

## Neonatal arteriyel tromboz

Arzu Dursun<sup>1</sup>, Ayşegül Zenciroğlu<sup>2</sup>, Nurullah Okumuş<sup>2</sup>

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>1</sup>Pedatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pedatri Doçenti

**SUMMARY:** Dursun A, Zenciroğlu A, Okumuş N. (Dr. Sami Ulus Women and Children Training and Research Hospital). Neonatal arterial thrombosis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2012; 55: 100-109.

Thrombotic events are seen more frequently in newborns compared with children and adults. An immature hemolytic system increases the risk of thrombosis in newborns. In parallel to developments in the neonatal intensive care unit (NICU), invasive vascular procedures have become more and more common in newborns. Increased vascular interventions in newborns have also increased the risk of venous and arterial thrombosis, although neonatal arterial thrombosis is seen rarely when compared with venous thrombosis. However, neonatal arterial thrombosis has a higher mortality and morbidity. A wait-and-see approach (expectant management), anticoagulants, thrombolytics, and surgical approaches can be used in the treatment of neonatal arterial thrombosis. Today, there is no gold standard treatment approach or widely accepted treatment algorithms for neonatal arterial thrombosis. In this review, the incidence, etiology, clinical presentation, and treatment approaches in neonatal arterial thrombosis are summarized.

**Key words:** thrombosis, arterial thrombosis, neonatal arterial thrombosis, newborns.

**ÖZET:** Trombotik olaylar, erişkinlere ve çocukluk çağıının diğer yaş gruplarına göre yenidoğanlarda daha sık görülmektedir. İmmatür hemolitik sistemleri nedeniyle yenidoğanlar tromboza eğilimlidir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde uygulanan tedavi ve bakımın yıllar içerisinde ilerlemesi ile kritik hasta ve prematüre bebeklerin yaşam şansı artmakta ve damar içi kateter uygulamaları başta olmak üzere hasta başına uygulanan invaziv girişim sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Neonatal tromboz etiolojisindeki yeri %90'lara varan kateter uygulamalarındaki bu artışla birlikte venöz ve arteriyel tromboz insidansında da artış gözlenmektedir. Neonatal arteriyel tromboz, venöz trombozlara göre çok daha nadir görülmekle birlikte yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Tedavide en çok antikoagülan ilaçlar kullanılmakla beraber trombolitik ilaçlar, cerrahi yöntem ve bekle-gör yöntemi de kullanılmaktadır. Ancak günümüzde neonatal arteriyel trombozların tedavisi ile ilgili kabul görmüş bir algoritim bulunmamaktadır. Bu derlemede neonatal varteriyel tromboz insidansı, etiolojisi ve kliniği üzerinde durularak laboratuvar araştırmaları, tanısı ve tedavisini içeren bir algoritim tanımlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** tromboz, arteriyel tromboz, neonatal arteriyel tromboz, yenidoğan.

Çocukluk grubu içerisinde trombotik olaylar en fazla yenidoğan döneminde kritik hastalığı olan bebeklerde görülmektedir. Yenidoğanlar immatür hemolitik sistemleri nedeniyle tromboza eğilimlidir.<sup>1,2</sup> Pıhtılaşma faktörleri, von Willebrand faktör, fibrinojen düzeyleri ile protein C, protein S, antitrombin gibi koagülasyon inhibitörleri ve fibrinolitik faktör düzeyleri çocukluk çağıının diğer yaş gruplarına ve erişkinlere göre yenidoğanlarda

daha düşüktür.<sup>3</sup> Yenidoğanlar, hemostatik sistemlerindeki bu farklılıklar nedeniyle daha büyük çocuklara göre hem kanama hem de trombotik komplikasyonlara daha eğilimlidirler.<sup>3</sup> Yenidoğan yoğun bakım üniteleri'nin (YYBÜ) yaygınlaşması ve bu ünitelerde uygulanan tedavilerin ve bakımın gün geçtikçe ilerlemesi ile kritik hasta ve prematüre bebeklerin yaşama şansı artmaktadır. YYBÜ'deki bu gelişmelere paralel olarak da hasta başına uygulanan invaziv

işlem sayısı artmaktadır. Bu invaziv girişimler arasında santral venöz kateter, arteriyel kateter, umbilikal venöz kateter ve umbilikal arteriyel kateter önemli bir yere sahiptir. Gerek kan örneği almak gerekse hemodinamik monitorizasyon amacıyla YYBÜ'de özellikle kritik hastalarda arteriyel kateter uygulaması artan oranlarda tercih edilmektedir. Günümüzde YYBÜ'e yatan bebeklerin yaklaşık %15'ine ve 1000 gr altı prematüre bebeklerin %50'sine umbilikal kateter takılmaktadır.<sup>4</sup> Neonatal tromboz etiolojisinde çok önemli olan kateter uygulamalarındaki bu artışla birlikte venöz ve arteriyel tromboz insidansında da artış gözlenmektedir.

Neonatal arteriyel tromboz, venöz trombozlara göre çok daha seyrek görülmekle birlikte yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olması nedeniyle tanı ve tedavisi daha da önemlidir. Ancak günümüzde neonatal arteriyel trombozların tedavisi ile ilgili kabul görmüş bir algoritma bulunmamaktadır. Bu derlemede neonatal arteriyel tromboz insidansı, etiolojisi ve kliniği üzerinde durularak laboratuvar araştırmaları, tanısı ve tedavisini içeren bir algoritma tanımlanmıştır.

