

Yenidoğan Döneminde Tromboz

Thrombosis in the Neonatal Period

İpek Akman, Ceyhun Dalkan

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

ÖZET

Yenidoğan döneminde prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik sistemler erişkinden farklılık gösterir, bu nedenle tromboza yatkınlık bu dönemde daha fazladır. Trombozların akut ve kronik sekelleri olabilir. Santral sinir sistemini tutan trombozlarda, serebral palsy, kognitif gerilik, epilepsi, işitme kusurları ve ölüm görülebilirken, renal ven trombozu görülen bebeklerde hipertansiyon, böbrek yetmezliği gelişebilir. Bu derlemede, yenidoğan döneminde önemli morbidite ve mortalite sorunu olan trombozla ilgili genetik ve kazanılmış risk faktörleri, klinik bulgular ve tedavi yolları tartışılacaktır. (*Gazi Med J 2012; 23: 19-24*)

Anahtar Sözcükler: Yenidoğan, tromboz, antikoagülan tedavi, perinatal inme

Geliş Tarihi: 28.12.2011

Kabul Tarihi: 27.02.2012

ABSTRACT

The procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic systems have differences during the neonatal period, and as a result, newborns have a greater predisposition to thrombosis than adults. Thrombosis may cause acute and chronic sequelae during this period. Cerebral palsy, cognitive retardation, epilepsy, hearing defects and death can occur with central nervous system thrombosis; hypertension and renal failure may develop in renal vein thrombosis. In this review, we will discuss the risk factors, clinical manifestations and treatment strategies of thrombosis in the neonatal period which have significant morbidity and mortality. (*Gazi Med J 2012; 23: 19-24*)

Key Words: Newborn, thrombosis, anticoagulant treatment, perinatal stroke

Received: 28.12.2011

Accepted: 27.02.2012

EPİDEMİYOLOJİ

Yenidoğan dönemindeki tromboz insidansı 1000 yenidoğan yoğun bakım yatışında 2.4 olarak hesaplanmaktadır (1). Nowalk-Göttl'ün Almanya'da yaptığı prospektif çalışmada, yenidoğan döneminde semptomatik tromboz insidansı 5.1/100 000 canlı doğum olarak bulunmuştur (2). Tromboembolik olaylar, özellikle yenidoğan ve adolesan döneminde diğer çocukluk dönemlerine göre çok daha sıktır. Yenidoğan döneminde tromboz gelişimi pediatrik yaş grubuna göre 5 kat daha fazladır. Her ne kadar tromboembolik olaylar çocuklarda daha nadir olarak gözlenirse de arteriyel ve venöz kateterizasyon

kullanımı nedeniyle özellikle yoğun bakım hastalarında tromboz sıklığı artmaktadır (3).

Kanada kayıtlarının incelenmesinde ise trombozlara bağlı toplam mortalite oranının %16 olduğu, %8.1'inde trombo-embolik olayın tekrarladığı, %12.4'ünde ise postflebitik sendrom görüldüğü belirtilmiştir (1).

Yenidoğanda Koagülasyon Sistemi

Hemostaz damar duvarı, trombositler ve plazma koagülasyon proteinleri ilişkisi ile sağlanan kompleks bir olaydır. Sağlıklı bebeklerde koagülasyon sisteminin hassas bir dengede olması nedeniyle kanama veya tromboz gelişmez, ancak genetik veya kazanılmış risk

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Ceyhun Dalkan, Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

Tel: +90 533 842 28 57 E-posta: dalkanc@yahoo.com

©Telif Hakkı 2012 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine www.gazimedicaljournal.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2012 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at www.gazimedicaljournal.org

doi:10.5152/gmj.2012.05

faktörleri (sistemik enfeksiyonlar, santral kateterizasyon vb.) varlığında tromboza yatkınlık olabilir (Şekil 1). Koagülasyon faktör düzeyleri, antikoagülan ve fibrinolitik sistemdeki protein düzeyleri yaşla birlikte değişir. Yenidoğan döneminde erişikine göre antikoagülan ve fibrinolitik sistem proteinlerinin daha düşük olması tromboz eğilimini artırır. Ancak bu dönemde K vitaminine bağlı koagülasyon faktörlerinin ve kontakt faktörleri düşük oluşu ve trombosit agregasyon azlığı da kanama riskini artırır. Tromboz riskini arttıran faktörler varlığında, hassas bir terazide dengede duran koagülasyon sistemi, tromboz yönüne doğru kayar (4).

Tablo 1'de tromboz riskini artıran risk faktörleri sayılmıştır.

