı.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Nilgün Altuntaş

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Yenidoğan Bölümü 06039, Ankara/Türkiye

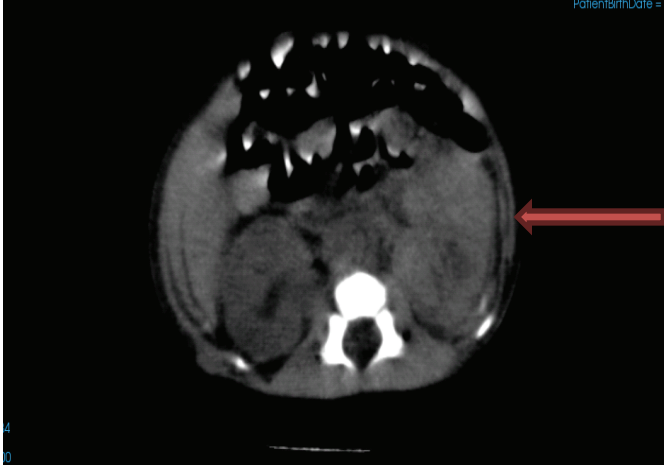
Tel/ Phone: 0532 300 50 40

E-mail: nilgunaltuntas@hotmail.com

Geliş Tarihi/ Received: 30.10.2014

Kabul Tarihi/ Accepted: 09.01.2015

Resim 1: Aksiyel kontrastsız BT kesitinde sol böbrek sağa kıyasla büyük ve hiperdens izleniyor (kırmızı ok). Ayrıca sol renal ven dilate izleniyor.



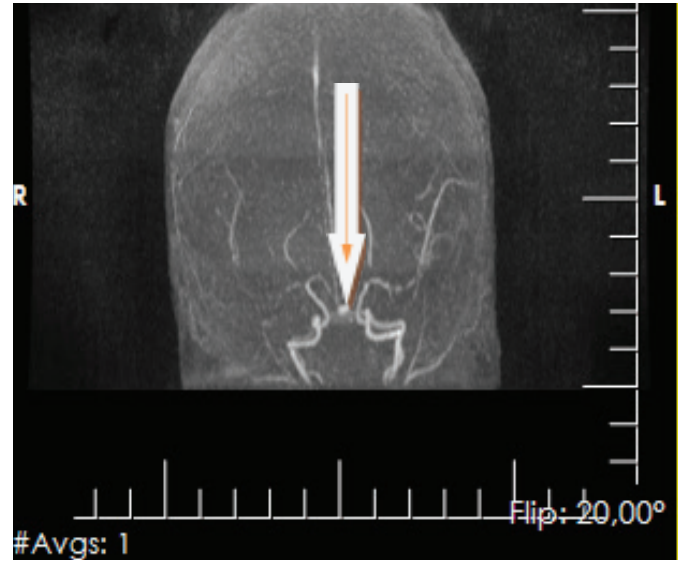
İndirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi başlanan hastanın dehidratasyonu uygun sıvı tedavisi ile düzeltildi. Eş zamanlı olarak sepsise yönelik ampisilin ve gentamisin, trombüse yönelik 1.5mg/kg/doz düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) subkutan olarak günde 2 defa başlandı ve günlük ultrasonografi ile sürrenal kanama takip edildi. İzlemede kanamada ilerleme olmadığı ve zamanla gerilediği gözlemlendi. Antifaktör Xa düzeyi izlenerek serum düzeyi 0.5-1 U/ml arasında tutuldu. Hastanın böbrek fonksiyonları 3 gün içerisinde düzeldi. Doppler ultrasonografisinde 4.günden itibaren vena kava inferioradaki trombüsün kaybolduğu ve renal vendeki trombüsün rekanalize olduğu gözlemlendi. Trombofiliye yönelik yapılan incelemesinde AT3: %81.2 (75-125), homosistein:11 mol/L (5-15), Protein C:%74 (%15-120), protein S:%85(%15-120) olarak saptandı. Genetik incelemesinde heterozigot faktör V leiden mutasyonu tespit edildi. Hasta yatışının 21.gününde taburcu edildi ve hematoloji bölümünün izleminde DMAH tedavisi 3 aya tamamlanarak kesildi.