### Sıklık

Semptomatik neonatal tromboz insidansı 100 000 canlı doğumda 5.1 olarak bildirilmiştir.<sup>5</sup> Bunların çoğu da venöz trombozdur. Neonatal arteriyel tromboz çok daha seyrek görülen bir durumdur. 2002 yılındaki bir araştırmada neonatal arteriyel trombozun insidansı 10 000 canlı doğumda 0.25 olarak bildirilmiştir.<sup>6,7</sup> Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan bebeklerde neonatal tromboz insidansı 1994 yılında yapılan bir çalışmada 1000 başvuruda 2.4 olarak saptanmıştır.<sup>8</sup> Bu oran aradan geçen yıllar içerisinde santral venöz, umbilikal venöz ve arteriyel kateter uygulamalarındaki artış ile birlikte günümüzde çok daha artmıştır. Van Elteren ve arkadaşları<sup>9</sup> tarafından 2004-2010 arasındaki dönemi içeren çalışmada bu oran 1000 başvuruda 6.8 olarak bildirilmiştir. Türkiye'den Demirel ve arkadaşları<sup>10</sup> tarafından yapılan bir çalışmada üç yıllık dönemde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde neonatal tromboz tanısı ile izlenen 25 hastanın %28'inin arteriyel tromboz olduğu bildirilmiştir.

### Risk faktörleri

#### Kazanılmış risk faktörleri

Tüm yaş grupları için tromboembolinin en önemli risk faktörü *kritik hastalık* (Tablo I) varlığıdır.<sup>11</sup> Yoğun bakımda yatan hastada *immobilizasyon, intravasküler volümdeki ani değişiklikler ve aşırı intravasküler girişimler* trombüs riskinin artmasına katkıda bulunmaktadır.<sup>11</sup> Yenidoğanlarda uygulanan kateterlerin damar çapına göre daha ileri yaşlara göre göreceli olarak geniş olması bu riski daha da arttırmaktadır.<sup>11</sup> İntravasküler kateterler fibrin ve trombositler için bir yuva gibi davranabilir, damar endoteline zarar verebilir, damarı tıkayabilir, vazospazma yol açabilir ve bu şekilde damar içinde trombüs oluşumuna neden olabilirler. Geniş bir araştırmada tüm neonatal trombozların %89'unun *intravasküler kateterlerle* ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>8</sup> Bu durum hem venöz hem de arteriyel trombozlar için geçerlidir. Neonatal arteriyel trombozun da etiolojisinde %90 oranında arteriyel kateterler yer almaktadır.<sup>6, 7, 12</sup>

Neonatal dönemde en çok uygulanan arteriyel kateter umbilikal arter kateteridir. Umbilikal arteriyel katetere bağlı tromboz insidansı sadece semptomu olan olguların araştırıldığı çalışmalarda %1-4 arasında, tanı yöntemi olarak ultrasonografi kullanılan çalışmalarda %14-35 arasında; anjiyografi kullanılan araştırmalarda ise %64'e kadar yüksek oranlarda bildirilmiştir.<sup>6, 7, 12-15</sup> Umbilikal kateterden kalsiyum infüzyonu uygulanması, 3.5 Fr boyutunda kateter kullanılması, kateterin renal arter düzeyi üzerinde yerleştirilmiş olması ve uzun süre kalması tromboz riskini arttıran diğer faktörlerdir.<sup>14, 16, 17</sup> Ayrıca Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tromboz riski nedeniyle umbilikal arteriyel kateterin düşük yerleşimli yerine yüksek yerleşimli tercih edilmesini önermektedir.<sup>14</sup>

Yenidoğanlarda arteriyel kateterizasyon için periferik arterler ve femoral arter diğer yaş gruplarına göre çok daha seyrek tercih edilmektedir. Periferik arteriyel kateterizasyonda tromboz sıklığı ise yeterli araştırma bulunmadığı için bilinmemektedir.<sup>3</sup> Periferik arteriyel kateterizasyonda unutulmaması gereken bir nokta; ekstremité bölgesini besleyen tek periferik arter söz konusu olduğunda (örneğin; brakial arter) bu artere takılan kateterin iskemik

**Tablo I.** Neonatal trombozun kazanılmış risk faktörleri.

Perinatal hastalıklar	Asfiksi Respiratuar distres sendromu Diyabetik anne bebeği Neonatal enfeksiyonlar Nekrotizan enterokolit Dehidratasyon Konjenital Nefrotik sendrom Polistemi
Girişimler	Santral kateterler Umbilikal kateterler Periferik kateterler Ameliyatlar Renal transplantasyon İmmobilizasyon Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
Akut hastalıklar	Travma Sepsis Dehidratasyon Akut romatolojik hastalıklar Nefrotik sendrom Akut lenfoblastik lösemi Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu
Kronik hastalıklar	Malignansiler Renal hastalıklar Konjenital kalp hastalıkları Kronik romatolojik hastalıklar
İlaçlar	İntrauterin kokain ile karşılaşma Prednizon Koagülasyon faktör konsantreleri Heparin Antifibrinolitik ilaçlar

Kaynak 21'den alınmıştır.

zedelenmeye yol açma riskinin çift arteriyel sistem bulunan bölgelere göre (örneğin; radial/ulnar arterler) çok daha yüksek olduğudur. Periferik arteriyel kateteri olan hastalarda ekstremite nabızlarının gün içinde yakın takip edilmesi gerekmektedir.<sup>3</sup>

Önemli bir neonatal mortalite ve morbidite nedeni olan *sepsis* bir diğer neonatal tromboz nedenidir. Neonatal sepsiste artmış tüketim ve koagülasyon inhibitörlerinin yetersiz desteği nedeniyle tromboza eğilim olmaktadır. Ayrıca sepsiste artan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) aktivitesi ve azalan protein C düzeyi tromboz oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Koagülasyon faktörlerinin tüketiminin daha çok mikrosirkülatuar tromboz oluşumuna neden olduğu görülse de özellikle umbilikal arteriyel kateter varlığında büyük arteriyel damarlarda da tromboz görülebilmektedir.<sup>11</sup>