Hastalar değerlendirilirken, yenidoğan trombozu için risk faktörü olarak annenin hastalıkları, plasentadaki hastalıklar, doğuma ve gebeliğe ait diğer komplikasyonlar konusunda detaylı anamnez alınmalıdır. Tromboz, multifaktöryel bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda trombozlu hastaların yakın akrabalarında da tromboz bildirilmesi, bu hastalıkta genetik faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir. En sık görülen hereditör bozukluklar Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonlarıdır (PTG 20210 A) (Tablo 2) (6). Faktör V Leiden mutasyon sıklığı beyaz ırkta %2-7 oranında, Türkiye'de %7-10, Kıbrıs Türk'ünde %12.2 sıklığındadır. Bazı hastalarda birden çok hereditör bozukluk veya eksiklik bir arada görülebilir (7).

Kocaman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, perinatal inmeli olgularda MTHFR mutasyonunu %51, Faktör V Leiden heterozigot mutasyonunu %20 olarak saptanmıştır (8). Yenidoğanda homozigot Faktör V Leiden mutasyonu veya homozigot protein C, protein S eksikliği purpura fulminansa yol açabilir (9).

PERİNATAL SEREBRAL İNME

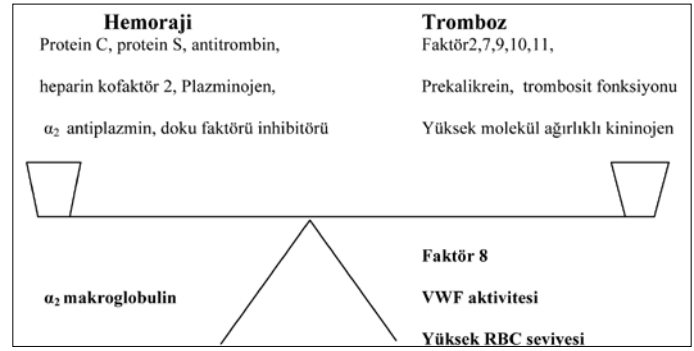
Perinatal serebral inme, 20. gestasyon haftasından sonra ve postnatal ilk 28 gün içinde vasküler bir olay sonucu fokal bir alanda serebral dolaşımın durduğunun nöroradyoloji veya nöropatoloji yoluyla belgelenmesidir (10). Olguların %70'inde enfekt nedeni arteriyel iskemik enfarkt, %30'unda ise sinovenöz trombozudur. Sinovenöz tromboz olgularının %40-60'ına hemorajik enfakt da eşlik eder (11).

Perinatal iskemik enfakt olgularında klinik bulgular tanı konulan yaşa bağlı olarak değişir. Yenidoğan döneminde tanı konulan olgular sıklıkla konvülsiyon ile başvurur. Ayrıca letarji, hipotoni, beslenme güçlüğü veya apne görülebilir. Eğer perinatal inme tanısı aylar sonra konursa, fokal güç kaybı, nörolojik gelişimi geriliği ve/veya konvülsiyon gibi bulgular ön plandadır. Klinik bulgular inmenin yeri ve büyüklüğüne bağlıdır (11).

a) Arteriyel İskemik Enfakt (AİE)

AİE'ta orta serebral arter en sık tutulan arterdir (Şekil 1). Olguların %80'inde bu arterin sulama alanında enfakt gelişir. Sol taraf sağdan daha sık tutulur ve erkeklerde daha sıktır (12). Gebelik komplikasyonları (preeklampsi, koriyoamniyonit, oligohidramnios, kordon anomalisi) olan gebelerde AİE riski 3-7 kat artabilir. Monozigot ikizlerde, ikizden birinin ölümü sonrası yaşayan ikize embolizasyon olabilir. İkizden ikize transfüzyon sendromunda da volümlerin artması tromboza eğilimi artırır. Olguların %50'sinde neden bulunamaz (13).

Zamanında doğmuş yenidoğanlarda konvülsiyonların ikinci en sık nedeni arteriyel iskemik inmedir (12). Trombozlarla ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu miadında ve/veya geç prematüre bebekler üzerinde yapılmıştır. Manon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, gestasyonel haftası 34 haftanın altında olan prematüre be-



Şekil 1. Yenidoğanın koagülasyon sisteminin hassas dengesi (4)

Tablo 1. Tromboz için risk faktörleri: (5)

Maternal Hastalıklar	Plasental hastalıklar
İnfertilite	Plasental trombozis
Pre-eklampsi	Ablasyo plasenta
koriyoamniyonit	Plasentada enfeksiyon
Otoimmün hastalıklar	Fetomaternal hemoraji
Koagülasyon bozuklukları	Plasental koriyoanjioma
İkizden ikize transfüzyon sendromu	
Kokain kullanımı	
Kan, homosistein ve lipid bozuklukları	Kardiyak hastalıklar
Polistemi	Konjenital kalp hastalıkları
Disemine intravasküler koagülasyon	Patent duktus arteriosus
Faktör V Leiden mutasyonu	Kardiyak cerrahi
Protein S ve C eksikliği	
Protrombin 20210A mutasyonu	
Homosisteinemi	Enfeksiyon hastalıkları
Lipoprotein a yükseliği	Menenjit
Faktör VIII	Sistemik enfeksiyon
Antifosfolipit antikorları	
Diğer hastalıklar	
Damarsal gelişim anomalileri	
Arterial diseksiyon	
Travma	
Kateterizasyon	
Dehidratasyon	
Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO)	