Olgu 2

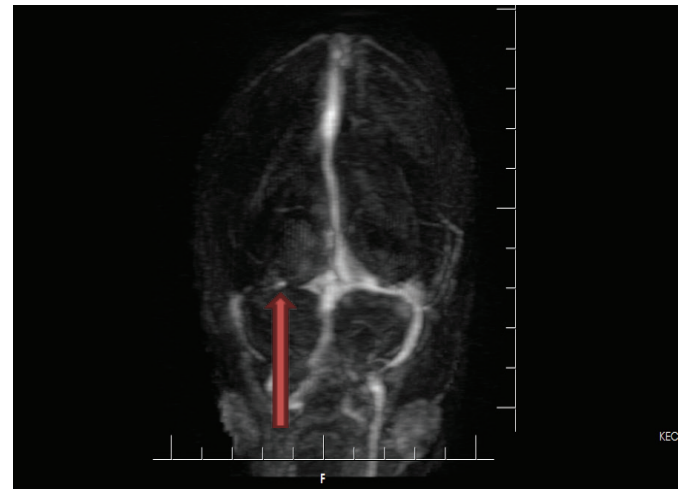
24 yaşındaki annenin 1. gebeliğinden 1. yaşayan olarak 40 haftalık C/S ile 3490 gr doğan erkek bebeğin APGAR skorları 1. ve 5. dakikada sırası ile 8 ve 9'du. Anne yanında izleme alınan bebek postnatal 18. saatinde apne ve morarma nedeniyle YDYB servisine kabul edildi. Prenatal öyküsünde annede idrar yolu enfeksiyonu (İYE) dışında bir özellik olmayan hastanın fizik muayenesinde hipoaktivite ve moro refleksinde azalma dışında patolojik bir bulguya rastlanmadı. Laboratuvar incelenmesinde tam kan sayımının, biyokimyasal parametrelerinin, CRP düzeyi ve kan gazı değerlerinin normal olduğu gözlemlendi. İzlem sırasında tekrarlayan, 40 saniyeye uzayan ve satürasyon düşüklüğünün eşlik ettiği apneleri oldu. Akciğer grafisi ve transfontanel USG'si normal olan hastanın EKO kardiyografisinde PDA ve PFO izlendi. Annede prenatal İYE öyküsü olması üzerine hastaya profilaktik olarak ampisilin ve gentamisin başlandı. Takipte apneleri izleyen, gözlerde sola kayma ve sol nazolabial sulkusta silinme gözlenen hastanın EEG'si normal olarak değerlendirildi. Hastanın ertesi gün sağ fokal tonik nöbetleri olması nedeni ile 20mg/kg fenobarbital yüklendi ve ardından idame tedavisine geçildi. Apneye yönelik olarak kafein tedavisi başlandı. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MR) ödeme sekonder sol sulkusda ve sol lateral ventrikülde belirgin silinme mevcut olup, median serebral arter sulama alanı lokalizasyonunda kısıtlanmış diffüzyon bulgusu saptandı. Ödem nedeni ile tedaviye 0,6 mg/kg dekort eklendi. MR anjiyografisinde; sol median serebralarter m1 segmentinde yer yer fokal stenozu düşündürür alanlar izlendi (Resim 2). MR venografisinde ise talamusta ve derin venöz yapılarla

trombüsler görüldü (Resim 3). Hastanın nöbetlerinin devam etmesi üzerine antiapopitotik etkinliği de olan levetirasetam tedaviye eklendi. TORCH tetkikleri negatifti. Bazal PT(13s), aPTT(21s), İNR (1,08 sn) ve d-dimer (1129ng/mL) düzeyleri alınarak hastaya tromboza yönelik olarak subkutan DMAH (2 X 1.5mg/kg/gün) başlandı ve anti faktör Xa düzeyi takip edilerek idame tedavisi uygulandı. Klinik ve radyolojik düzelmelerin ardından antiödem tedavisi 9.günde kesilen hasta antikonvülzan tedavisi ve DMAH ile 17.günde taburcu edildi. Trombofiliye yönelik yapılan tetkiklerinde; Homosistein(13,5 mol/L(4.6-8.1mol/L)), protein C (%70), protein S (%87), AT 3 (%108,9) ve aktive protein C rezistansı (%100) normal sınırlar içindeydi. Trombofili panelinde homozigot MTHFR C677T mutasyonu ve heterozigot PAİ serpine 1 mutasyonu saptandı.

Resim 2: TOF MRA'da sol MCA M1 segmentinde sinyal izlenmiyor.



Resim 3: MR venografide sağ transvers sinüste sola kıyasla kalibrasyon azalması ve fokal sinyal kaybı alanları izleniyor.