Neonatal arteriyel trombozun bir diğer önemli risk faktörü de *siyanotik konjenital kalp hastalıkları*dır. Siyanotik konjenital kalp

hastalıklarında şant trombozu, koroner arter trombozu ve diğer arteriyel tromboemboli riskleri artmıştır.<sup>11,18</sup> Siyanotik konjenital kalp hastalığı olan altı aylıktan küçük bebeklerde venöz tromboz riskinin %50, arteriyel tromboz riskinin ise %70 olduğu bildirilmiştir.<sup>11,14</sup> Konjenital kalp hastalıklarında cerrahi uygulamalarının ve kateter uygulamalarının artışı ile bu tromboz riski de artmaktadır.<sup>11</sup> Bu hastalarda kardiyak kateterizasyon için özellikle femoral damarlar tercih edilebilmektedir. İşlemin teknik olarak zor olması ve kateter/femoral arter boyutu oranının fazla olması tromboz riskini daha da arttırmaktadır. Ayrıca kompleks kalp hastalıklarında görülebilen sağ-sol şantlarda da paradoks emboli riski daha fazla görülmektedir.<sup>11</sup>

Neonatal arteriyel trombozun diğer risk faktörleri *kardiyak ve pulmoner anormallikler, asfiksi, aşırı permatürite, hipertansiyon, fetal mekonyum aspirasyonu, maternal diyabet, dehidratasyon, polistemi, sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu, ile*

annenin gebeliğinde/kokain kullanması, karşılaşma kardiyak 'bypass' sırasında aşırı epsilon aminokaproik asid kullanımı, patent duktus arteriozus ve faktör V Leiden mutasyonu gibi konjenital trombofililerin olmasıdır.<sup>11,17,19,20</sup> Ayrıca aort trombozunda olduğu gibi çok nadir olarak da spontan arteriyel tromboz görülebilmektedir. Neonatal trombozların kazanılmış risk faktörleri Tablo I'de özetlenmiştir.

### Konjenital risk faktörleri (konjenital trombofililer)

Yenidoğanlarda ve çocuklarda tromboz ile ilişkili olduğu bulunan konjenital trombofililer: antitrombin III, protein C ve protein S eksikliği; aktive protein C rezistansı; protrombin G2010A, metilen tetrahidrofolat redüktaz C677T (MTHFR667) ve faktör V Leiden mutasyonu; homosistein ve lipoprotein a yüksekliğidir (Tablo II).<sup>17,21</sup> Bununla birlikte trombozu olan yenidoğanlarda bu konjenital tromboembolilerin insidansı ile ilgili veri yetersizdir ve bu tromboembolik durumların neonatal tromboz patogenezi olan katkısı belirsizdir.<sup>22</sup> Neonatal trombozu olan olgu sunumlarında konjenital trombofilisi saptanan birçok olgu bulunmakla birlikte trombozu olmayan kontrol grubunu içeren çalışmalarda konjenital trombofililer ile neonatal tromboz ilişkisi konusunda farklı veriler bildirilmiştir. Turebylu ve arkadaşları<sup>23</sup> umbilikal kateter takılan 53 yenidoğanı içeren çalışmalarında 16 yenidoğanda tromboz saptamışlar ve konjenital trombofilik durumların (MTHFR667, faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin G2010A

gibi) umbilikal kateteri olan olgularda tromboz riskini arttırmadığını bildirmişlerdir. Heller ve arkadaşları<sup>24</sup> ise infantil dönemde görülen abdominal venöz trombozlarda konjenital trombofilik risk faktörlerinin önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir. Neonatal tromboza neden olabilen konjenital trombofililer Tablo II'de özetlenmiştir. Tablo II'de verilen konjenital trombofililerin sıklığı her ülkede etnik yapıya bağlı olarak değişken olabilir.

### Klinik bulgular

Trombüsün lokalizasyonuna ve genişliğine göre farklı semptomlar ve bulgular ile klinik ortaya çıkabilir. Arteriyel tromboz aorta, serebral arter, femoral arter, iliak arter, subklavian arter, mezenterik arter, renal arter, koroner arter, intrakardiyak, pulmoner arter, periferik ekstremitte arterlerinde de görülebilir. Klinik tamamen asemptomatik olabileceği gibi etkilenen bölgeye göre değişken bulgular ortaya çıkabilir. Etkilenen bölgenin distalinde kalan ekstremitte bölgesinde nabızların alınamaması, tansiyonun düşük olması veya hiç ölçülememesi, solukluk ve soğukluk en sık rastlanan bulgulardır.<sup>11,17</sup>

Periferik arteriyel trombozda etkilenen ekstremitede görülen bulgular İngilizce baş harflerinden dolayı "6 P işareti" olarak tanımlanır: ağrı (pain), nabızsızlık (pulseness), paralizisi (paralysis), solukluk (pallor), parestezi (paresthesia), soğukluk (perishing cold) (3).

Aort yerleşimli tromboz tamamen asemptomatik olabileceği gibi ekstremitte, organ veya hayatı tehdit eden yenidoğan acili olarak da kendini gösterebilir. Neonatal aort trombozunda aort

**Tablo II.** Neonatal trombozun konjenital trombofilik risk faktörleri.

Sık	Faktör V Leiden mutasyonu Faktör II G2010A gen mutasyonu Artmış apolipoprotein (a) düzeyleri Hiperhomosteini (orta) Homozigot C677T MTHFR
Seyrek	Protein C eksikliği Protein S eksikliği Antitrombin III eksikliği Heparin kofaktör II eksikliği Aktive protein C dirençliliği
Çok seyrek	Disfibrinojemi Dis/hipoplazminojeni Homozigot homosistinüri
Muhtemel	Artmış Faktör VIII, IX veya fibrinojen düzeyleri Azalmış Faktör XII düzeyleri

Kaynak 21'den alınmıştır.