Tablo 2. Sık rastlanan Hereditör bozukluklar: (6)

Hereditör bozukluk	Trombozlu hasta %	Sağlıklı kişilerde %
FVL	20-50	3-7
PTG20210A	6.2	1.7-3
PC eksikliği	3-9	0.14-0.5
PS eksikliği	2-7.6	0.7
AT eksikliği	1.1-5	0.17
FVL: Faktör V Leiden, PTG20210A: Protrombin 20210A, PC: Protein C, PS: Protein S, AT: Antitrombin		

beklerde perinatal arteriyel inme 7/1000 oranında saptanmıştır, bu grupta tromboz zamanında doğmuş bebeklere göre 25 kat fazladır. Bunun nedeni, her prematüre bebeğe kranial ultrason çekilmesi nedeniyle tüm olgulara tanı konulması ve ayrıca zamanında doğmuş bebeklere göre daha fazla invaziv işlem (umbilikal ven kateterizasyonu) uygulanması olarak yorumlandı. Ayrıca bu çalışmada, prematüre bebeklerde orta serebral arterin lentikülositriat dalları tutulurken, zamanında doğmuş bebeklerde ise kortikal dalları tutulmaktadır. Bu çalışmada, prematürelerde klinik bulguların sıklığı, zamanında doğmuşlara göre daha farklı olup sadece %25'inde konvülsiyon gözlenirken, büyük çoğunluğu klinik bulgu vermeden tarama amaçlı çekilen kranial ultrason ile saptanmaktadır (14).

b) Serebral Sinovenöz Tromboz (SSVT)

Yenidoğan döneminde SSVT insidansı 2-5/100.000 tir. Erkeklerde daha sık görülür. Olguların %50'sinde çoklu sinüs tutulumu vardır. Çoklu sinüs tutulumu olduğunda mortalite ve nörolojik sekel riski artar. Olguların %40-60'ında hemorajik enfarkt da vardır. SSVT'lerin %20-60'ında herediter trombofili (Faktör V Leiden, Protrombin, Anti fosfolipit sendromu) vardır (15).

Yenidoğan döneminde olguların %80'i yüzeysel stablinüsler tutulurken, %39'unda ise derin venöz sinüsler tutulmaktadır. Şekil 2'de de görüldüğü gibi, olguların %55'inde süperior sagittal sinüs, %51'inde ise lateral sinüs tutulmaktadır. Derin venlerden %24 oranında straight sinüs tutulurken %10 oranında internal serebral ven tutulur. Sinus venozuz trombozlarda en sık karşılaşılan klinik bulgular konvülsiyon, apne ve beslenememedir.

Intraventriküler hemoraji genellikle 32 haftanın altı olan prematüre bebeklerde görülür (15). Wu ve arkadaşlarının intraventriküler kanaması olan 29 zamanında doğmuş yenidoğan ile yaptıkları çalışmada, olguların %31'inde santral venöz tromboz olduğu, %15'inde ise IVH'ye talamus kanaması eşlik ettiğini bildirdiler. Bu nedenle intra ventriküler hemorajisi olan tüm zamanında doğmuş bebeklerde MRI venografi ile venöz tromboz araştırılmalıdır (16).

Santral venöz trombozda mortalite %5'in altındadır ve genellikle mortalite sepsis, menenjit veya kompleks kardiyak defektlere bağlı olarak gerçekleşir. Bu hastalarda serebral palsy, kognitif bozukluklar, epilepsi ve duyu kusurları gibi kalıcı sekeller görülebilir (17).

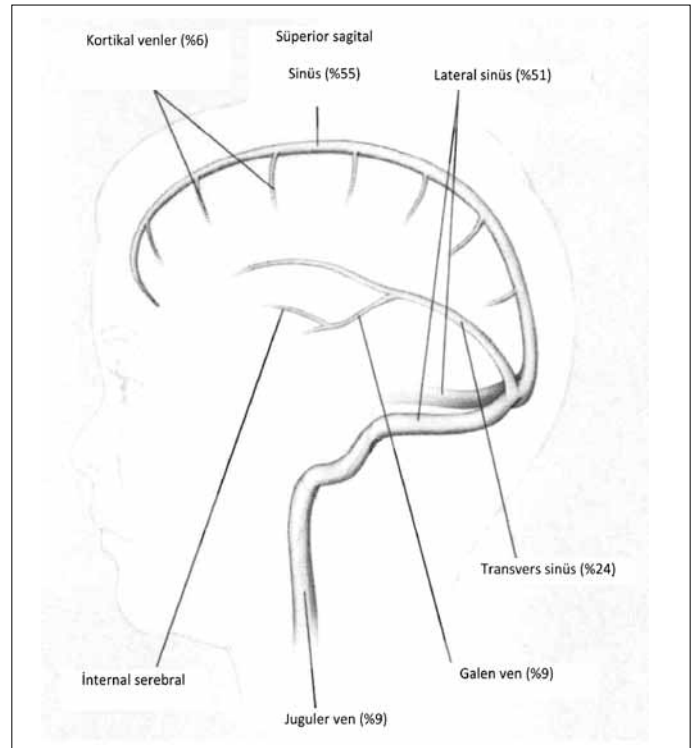
Perinatal İnmelerde Tedavi

Tedavi Tablo 3'e göre planlanabilir.