Tartışma

Yenidoğanda nadir görülmesine karşın yüksek mortalite ve morbidite nedeni ile trombozun erken tanınması önemlidir. İlk olguda hastaların ancak %13'ünde gözlenen (3) renal ven trombozunun (RVT) 3 kardinal belirtisinin tamamının (abdominal kitle, hematüri ve trombositopeni) görülmesi ve RVT için bir kaç risk faktörünün (diyabetik anne bebeği, dehidratasyon, sepsis) bulunması klinik tanının hızla konulmasını sağlamış ve daha sonra yapılan doppler ult-

rasonografisi ile tanı doğrulanmıştır. Bilindiği gibi RVT kateter ile ilişkili olan en yaygın trombozdur (2). Alttan yatan mekanizma azalmış renal kan akımı, hiperzömlarite, hiperkoagülabilite ve artmış vizkozitedir. Prematürite, perinatal asfiksi, dehidratasyon, şok, maternal diyabet, polistemi, sepsis ve siyanotik konjenital kalp hastalıkları RVT ile ilişkili risk faktörleridir(4,5). RVT sıklıkla tek taraflıdır ve hastaların 2/3'ünde sol böbrek tutulmaktadır. Trombozlar çoğunlukla ilk 3 günde oluşmakta (%67), term (%71) ve erkek bebeklerde (%67) daha fazla görülmektedir. Olgumuz da bu özellikleri taşımaktaydı. Öte yandan olgumuzda da bulunan trombüsün VKI'ya uzanımı yaklaşık olarak %44'ünde, adrenal hemoraji ise ancak %15'inde görülmektedir (6).

İkinci olgu ilk bakışta perinatal asfiksiyi düşündürmüştü ancak Apgar skorlarının iyi ve kord kan gazı değerlerinin normal olması bu tanıdan uzaklaştırmıştır. Trombozun perinatal asfiksiden ayırımı önemlidir çünkü asfiksi tedavisinde uygulanan soğutma yöntemi tromboz vakalarında kontrendikedir. Santral apne düşünülen durumlarda, nöbet etyolojisi araştırılırken serebral trombozun göz önünde bulundurulması ve MR anjiyografi yapılmasının önemi bu olgu oldukça iyi göstermektedir.

Tromboz tanısından sonra etyolojinin aydınlatılması gerekmektedir. Bilinen risk faktörleri dışında Antitrombin3, Protein C/S, plazminojen eksikliği, Faktör V Leiden, PT 20210A, MTHFR667 mutasyonları, homosistein ve lipoprotein (a) yüksekliği gibi protrombotik durumların yenidoğan ve çocuklarda trombo embolizm ile ilişkili olduğu bilinmektedir (7,8). Ancak bu durumların yenidoğan tromboz patogenezindeki rolü tam olarak açık değildir. Olgularımızda trombofilie yönelik yapılan tetkiklerde ilk olgumuzda heterozigot faktör V Leiden mutasyonu, ikinci olgumuzda homozigot MTHFR C677T mutasyonu ve heterozigot PAİ serpine 1 mutasyonu tespit edilmiştir.

Yenidoğan döneminde tromboz tedavi stratejileri ve kullanılan ajanların etki ve güvenilirlikleri ile ilgili bilgi sınırlıdır ve çoğunlukla erişkin verilerine dayanılarak yapılmaktadır. Asemptomatik vakalarda genellikle trombüsün yakın takibi ve destekleyici yaklaşım önerilmektedir (9). Kateter varlığında kateterin çıkarılması gerekmektedir. Semptomatik trombozda tedavi stratejilerinin klinik çalışmalara dayanmamasına ve sonuçları ile ilgili çok az veri olmasına karşın antikoagülan ve/veya trombolitik tedavi önerilmektedir (10,11). Antikoagülanlarla tedavi süresi için en uygun süre bilinmemekle birlikte genellikle uygulama süresi 6 hafta ile 3 ay arasında değişmektedir. Antikoagülan tedavide standart unfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmaktadır. Tedavi öncesi bazal PT, aPTT, fibrinojen ve trombosit düzeylerine bakılmalı ve kanamayı dışlamak için mutlaka transfontanel ultrasonografi yapılmalıdır. Tedavi süresince platelet sayısı 50000 / μ L'nin, fibrinojen düzeyi 1g/L'nin üzerinde tutulmalıdır. Unfraksiyone heparin düşük fiyat ve hızlı reverzibilite gibi avantajlarının yanında öngörülemez farmakokinetik cevap ve çok yakın izlem gerektirmesi gibi dezavantajlara sahiptir. Heparinin travenöz olarak 75-100 U/kg yükleme dozu ve 28U/kg/saat başlangıç idame dozu ile uygulanır. Devam dozu aPTT (normalin 1.5-2 katı) ve anti faktör Xa (0.35-0.7U/mL) düzeyine göre ayarlanır. Kanama gelişirse protamin sülfat ile inaktive edilir (100U heparinin aktivasyonu için 1mg protamin). Heparin ilişkili trombositopeni yenidoğanda tanımlanmıştır (12). Ancak insidansı tam olarak belirlemek zordur. Düşük molekül ağırlıklı heparinunfraksiyone heparine karşın daha avantajlıdır. Subkutan uygulanması, daha uzun antikoagülant etkisi, dozdan bağımsız klirensi, laboratuvar izlem gereksiniminin minimal ve immün aracılı trombositopeni riskinin az olması unfraksiyone heparine karşı olan üstünlükleridir ve bu nedenlerle daha çok tercih edilmektedir. Term bebeklerde 1.5-1.7 mg/kg/doz, preterm bebek-