koarktasyonunu taklit eden alt ekstremitelerde nabızların alınamaması, soğukluk, solukluk ve alt ekstremitelere ile üst ekstremitelere tansiyonları arasında belirgin fark olması en sık rastlanan bulgulardır. Neonatal arteriyel trombozda ayrıca altta yatan kardiyak rahatsızlığa ait aritmi, taşikardi üfürüm, konjestif kalp yetmezliği, kardiyopulmoner yetmezlik veya şok tablosu; pulmoner rahatsızlığa ait solunum yetmezliği, apne veya takipne görülebilir.<sup>11, 17</sup>

Yenidoğanlarda santral sinir sisteminde trombotik inme varlığında erişkinlerden farklı olarak hemiparezi çok daha seyrek olarak gözlenir. Klinik genellikle konvülsiyon ve letarji şeklinde ortaya çıkar. Mezenterik arteriyel trombüsü olan vakalarda (özellikle umbilikal arteriyel kateteri olanlarda) beslenme intoleransı, safralı mide içeriği, kanlı gaita, pnömotozis intestinalis gibi nekrotizan enterokolit kliniği görülebilir. Renal arter trombozu ise böbrek yetmezliği bulguları ve sistemik hipertansiyon ile kendini gösterebilir. Pulmoner embolide ventilasyon-perfüzyon bozukluğu, oksijenizasyon bozukluğu ve sağ kalp yetmezliği bulguları görülebilir.<sup>11</sup>

### Görüntüleme

Öykü ve klinik bulgularla arteriyel trombozdan şüphelenilen yenidoğan olgularında yerine göre tanı için ilk olarak tercih edilen görüntüleme yöntemi Doppler ultrasonografidir. Doppler ultrasonografinin invaziv olmaması, radyasyon içermemesi, maliyetinin düşük olması ve portabl uygulanma imkânı olması gibi avantajları vardır. Ancak trombozu tespit etme başarısı da düşüktür.<sup>11</sup>

Trombozun yerine göre kullanılabilen diğer görüntüleme yöntemleri ekokardiyografi, manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT), MR-anjiyografi ve anjiyografidir. Anjiyografi, erişkinlerde arteriyel tromboz tanısında altın standarttır. Ancak invaziv olması ve ikinci bir tromboza neden olabilmesi nedeniyle çocukluk çağında ve yenidoğan döneminde erişkinlerdeki kadar tercih edilmemektedir.<sup>11</sup>

Ekokardiyografi ile sol kalp boşluğundaki trombozlara, pulmoner tromboza, aortik trombozların bir kısmına tanı konulabilir. Pulmoner emboli tanısında anjiyografi, spiral BT, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ve MR-anjiyografi kullanılan diğer görüntüleme

yöntemleridir.<sup>25</sup>

Santral sinir sistemi trombozunda transfontanel ultrasonografi ve MR-anjiyografi kullanılabilir. MR-anjiyografi yönteminin transport gerektirmesi özellikle hasta yenidoğanlarda ve pretermelerde kullanımını kısıtlamaktadır.<sup>11, 25</sup>

### Laboratuvar incelemeleri

Trombozu olan yenidoğanlarda konjenital trombofilik araştırması hâlâ tartışmalı bir konudur. Bu tartışmalar altta yatan edinsel bir risk faktörü (özellikle de umbilikal kateter) olan olgular üzerinde yoğunlaşmaktadır. Ancak gerek spontan aort trombozu olgularında gerekse altta yatan edinsel bir neden bulunamayan arteriyel tromboz olgularında konjenital trombofilik araştırmasının yapılması genel olarak kabul görmüştür ve önerilmektedir. Özellikle klinik önemi olan ve altta yatan edinsel bir risk faktörü bulunmayan arteriyel tromboz olgularında konjenital trombofilik araştırması mutlaka önerilmektedir.

Neonatal arteriyel tromboz etiolojisinde %90'lara varan oranlarda görülen umbilikal arteriyel kateter uygulanan olgularda konjenital trombofilinin klinik önemi olup olmadığı tartışma konusudur ve bu olgularda konjenital trombofililerin araştırılması konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Gerek umbilikal ven kateteri olan portal ven trombozu olgularında gerekse umbilikal arter kateteri olan aort trombozu olgularında konjenital trombofilik araştırması bazı yenidoğan klinikleri tarafından yapılmakta iken bazı klinikler tarafından ise yapılmamaktadır. Bir fikir birliği olmamakla ve birçok farklı klinik uygulama olmakla birlikte neonatal arteriyel tromboz olgularında araştırılması önerilen konjenital trombofilik parametreleri Tablo III'de verilmiştir. Ayrıca konjenital trombofilik parametreleri dışında bebekte ve annede lupus antikoagülanları, antikardiyolipin ve antifosfolipid antikorları da araştırılmalıdır.<sup>3, 21</sup>

Protrombin zamanı (PT), aktive tromboplastin zamanı (aPTT), INR (international normalized ratio), trombosit sayısı ve fibrinojen düzeyi tedaviye başlamadan önce temel düzeylerin saptanması için yapılması gereken diğer laboratuvar incelemeleridir.<sup>3</sup>

Protein bazlı testler (örneğin protein C ve

**Tablo III.** Neonatal trombozda araştırılması önerilen konjenital trombofili parametreleri.

Aktive protein C rezistansı	Lipoprotein (a) düzeyi
Protein C düzeyi	Antifosfolipid antikorlar
Protein S düzeyi	Lupus antikorları
Antitrombin III aktivitesi	Homosistein düzeyi
Fibrinojen düzeyi	Faktör V Leiden mutasyonu
Plazminojen aktivitesi	MTHFR C677T genotipi
Faktör VIII ve XII düzeyi	Protrombin G20210A gen mutasyonu

protein S düzeyleri ile antitrombin aktivitesi) akut trombotik olaydan etkileneneği için plazma örnekleri trombotik olaydan en az 3-6 ay sonra alınmalıdır. Ek olarak oral antikoagülan ilaçlar da protein bazlı testleri etkilemektedir. Bu nedenle konjenital trombofili için serum örneği almadan 14-30 gün önce antikoagülan ilaçlar kesilmelidir. DNA bazlı analizler ise ne akut trombotik olaydan ne de antikoagülan veya trombolitik tedaviden etkilenmeyeceği için tanı konulduktan hemen sonra alınabilir.<sup>21</sup>