Tromboembolik olayların sıklığı çocuklarda gün geçtikçe arttığı için, antikoagülan kullanımı daha da yaygınlaşmaktadır. Standart antikoagülanların (heparin, LMWH ve vitamin K antagonistleri) yenidoğan döneminde kullanımı ile ilgili çok fazla sınırlama vardır. Diğer

tarafından yeni antikoagülan ajanlarla (bivalirudin, argatroban ve fondaparinux) ilgili her geçen gün yeni klinik çalışmalar yayınlanmakta ve bunların kullanımı ile ilgili öneriler çıkmaktadır. Yeni antikoagülanlar özellikle heparine bağlı trombositopeni (HIT) geliştiği, heparinin kontraendike olduğu olgularda, warfarinin de akut tedavide yeri olmadığı için tercih edilmelidirler. HIT gelişen erişkin ve çocuklarda ilk tercih argatroban olmalıdır. HIT'ın görüldüğü kardiyo-pulmoner cerrahi olgularında, bivalirudin önerilmektedir. Argatroban karaciğer enzimlerinde yükselmeye neden olduğu için, karaciğer sorunu olan hastalarda bivalirudin tercih edilmelidir, fakat şimdiye kadar yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu yeni antikoagülanlar akut tedavide tam anlamı ile güvenli değildir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Özetle, bu yeni antikoagülanların bir kısmı oral yolla kullanıldığı için gelecekte tromboz tedavisinde önemli bir yer tutacakları aşikardır. Fakat henüz daha çocuklarda ve özellikle yenidoğanlarda kullanımları ile ilgili yeterli klinik çalışma yapılmamıştır (20).

Tablo 4'de enoksiparinin yaşa ve kiloya bağlı uygulama protokolleri verilmiştir, ayrıca Tablo 5'de tedavi monitörizasyonu verilmiştir (21).



Şekil 2. Sinovenöz sistemin yandan görünümü ve tromboz tutulum sıklıkları (15)

Tablo 3. Perinatal inme tedavisindeki önerilen kılavuzlar (18, 19)

	Amerikan Kalp Birliği (18)	Amerikan Göğüs Doktorları Koleji (19)
AIE	Tedavi önerilmemektedir.	Kardiyo embolik olmayan inmede tedavi önerilmemektedir. Kardiyo embolik inmede 3 ay LMWH veya UFH önerilir. Tekrarlayan AIE: antitrombosit veya antikoagülan tedavi önerilir.
SSVT	Antikoagülanlar (LMWH veya UFH) seçilmiş olgularda önerilir. (Trombofilik hastalığı olanlar, multiple serebral veya sistemik embolisi olanlar) Trombolitik ajanlar önerilmez	LMWH veya UFH geniş serebral kanaması olmayanlara önerilir. (En az 6 hafta, en fazla 3 ay) Serebral kanaması varsa 7 gün sonra MRV tekrarlanır ve trombüste artış varsa antikoagülan tedavi başlanır. Trombolitik ajanlar önerilmez
AIE: Arteriyel iskemik enfekt, LMWH: düşük molekül ağırlıklı heparin, SSVT: sinovenöz tromboz, UFH: fraksiyone olmayan heparin		

Tablo 4. Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulama protokolü (21)

	Yaşa bağlı enoksiparin dozu*	
	<2 ay	>2 ay
Başlangıç tedavi dozu	1.5 mg/kg/doz 12 saatte bir	1 mg/kg/doz 12 saatte bir
Başlangıç profilaksi dozu	0.75 mg/kg/doz 12 saatte bir	0.5 mg/kg/doz 12 saatte bir
	VA bağlı reviparin dozu	
	<5 kg	> 5 kg
Başlangıç tedavi dozu	150 U/kg/doz 12 saatte bir	100 U/kg/doz 12 saatte bir
Başlangıç profilaksi dozu	50 U/kg/doz 12 saatte bir	30 U/kg/doz 12 saatte bir

*: doz yaşla ters orantılı, VA: Vücut ağırlığına

Tablo 5. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavi münitörizasyonu (21)