lerde 2mg/kg/doz olmak üzere günde 2 doz uygulanır (3,6,13). İdame tedavi dozu uygulamadan 4-6 saat sonra bakılan anti faktör Xa düzeyini 0.5-1 U/mL düzeyinde tutacak şekilde düzenlenir. Trombolitik tedavi organ yetmezliğine neden olan majör damar tıkanıklıklarında önerilir. Doku plazminojen aktivatörleri daha düşük hipersensitivite riski nedeni ile sistemik tedavide santral veya periferik venöz kateter ile yükleme dozu olmadan 0.1-0.6mg/kg/saat 6 saat sürekli infüzyon şeklinde uygulanır (9). Fibrinojen düzeyi tedaviden önce ve 2 saat sonra rutin olarak ve kanama durumunda derhal ölçülmeli ve 1 g/ L'nin üzerinde tutulmalıdır. Bu amaçla gerekirse taze donmuş plazma veya kriyopresipitat verilmelidir. Trombosit sayısının 100000/ μ L'nin üzerinde tutulması da önerilir. Trombüsün erimesi etkinliğini gösterir. Fibrin/fibrinojen yıkım ürünleri ve d-dimer varlığı fibrinolitik durumu gösterir. Kritik durumlarda nadiren cerrahi trombektomi uygulanabilir.

İlk olgumuzda renal venden VKI'ya uzanan bir trombüs tespit edildiği ve böbrek fonksiyonları da bozuk olduğu için tedavi gerekmektedir. Ancak serebral kanamasının olması nedeni ile trombolitik tedavi düşünülmüdü. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi süresince serebral kanaması ultrasonografi ile yakından takip edildi ve bir komplikasyon gelişmedi. İkinci olgumuzda nöbet olması yine trombolitik tedavi için bir kontrendikasyon oluşturmaktaydı. Bu olguda da düşük molekül ağırlıklı heparin tercih edildi ve ek olarak beyin ödemi için dekort, nöbet için antikonvülzan tedavi uygulandı. Her iki olguda da tedavi 3 aya tamamlandı ve herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

Kaynaklar

- Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995;96:939.
- Nowak-Göttl U, VonKries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76: 163.
- Zigman A, Yazbeck S, Emil S, Nyugen L. Renal vein thrombosis: A 10-year review. *J Pediatr Surg* 2000; 35:1540.
- Kosch A, Kuwertz-Bröking E, Heller C, et al. Renal venous thrombosis in neonates: prothrombotic risk factors and long-term follow-up. *Blood* 2004; 104:1356.
- Winyard PJ, Bharucha T, De Bruyn R, Dillon MJ, van'tHoff W, Trompeter RS. Perinatal renal venous thrombosis: presenting renal length predicts outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:273.
- Lau KK, Stoffman JM, Williams S, McCusker P, Brandao L, Patel S, Chan AK. Neonatal renal vein thrombosis: review of the English language literature between 1992 and 2006. *Pediatrics* 2007; 120:1278.
- Edstrom CS, Christensen RD. Evaluation and treatment of thrombosis in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2000; 27:623.
- Andrew ME, Monagle P, deVeber G, Chan AK. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. *Hematology Am Soc Hematol Educ program* 2001; 358.
- Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM,

- Powers P. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; 70:165.
10. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Castle V, Powers P. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; 72:1651.
11. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80:1998.
12. Schwartz DS, Gettner PA, Konstantino MM, Bartley CL, Keller MS, Ehrenkranz RA, Jacobs HC. Umbilical venous catheterization and the risk of portal vein thrombosis. *J Pediatr* 1997; 131:760.
13. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, Vesely SK. Anti thrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. *Chest* 2012;141:737–801.