### Tedavi

Yenidoğanlarda neonatal arteriyel tromboz tedavisini belirleyen randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır ve tedavi için kabul görmüş bir rehber bulunmamaktadır. Farklı kliniklerde birçok farklı yaklaşım uygulanmaktadır. Uygulanan tedavi arteriyel trombozun lokalizasyonu, büyüklüğü, yayılımı ve yenidoğanın kliniğine göre değişkendir.

*Neonatal arteriyel trombozda tedavi seçenekleri:* (1) Bekle-gör yöntemi (sadece semptomatik tedavi), (2) Trombolitik tedavi (doku plazminojen aktivatörü [tPA] veya streptokinaz, ürokinaz), (3) Antikoagülan tedavi (anfraksiyone heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin [DMAH]) (Tablo IV ve V), (4) Cerrahi tedavi (trombembektomi).

Hangi tedavinin seçilmesi gerektiği hâlâ tartışma konusudur ve literatürdeki mevcut önerilerin çoğu vaka sunumları, in vitro deneyler ile erişkin ve çocuk popülasyonundaki verilerin değerlendirildiği çalışmalara dayanmaktadır.

*Bekle-gör yöntemi:* Klinik olarak önemsiz olan, hayatı veya bir organı tehdit etmeyen küçük trombüslerde hekimin tercihinin göre “bekle-gör yöntemi” de tercih edilebilir. Bu yöntemde sadece semptomatik tedavi uygulanır.<sup>14</sup>

*Antikoagülan tedavi:* Neonatal arteriyel tromboz olgusunda tedaviye başlamadan önce ilk olarak eğer varsa hastanın arteriyel kateteri çıkarılmalıdır.<sup>14</sup> Daha sonra akut aşamada oklüzyon gelişen damarda akımın sağlanması ve trombüsün büyümesinin önlenmesi için antikoagülan tedavi başlanmalıdır.<sup>21</sup> Neonatal arteriyel trombozda en çok tercih edilen ilaçlar anfraksiyone heparin ve DMAH’dır. Heparin etkisini antitrombinin antikoagülan etkisini güçlendirerek gösterir. DMAH ise etkisini faktör Xa inhibisyonu ile gösterir. Heparin, tromboembolinin erişkinlerde standart tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak DMAH’nın heparine göre daha az monitörizasyon gereksinimi, daha uzun yarılanma ömrü, doz bağımsız klerensi, besinlerle veya diğer ilaçlarla etkileşime girmemesi gibi kullanım avantajları bulunmaktadır. Gerek erişkinlerde

**Tablo IV.** Yenidoğanlarda ve bebeklerde heparin uygulama şeması.

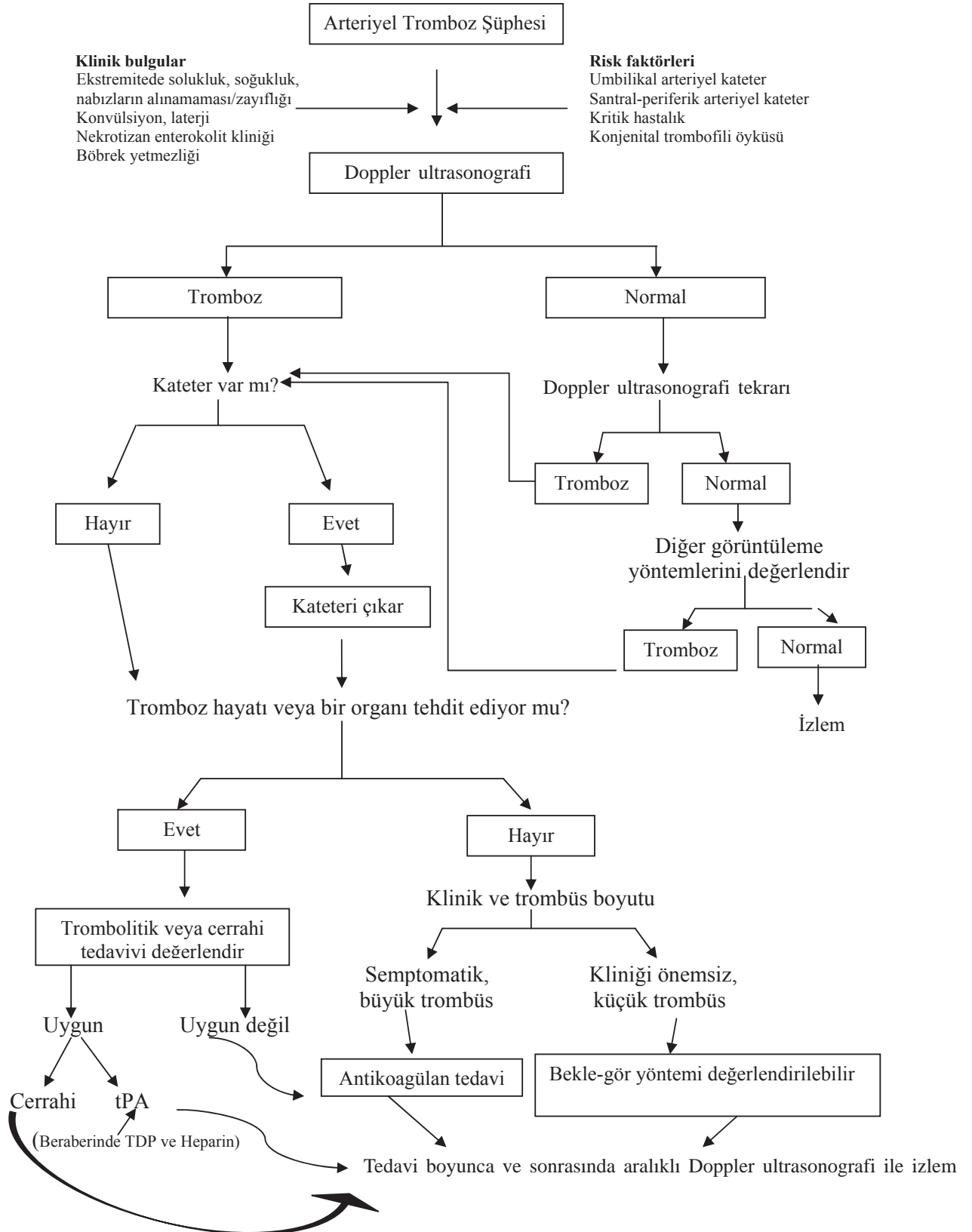
APTT (sn)	Bolus (u/kg)	İnfüzyonu durdur	Değişiklik oranı (%)	APTT tekrarı
<55	0	-	+10	4 saat
56-90	0	-	0	Ertesi gün
91-120	0	-	-10	4 saat
>120	0	1.5 saat	-15	4 saat