Anti-FXa U/mL	Tedaviye ara verme	Doz değişikliği	Anti-FXa tekrarı
<0.35	-	%25 artır	4 saat sonra
0.35-0.49	-	%10 artır	4 saat sonra
0.5-1	-	-	4 saat sonra ertesi gün bir hafta sonra aylık
1.1-1.5	-	%20 azalt	Yeni doz öncesi
1.6-1.5	3 saat	%30 azalt	Yeni doz öncesi ve 4 saat sonra
>2.0	Anti-FXa 0.5 U/L olana kadar	%40 azalt	Yeni doz öncesi, 0.5U/mL değilse 12 saatte bir

AntiFXa: anti faktör Xa, U: ünite,

RENAL VEN TROMBOZU (RVT)

Neonatal RVT, genellikle hasta prematüre bebeklerde veya diyabetik anne bebeklerinde görülen nadir bir problemdir. Kanada kayıtlarında insidans, 1000 yenidoğan yoğun bakım yatışının 0.5 olarak bildirilmiştir (22). Olguların %70-90'ında oranında tek taraflıdır ve tutulum sıklıkla sol böbrek tutulumu görülür. RVT olgularının %50'sinde hereditör trombofilisi saptanır. Hastalarda sepsis, hipovolemi, asfiksi, diyabetik anne bebeği olma veya katater kullanımı gibi risk faktörleri vardır. Renal perfüzyonun bozulması, vazokonstriksiyon olması ve dolaşımın yavaşlaması tromboza yatkınlık oluşturur. Olguların %75'inde RVT yaşamın ilk 3 gününde ortaya çıkar. FVL mutasyonu olan olgular RVT in utero gelişebilir. Bu olgularda renal ven veya inferior vena kavada kalsifikasyon görülebilir. Olguların %45'inde trombüs inferior vena kavaya uzanır, %15 olguya adrenal kanama da eşlik eder (22).

Makroskopik hematüri, trombositopeni ve batında kitle kardinal bulgulardır. Olguların hemen hepsinde bu üç bulgudan biri vardır, ancak üç bulgunun birlikte görülmesi oranı sadece %20'dir. Özellikle bilateral RVT olan olgularda üre, kreatinin yüksekliği görülebilir. Nadiren olaya hipertansiyon eşlik edebilse de genellikle geç dönemde ortaya çıkan bir bulgudur. RVT tanısı klinik şüphe olduğunda görüntüleme testleri kullanılarak kesinleştirilmelidir. İlk olarak pratik bir test olan renal ultrasonografi (USG) tercih edilmelidir. USG bulguları Tablo 6'da verilmiştir (22). Dopler USG, bilgisayarlı tomografi (BT)/bil-

gisayar tomografik anjiyografi, magnetik rezonans (MR), DTPA renal sin-tigrafi/MAG3 ve renal venografi tanıda kullanılabilir. Renkli doplerde ise etkilenmiş böbrekte akım azalması saptanır (23). BT anjiyografi ile renal venlerin görüntüsü saptanabilir. BT anjionun spesifite ve sensitivitesi %95'tir, fakat radyasyon vermesi ve nefrotoksik olması gibi dezavantajları vardır (24).

RVT tanısı konulan hastanın tedavisi yenidoğan, hematoloji ve nefroloji bölümleri ile birlikte yürütülmelidir. Eğer böbrek tutulumu tek taraflı, inferior vena kavaya yayılım yok ise ve böbrek fonksiyonları bozulmamış ise hasta yakından takip edilip antikoagülan tedavi gerekmez. İnferior vena kava tutulumu olan olgularda 3 ay düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi verilmelidir. Bilateral tutulumu olan ve renal fonksiyonları bozulmuş olgularda tPA ve düşük molekül ağırlıklı heparin birlikte verilmelidir. Tek taraflı RVT olan ancak hereditör trombofilisi olan olgular için kesin bir öneri yoktur. Bu konuda yeriye ihtiyaç vardır (22).

RVT'si olan olgularda mortalite %3.5, kronik böbrek yetmezliği %3, hipertansiyon %20 ve tutulan böbrekte atrofiye gidiş %70 oranında görülür. Olguların tromboembolik komplikasyonlar açısından takibi önemlidir. Antikoagülan tedavisinin böbrek atrofisini önlemedeki rolü kesin değildir. RVT geçiren bebeklerin hipertansiyon, proteinüri ve renal fonksiyon bozukluğu açısından izlenmesi gereklidir. Periyodik olarak USG taraması yapılmalıdır. Hereditör trombofilisi olan olgularda özellikle puberte döneminde RVT tekrarlayabilir (22).

PORTAL VENÖZ TROMBOZ (PVT)

Yenidoğan döneminde, PVT umbilikal venöz kateterizasyon yapılan hastalarda görülen enfeksiyonla birlikte görülen bir komplikasyondur. PVT, nadir görülen bir hastalık olarak bilinse de, gittikçe daha sık tanı konulmaya başlanmıştır (25). İnsidansı 1000 yenidoğan yoğun bakım yatışında ise 36 olarak bildirilmektedir (26). Olguların büyük çoğunluğuna yenidoğan döneminde tanı konulamayıp sıklıkla geç çocukluk döneminde portal hipertansiyon tanısı konulmaktadır (27).

Umbilikal venöz kateterizasyon, sepsis, trombofilisi, düşük kan akımı (polistemi), hipoksi, düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyonlar, gestasyonel diyabet ve kan değişimi başta gelen risk faktörleridir (28-30). Umbilikal venöz kateterizasyon uygulanan yenidoğanların %0-43'ünde asemptomatik PVT olduğu yönünde bir çok yayın vardır (31-34). Kataterizasyon süresinin uzaması, kataterden kan ürünü verilmesi ve özellikle kateterin karaciğere yerleşmesi tromboz riskini artırır (35, 36). Trombüs sıklıkla duktus venozus ile umbilikal venin birleşme yeri olan sol intrahepatik portal venedir. Umbilikal venöz kateterizasyon nedeniyle olan olguların büyük çoğunluğu 2 ay içinde kaybolmaktadır (37).

Tablo 6. Neonatal RVT’de ardışık ultrason değişiklikleri (22)

Erken dönem (ilk hafta)	Ara dönem (2. hafta)	Geç dönem (2. haftadan sonra)
• Böbrekte globüler genişleme • Ekojenitede artma • Kortiko-medüller sınırın kaybı • Normal sinüs ekojenitesinin kaybı	• Daha belirgin ve difüz böbrekte genişleme • Ekojenitede difüz ‘kar fırtınası’ görünümü • Kortiko-medüller farklılaşmanın kaybı • Hiperekojen (hemorajik) ve hipoekojen (ödem/rezorbe olan hemoraji) alanların birlikte olması • Renal ven ve IVC’da trombüs görülmesi	• Normal görünüm olabilir • Atrofik olabilir • Vasküler sistemde ve her iki böbrekte kalsifikasyon görülebilir

PVT’li bebeklerin yaklaşık %20’sinde trombositopeni, %7’sinde karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir. Neonatal PVT sonrası karaciğer lobunda atrofi veya portal hipertansiyon gelişebilir. Karaciğer lobundaki atrofi klinikte bir sorun yaratmamaktadır. Tanıda USG, dopler USG, MRI, BT ve anjiyografi kullanılabilir (25).

Tedavi konusunda kılavuz yoktur. Ayrıca asemptomatik olan olgularda tedavi verilip verilmemesi net değildir. Tedavi verilmeyecekse karaciğer fonksiyonları ve PVT görüntüleme ile yakından takip edilmelidir (25). Semptomatik olan olgularda kontraendikasyon olmadığında antikoagülan tedavi verilebilir. UFH ve/veya düşük molekül ağırlıklı heparin kısa süre ile kullanılabilir (19). Ayrıca semptomatik PVT olgularında tıkalı vene streptokinaz infüzyonu uygulaması konusunda olgu sunumları vardır (38).

NEONATAL PURPURA FULMİNANS (NPF)

NPF, yenidoğan döneminde gözlenen dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve perivasküler hemorajiye bağlı dermal mikrovasküler tromboz ile ortaya çıkan klinik patolojik tanıdır. Klinik bulguları ciltteki DİK ve hemorajik lezyonlara bağlıdır. Çok nadir görülen bir klinik tanı olsa da, tedavisi zor ve fatalitesi yüksektir. Erken tanı ve hızlı tedavi mortalite oranını azaltmak için çok önemlidir. Etiyolojisinde özellikle homozigot Protein C ve Protein S eksikliği üzerinde durulmaktadır. Bunun dışında enfeksiyonlar, DİK, antifosfolipit antikorları varlığında Protein C ve Protein S hızlı tüketildiğinden, karaciğer yetmezliği, galaktozemi, ve warfarin tedavisi sırasında NPF görülebilir (27).

Özellikle yenidoğan döneminde tüm vücutta yaygın purpuralar görülür. Protein C veya Protein S eksikliğinin derecesine bağlı olarak semptomlar genellikle ilk 12 saat içinde çıkar (39, 40). Akut dönemde, laboratuvar da DİK bulguları saptanır. Hastanın ve ailesinin Protein C ve Protein S düzeyi ölçülmelidir. Homozigot hastalarda Protein C ve Protein S düzeyi ölçülmeyecek kadar düşüktür. Ayrıca bu hastalarda genetik danışma ve ilerde prenatal tanı için mutasyon analizi de yapılmalıdır (27).