Yükleme dozu: 50-100 U/kg, 10 dakikadan uzun sürede intravenöz

İdame doz: 20-30 U/kg/saat

Monitorizasyon: Heparin yükleme dozundan 4 saat sonra ve infüzyon oranındaki her değişiklikten 4 saat sonra APTT için kan örneği alınır.

Kaynak 21 ve 25’ten alınmıştır.



USG ultrasonografi, TDP taze donmuş plazma, tPA doku plazminojen aktivatörü.

Şekil 1. Neonatal arteriyel tromboz tedavisinde algoritim.

**Tablo V.** Düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) uygulama şeması.

Anti-faktör X <sub>a</sub> aktivitesi (u/mL)	Bir sonraki dozu beklet?	Doz değişikliği	Anti-faktör X <sub>a</sub> aktivitesi testi tekrarı
<0.35	Hayır	%25↑	Bir sonraki dozdan 4 saat sonra
0.35-0.49	Hayır	%10↑	Bir sonraki dozdan 4 saat sonra
0.5-1.0	Hayır	Değişiklik yapma	Ertesi gün, sonra bir hafta sonra ve aylık
1.1-1.5	Hayır	%20 ↓	Sonraki dozdan önce
1.6-1.9	3 saat	%30 ↓	Sonraki dozdan önce ve takiben sonraki dozdan 4 saat sonra
>2.0	Anti-faktör X <sub>a</sub> aktivitesi 0.5 olana kadar	%40 ↓	Sonraki dozdan önce. Uygun düzeye kadar 12 saatte bir tekrar et

↑, artırır; ↓, azaltır. Düşük moleküler ağırlıklı heparin olan enoksiparin içeren Clexane® içerisinde 110 U/mg anti-Faktör X<sub>a</sub> vardır, subkutan olarak yapılır ve tedavi dozu 2x1.5 mg/kg/gün'dür.

Kaynak 21 ve 25'ten alınmıştır.

gerekse son zamanlarda giderek artan kullanımı ile DMAH, yenidoğanlarda tromboemboli profilaksisinde ve tedavisinde heparinin yerini alacak gibi görünmektedir.<sup>11</sup> Heparin ve DMAH uygulamasında aralıklı monitörizasyon ve doz değişikliği önerileri Tablo IV ve V'de verilmiştir.<sup>25</sup> Amerikan Göğüs Hastalıkları Akademisi (American College of Chest Physician - ACCP), umbilikal kateter ilişkili arteriyel trombozlarda kateterin çıkarılmasını ve heparin veya DMAH tedavisinin en az 10 gün verilmesini önermektedir.<sup>14</sup>

**Trombolitik tedavi:** Kanıta dayalı bir veri olmamakla beraber eğer arteriyel tromboza bağlı hayat, ekstremitte veya organ kaybı riski varsa ACCP tarafından trombolitik tedavi, cerrahi trombektomi veya ikisinin kombinasyonunu içeren agresif tedavi önerilmektedir (Şekil 1)<sup>14</sup>. Trombolitik ajanlar plazminojen aktivatörüdürler ve endojen plazminojenin fibrin yıkımında görevli plazmine dönüşümünü katalize ederler. Mevcut trombozu yıkıma uğrattıkları için tanı konulur konulmaz hızlı bir şekilde tedaviye başlanması gerekmektedir. Yenidoğanlarda kullanım endikasyonları ve doz uygulaması erişkin klinik rehberleri temel alınarak oluşturulmuştur<sup>14</sup>. Trombolitik tedavide en çok tercih edilen tPA (doku plazminojen aktivatörü)'dir. Streptokinaz ve ürokinaz, tPA'ya göre fibrin spesifitelerinin düşük olması ve çok antijenik olmaları nedeniyle yenidoğan döneminde pek tercih edilmemektedirler. tPA'nın fibrin spesifitesinin yüksek olması, antijenitesinin düşük olması ve yarılanma ömrünün kısa olması (plazmada 4 dakika, trombolitik etkisi 45 dakika) kullanım avantajı sağlamaktadır.