Tedavide hedef, DİK’in kontrol altında tutulması, trombosit sayısının 50.000’in, fibrinojen seviyesinin 1 g/L’nin üzerinde olmasıdır. Bunun için taze dondurulmuş plazma (TDP) veya kriyopresipitat kullanılabilir. Eğer Protein C veya S eksikliği tanısı konulursa, Protein C veya S konsantresi bulunana kadar 6-12 saat ara ile 10-20/ml/kg TDP verilmelidir. 1 ml/kg TDP’nin plazma Protein C düzeyini 1 IU/dl çıkardığı bilinmektedir. Piyasada insan plazmasından elde edilmiş ve virus inaktivasyonu yapılmış Protein C konsantreleri (Ceprotin veya Prote-xil) vardır. 50-100 IU/kg dozunda 6 saatte bir kullanılarak Protein C düzeyinin 50 IU/dl’ye çıkarılması hedeflenmelidir. Süt çocuklarında rekombinan aktive Protein C’ye bağlı kanamalar rapor edildiğinden, yenidoğanda kullanımları önerilmez. TDP veya Protein C/S replasma-

nına ek olarak hemen antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Bunun için LMWH veya UFH kullanılabilir. Warfarin ise warfarinin neden olduğu ciltte nekroz ve diğer trombotik komplikasyonlardan kaçınmak için UFH/LMWH tedavisinden birkaç gün sonra başlanmalıdır. Ayrıca etyolojide sepsis var ise, geniş spektrumlu antibiyotik de başlanmalıdır. Bu hastaların idame tedavisinde ise 1-3 gün ara ile Protein C konsantresi warfarinle birlikte verilmelidir (27).

NPF, fatal seyirli bir hastalık olduğu için erken tanı ve hızlı tedavi ile mortalite ve morbiditesi azaltılabilir (27).

SONUÇ

Yenidoğan döneminde tromboz gelişimi diğer pediatrik yaş grubuna göre 5 kat daha fazladır. Trombozlarla ilgili genetik veya kazanılmış risk faktörleri olan hastalarda tanı erken konulup tedavi başlanmalıdır. Konvülsiyon ile başvuran yenidoğanlarda perinatal inme olabileceği, zamanında doğmuş ve geç prematüre bebeklerde intraventriküler kanama olduğunda serebral sinovenöz tromboz olabileceği düşünülmelidir. Diyabetik anne bebekleri ve asfiktik bebekler renal ven trombozu riski taşırlar. Bilateral renal ven trombozu olan olgularda fibrinolitik ve antikoagülan tedavi ile renal fonksiyonlar korunabilir. Umbilikal kateterlerin uzun süre kullanılması (umbilikal ven kateteri 14 günden uzun süre kullanılmamalıdır), kateterin yanlış pozisyonunda bulunması veya kateterden kan ürünü verilmesi, tromboz riskini artırır.

Intrakranial kanama olmayan SSVT olguları, kardiyoembolik arteriyel iskemik inme saptanan olgularda, IVC yayılımı olan ve/veya bilateral RVT saptanan, periferik arter trombozu, aortada tromboz olan hastalarda antitrombotik tedavi başlanabilir. Bu durumlarda düşük molekül ağırlıklı heparin tercih edilmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995; 96: 939-43.
2. Nowalk Göttel U, Kries RV, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two years survey. *Archives of Diseases in Childhood Fetal Neonatal Edition* 1997; 76: F163-7. [CrossRef]
3. Journeyake JM, Manco-Johnson MJ. Thrombosis during infancy and childhood: what we know what we do not know. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18: 1315-38. [CrossRef]
4. Saxonhouse MA, Burchfield DJ. The evaluation and management of Postnatal thromboses. *J Perinatol* 2009; 29: 467-78. [CrossRef]
5. Lynch JK. Epidemiology and classification of perinatal stroke. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 245-9. [CrossRef]