Plazminojen düzeyi yenidoğanlarda erişkinlere göre düşük olduğu için tPA ile birlikte taze donmuş plazma verilmesi yeterli plazminojen düzeyi sağlayarak etkinliği artırır. Fibrinojen düzeyinin 100 mg/dl'nin ve platelet sayısının 50-100 000/L üzerinde tutulması; fibrinojen düzeyinin aralıklı monitörize edilerek 100 mg/dl'nin altına indiğinde taze donmuş plazma desteği verilmesi önerilmektedir.<sup>11,14</sup> D-dimer ve fibrin yıkım ürünlerinin görülmesi fibrinlizisin başladığını gösterir.<sup>14</sup> Trombolitik tedavi kontrendikasyonları: aktif kanama, cerrahi sonrası ilk on gün, beyin cerrahisi sonrası ilk üç ay, hipertansiyon, arteriyovenöz malformasyon, şiddetli travma, küçük prematürelilik (<32 hafta) ve belirgin sepsistir.<sup>3, 14</sup> Çocuklarda en uygun doz ve kullanım süresi bilinmemektedir. Erişkin uygulamalarının temelinde tPA genellikle tromboz tedavisinin ilk altı saati uygulanmaktadır. Literatürde tPA'yı 12 saate kadar uygulayan çalışmalar bulunmaktadır. tPA ile beraber eş zamanlı olarak ya da tedaviyi sonlandırdıktan hemen sonra heparin infüzyonu verilmesi önerilmektedir.<sup>14</sup> Trombolitik tedavi uygulama şeması Tablo VI'da verilmiştir.

**Cerrahi tedavi:** Cerrahi trombektomi yöntemi sadece arteriyel tromboza bağlı hayat, ekstremitte veya organ kaybı riski varsa önerilmektedir (Şekil 1)<sup>14</sup>. Teknik zorlukları ve komplikasyonları nedeniyle cerrahi trombektomi uygulanan vaka sayısı medikal tedavi uygulanan vakalara göre çok daha azdır. Literatürde arteriyel tromboza yönelik trombektomi tedavisi uygulanan az sayıda neonatal olgu sunumu yer almaktadır. Coombs ve arkadaşları<sup>26</sup> katetere bağlı arteriyel trombozu olan 11 bebeğin 5'inde cerrahi tedavi



ile başarılı sonuçlar bildirmişlerdir. ACCP, cerrahi trombektomi sonrasında yeni trombüs gelişimini engellemek için antikoagülan başlanmasını önermektedir (Şekil 1)<sup>14</sup>.

ACCP, homozigot protein C eksikliği olan yenidoğanlarda tromboz gerileyene kadar taze donmuş plazma veya protein C konsantresi verilmesini önermektedir.<sup>14</sup> Protein C, vitamin K bağımlı doğal bir koagülasyon inhibitörüdür. Homozigot protein C eksikliği yenidoğanlarda şiddetli ve sıklıkla fatal purpura fulminansa, dissemine intravasküler koagülasyona ve özellikle intrauterin dönemden başlayan trombozlara neden olabilir.<sup>27, 28</sup>

### İzlem

Neonatal arteriyel tromboz tedavisi sırasında özellikle trombüste küçülme/erime ve damar lümeninde akım alınmaya başlayınca kadar Doppler ultrasonografi ile yakın izlem (12-24 saat aralıklarla) yapılmalıdır. Sonrasında hastanın kliniği ve trombüste gerilemeye göre aradaki süreler uzatılarak Doppler ultrasonografi izlemlerine devam edilmelidir. Ayrıca bu kritik süreçte periferik ve santral tüm trombozlarda ekstremite nabızlarının, ısısının ve renginin saatlik izlemi yapılmalıdır. Arteriyel tromboz bir organ fonksiyonunu etkilediyse bu organın fonksiyonlarını da yakından izlenmesi ve gereken ek spesifik tedavileri tromboz tedavisinin yanı sıra gecikmeden uygulaması gerekir (böbrek fonksiyon bozukluğunda periton diyalizi gibi). Ayrıca tedavi sırasında antikoagülan ve trombolitik ilaçların yan etkileri konusunda dikkatli olunması gerekir. Özellikle heparin ve trombolitik ajanların yenidoğanlarda kanama

**Tablo VI.** Sistemik trombolitik uygulama şeması.

Ürokinaz	
Yükleme	4400 U/kg
İdame	4400 U/kg/saat, 6-12 saat
Streptokinaz	
Yükleme	2000 U/kg
İdame	2000 U/kg/saat, 6-12 saat
tPA	
Yükleme	Yok
İdame	0.1-0.6 mg/kg/saat, 6 saat

tPA: doku plazminojen aktivatörü

Eş zamanlı olarak ya da tedaviyi sonlandırdıktan hemen sonra heparin infüzyonu başla.

Heparin yükleme dozu verilmeyebilir. Çocukluk çağında optimal tedavi süresi bilinmemekte.

Kaynak 14'ten alınmıştır.

ve akut trombüs rüptürü ile pulmoner emboli veya tromboembolik strok (patent duktus arteriozus aracılığıyla) yapabileceği akılda tutulmalıdır.<sup>21</sup> Heparin ve DMAH yan etkisi olarak görülebilen kanama protamin sülfat kullanılarak durdurulabilir.<sup>25</sup> DMAH verilen 240 yenidoğanı içeren bir çalışmada major komplikasyon oranı %5 olarak bildirilmiştir.<sup>9</sup>

### Prognoz

Tüm neonatal arteriyel trombozların tam olarak mortalite oranını söylemek mümkün olmamakla birlikte aralarında prognozu en kötü olan aort trombozunun mortalitesi %29 olarak bildirilmiştir.<sup>3</sup> Ayrıca altta yatan hastalığın derecesine göre de arteriyel trombozda mortalite değişebilmektedir.<sup>10</sup> Yaşayanlarda arteriyel trombozun lokalizasyonuna göre komplikasyon görülebilmektedir. Aort trombozunda kalıcı böbrek hasarı nedeniyle kronik böbrek yetmezliği ve renovasküler hipertansiyon görülebilir. Aort trombozunda kalıcı böbrek zedelenmesi komplikasyonu oranı %51 olarak bildirilmiştir.<sup>3, 20</sup> Periferik arteriyel trombozlarda trombozun distalindeki ekstremitelerde bölgesinde güçsüzlük, kısıklık, kladikasyon veya parapleji gelişebilir.<sup>3, 29</sup>

Sonuç olarak yenidoğan döneminde tromboz diğer çocukluk yaş gruplarına göre daha sık görülmektedir ve altta yatan en sık neden intravasküler kataterlerdir. Neonatal arteriyel tromboz yönetiminde belirlenmiş bir rehber günümüzde hala bulunmamaktadır. Birçok yenidoğan kliniğinde farklı tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Tedavide günümüzde en sık antikoagülan ajanlar kullanılmakla birlikte diğer tedavi seçenekleri arasında trombolitik ajanlar ve cerrahi tedavi yer almaktadır. Bu derlemede literatürde bildirilen önerilerin ışığında oluşturulan algoritm önerisi Şekil 1'de verilmiştir.

### KAYNAKLAR

1. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Haemost* 1995; 74: 415-425.
2. Manco-Johnson MJ. Development of hemostasis in the fetus. *Thromb Res* 2005; 115: 55-63.
3. Aslam M, Guglietti D, Hansen AR. Neonatal arterial thrombosis at birth: case report and literature review. *Am J Perinatol* 2008; 25: 347-352.

4. Seguin J, Fletcher MA, Landers S, Brown D, Macpherson T. Umbilical venous catheterizations: audit by the Study Group for Complications of Perinatal Care. *Am J Perinatol* 1994; 11: 67-70.
5. Nowak-Gottl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two-year survey. *Arch Dis Child* 1997; 76: 163-167.
6. Greenway A, Massicotte MP, Monagle P. Neonatal thrombosis and its treatment. *Blood Rev* 2004; 18: 75-84.
7. Kenny D, Tsai-Goodman B. Neonatal arterial thrombus mimicking congenital heart disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: 59-61.
8. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995; 96: 939-943.
9. van Elteren HA, Veldt HS, Te Pas AB, et al. Management and outcome in 32 neonates with thrombotic events. *Int J Pediatr* 2011; 2011: 217564.
10. Demirel N, Aydin M, Zenciroglu A, et al. Neonatal thrombo-embolism: risk factors, clinical features and outcome. *Ann Trop Paediatr* 2009; 29: 271-279.
11. Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 1337-1348.
12. Bonhoeffer P, Bonnet D, Sidi D, Kachaner J. Thrombus in coarctation of the aorta masquerading as an interrupted aortic arch. *Heart* 1997; 77: 183-184.
13. Cohen RS, Ramachandran P, Kim EH, Glasscock GF. Retrospective analysis of risks associated with an umbilical artery catheter system for continuous monitoring of arterial oxygen tension. *J Perinatol* 1995; 15: 195-198.
14. Monagle P, Chalmers E, Chan A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133(Suppl): 887S-968S.
15. Monagle P. Anticoagulation in the young. *Heart* 2004; 90: 808-812.
16. Seibert JJ, Taylor BJ, Williamson SL, Williams BJ, Szabo JS, Corbitt SL. Sonographic detection of neonatal umbilical artery thrombosis: clinical correlation. *Am J Roent* 1987; 148: 965-968.
17. Nagel K, Tuckuviene R, Paes B, Chan AK. Neonatal aortic thrombosis: a comprehensive review. *Klin Padiatr* 2010; 222: 134-139.
18. Israels SJ, Michelson AD. Antiplatelet therapy in children. *Thromb Res* 2006; 118: 75-83.
19. Sharathkumar AA, Lamear N, Pipe S, et al. Management of neonatal aortic arch thrombosis with low-molecular weight heparin: a case series. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 516-521.
20. Dursun A, Karadağ N, Hakan N, ve ark. Neonatal aort trombozu: olgu sunumu. *T Klinik (baskıda)*.
21. Heller C, Nowak-Göttl U. Maternal thrombophilia and neonatal thrombosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 333-345.
22. Saracco P, Parodi E, Fabris C, Cecinati V, Molinari AC, Giordano P. Management and investigation of neonatal thromboembolic events: genetic and acquired risk factors. *Thromb Res* 2009; 123: 805-809.
23. Turebylu R, Salis R, Erbe R, Martin D, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Genetic prothrombotic mutations are common in neonates but are not associated with umbilical catheter-associated thrombosis. *J Perinatol* 2007; 27: 490-495.
24. Heller C, Schobess R, Kurnik K, et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors: a multicentre case-control study. For the Childhood Thrombophilia Study Group. *Br J Haematol* 2000; 111: 534-539.
25. Long E, Pitfield AF, Kissoon N. Anticoagulation therapy: indications, monitoring, and complications. *Pediatr Emerg Care* 2011; 27: 55-61.
26. Coombs CJ, Richardson PW, Dowling GJ, Johnstone BR, Monagle P. Brachial artery thrombosis in infants: an algorithm for limb salvage. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 1481-1488.
27. Salonvaara M, Kuismanen K, Mononen T, Riikonen P. Diagnosis and treatment of a newborn with homozygous protein C deficiency. *Acta Paediatr* 2004; 93: 137-139.
28. Demirel N, Bas AY, Okumus N, Zenciroglu A, Yarali N. Severe purpura fulminans due to coexistence of homozygous protein C deficiency and homozygous methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Pediatr Hematol Oncol* 2009; 26: 597-600.
29. Letts M, Blastorah B, al-Azzam S. Neonatal gangrene of the extremities. *J Pediatr Orthop* 1997; 17: 397-401.