6. Ünüvar A. Kalıtsal Trombofililer 2011: Pediatrik Görüş. Türk Hematoloji Derneği XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi Konuşmaları Kitapçığı 2010; 116-21.
7. Akar N, Factor V 1691 G-A mutation distribution in a healthy Turkish population. Turk J Hematol 2009; 26: 9-11.
8. Kocaman C, Yilmaz Y. Etiological analysis of presumed perinatal stroke. Brain & Development 2012; 34: 133-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Price VE, Ledingham DL, Krümpei A, Chan AK. Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. Semin Fetal Neonatal Med 2011; 318-22. [\[CrossRef\]](#)
10. Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by National Institute of Child Health and National Institute of Neurologic Disorders and Stroke. Pediatrics 2007; 120: 609-16. [\[CrossRef\]](#)
11. Crossen MH, van Ommen CH, Appel IM. Etiology and treatment of perinatal stroke, a role for prothrombic coagulation factors? Semin Fetal Neonatal Med 2009; 14: 311-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Barnette AR, Terrie E, Inder E. Evaluation and Management of Stroke in the Neonate. Clin Perinatol 2009; 36: 125-36. [\[CrossRef\]](#)
13. Benders MJ, Groenendaal F, De Vries LS. Preterm arterial ischemic stroke. Semin Fetal Neonatal Med 2009; 14: 272-7. [\[CrossRef\]](#)
14. Benders MJ, Groenendaal F, Uiterwaal CS, Nikkels PG, Bruinse HW, Nieuwstein RA, et al. Perinatal Arterial Stroke in the Preterm Infant. Maternal and Infant Characteristics Associated With Perinatal Arterial Stroke in the Preterm Infant. Stroke. 2007; 38: 1759-65. [\[CrossRef\]](#)
15. Veber G, Andrew M, Adams C et al. Cerebral Sinovenous Thrombosis in Children. N Engl J Med 2001; 345: 417-23. [\[CrossRef\]](#)
16. Wu YW, Hamrick SE, Miller SP, Haward MF, Lai MC, Callen PW, et al. Intraventricular hemorrhage in term neonates caused by sinovenous thrombosis. Ann Neurol 2003; 54: 123-6. [\[CrossRef\]](#)
17. Golomb MR. Outcomes of perinatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. Semin Fetal Neonatal Med 2009; 4: 318-22. [\[CrossRef\]](#)
18. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, Deveber G, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Stroke 2008; 39: 264-91. [\[CrossRef\]](#)
19. Monagle P, Chalmers E, Chan A, DeVeber G, Kirkham F, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 887s-968s.
20. Yough G. Old and new antithrombotic drugs in neonates and infants. Semin Fetal Neonatal Med 2011; 16: 349-54. [\[CrossRef\]](#)
21. Gürgey A. Çocuklarda Antitrombotik Tedavi. Türk Hematoloji Derneği Temel Hemostaz Tromboz Kursu. 2007 http://www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/2007thtk_16.pdf
22. Brandao LR, Simpson AE, Lau KK. Neonatal renal vein thrombosis. Semin Fetal Neonatal Med 2011; 16: 23-328. [\[CrossRef\]](#)
23. Radermacher J. Ultrasonography of the kidney and renal vessels. Normal findings, inherited and parenchymal diseases. Urologe A 2005; 44: 1351-63.
24. Alvarez-Castells A, Sebastiá Cerqueda C, Quiroga Gómez S. Computerized tomography angiography of renal vessels. Arch Esp Urol 2001; 54: 603-15.
25. Williams S, Chan KCA. Neonatal portal vein thrombosis: Diagnosis and management. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 2011; 16: 329-39. [\[CrossRef\]](#)
26. Morag I, Epelman M, Daneman A, Moineddin R, Parvez B, Shechter T, et al. Portal vein thrombosis in the neonate: risk factors, course and outcome. J Pediatr 2006; 148: 735-9. [\[CrossRef\]](#)
27. Williams S, Chan AKC. Neonatal portal vein thrombosis: Diagnosis and management. Semin Fetal Neonatal Med 2011; 6: 329-39. [\[CrossRef\]](#)
28. Seibert JJ, Taylor BJ, Williamson SL, Williams BJ, Szabo JS, Corbitt SL. Sonographic detection of neonatal umbilical-artery thrombosis: clinical correlation. JR Am J Roentgenol 1987; 148: 965-8.
29. Scott JM. Iatrogenic lesions in babies following umbilical vein catheterization. Arch Dis Child 1965; 40: 426-9. [\[CrossRef\]](#)
30. Wigger HJ, Bransilver BR, Blanc WA. Thromboses due to catheterization in infants and children. J Pediatr 1970; 76: 1-11. [\[CrossRef\]](#)
31. Schwartz DS, Gettner PA, Konstantino MM, Bartley CL, Keller MS, Ehrenkranz RA, et al. Umbilical venous catheterization and the risk of portal thrombosis. J Pediatr 1997; 131: 760-2. [\[CrossRef\]](#)
32. 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.
33. Scott JM, Iatrogenic lesions in babies following umbilical vein catheterization. Arch Dis Child 1965; 40: 426-9. [\[CrossRef\]](#)
34. Gharebaghi MM, Nemat M, Hosseini SS, Taei R, Ghargharechi R. Umbilical vascular catheter associated portal vein thrombosis detected by ultrasound. Indian J Pediatr 2011; 78: 161-4. [\[CrossRef\]](#)
35. Seibert JJ, Taylor BJ, Williamson SL, Williams BJ, Szabo JS, Corbitt SL. Sonographic detection of neonatal umbilical-artery thrombosis: clinical correlation. JR Am J Roentgenol 1987; 148: 965-8.
36. Scott JM. Iatrogenic lesions in babies following umbilical vein catheterization. Arch Dis Child 1965; 40: 426-9. [\[CrossRef\]](#)
37. 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.
38. Rehan VK, Cronin CM, Bowman JM. Neonatal portal vein thrombosis successfully treated by regional streptokinase infusion. Eur J Pediatr 1994; 153: 456-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Tuddenham EG, Takase T, Thomas AE, Awidi AS, Madanat FF, Abu Hajir MM, et al. Homozygous protein C deficiency with delay symptoms at 7 to 10 months. Thromb Res 1989; 53: 475-84. [\[CrossRef\]](#)
40. Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW. Diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the working party on homozygous protein C deficiency of the Subcommittee on Protein C and Protein S, International Committee on Thrombosis and Haemostasis. J Pediatr 1989; 114: 528-34. [\[CrossRef\]](#)