Yenidoğanda Hemostaz ve Sorunlar

Prof. Dr. Kaan Kavaklı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

Bu yazıda "neonatal hemorajik bozukluklar "ön planda ele alınacak olup trombotik olaylara değinilmeyecektir. Anlatılacak olan konuların sıralaması aşağıdaki gibi olacaktır.

I- Neonatal hemostaz fizyolojisi
II- K vitamini eksikliği; korunma ve tedavisi
III- Konjenital faktör eksiklikleri
IV- Periventriküler kanama ve acil tedavisi
V- Neonatal DİK ve tedavisi
VI- Neonatal Trombositopeniler ve tedavisi

NEONATAL HEMOSTAZ FİZYOLOJİSİ

Genel Bilgiler:

Yenidoğanlardaki hemostaz dengesinin erişkinlerden ve diğer yaş grubu çocuklardan oldukça farklı olduğu iyi bilinmektedir. Öncelikle pıhtılaşma faktörlerinin düzeylerinin yenidoğan döneminde oldukça düşük düzeyde oldukları ve erişkin seviyesine 6.aydan önce ulaşamadığı saptanmıştır. Hemostaz dengesini sağlayan trombositler, pıhtılaşma faktörleri, doğal anti-koagulan proteinleri ve fibrinolitik sistem ayrı olarak değerlendirilecektir. Ancak yenidoğanlarda hemostaz dengesinin iyi bir şekilde kurulu olmasına rağmen dış kaynaklı streslere son derece duyarlı olduğunu vurgulamak gerekir. Asfiksi ve infeksiyon gibi sık rastlanan olaylar kolayca koagulasyonu kamçılayabilir ve hemostaz dengesini bozabilir. Genetik risk faktörü taşıyan (örneğin FV Leiden) bebeklerde de tromboz gelişmesi beklenmeyen bir durum olmamaktadır. Gereğinden fazla trombin oluşması hemostaz dengesini farklı açılardan bozabilecek riskler getirmektedir.

Trombositler ve von Willebrand faktörü:

Sağlıklı Yenidoğanda trombosit sayısının normal olması beklenir. Ancak hasta yenidoğanda örneğin enfeksiyon, asfiksi veya asidoz durumlarında kolayca etkilenen trombosit sayısı hızla düşebilir. İlk 3 gün intra-kranial kanamalar için özellikle risk taşır. Sepsis ve NEC gibi tablolarda daha geç günlerde trombositopeni beklenir.

Trombosit fonksiyonları açısından yenidoğanın biraz "hipoaktif" olduğu söylenebilir. Ancak in vitro Kanama zamanı testi ise yenidoğanlarda belirgin kısa yani normal olarak saptanmaktadır. Bunun nedeninin vWF antijen ve aktivitesinin bu dönemlerde önemli oranda yüksek olmasıyla açıklanmaktadır. Bu da yenidoğanda trombositer fazın aslında oldukça iyi çalıştığını göstermektedir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki en sık hemostatik sorun trombositopenilerdir (% 0.1). Kanaması olan trombositopenik bebeklerde trombosit desteği verilmesi genel bir kuraldır. Ancak trombositopeninin nedeni allo veya oto immun nedenlerse trombosit desteğinden yarar görmeyeceği gibi bu hastaların yönetimi oldukça farklılık göstermektedir. Sağlıklı gibi görünen bir yenidoğanda trombositopeni varsa akla bu grup gelmelidir. Anneden çocuğa geçen antikorlar bebekte 1-2 ay süren trombositopenilere neden olabilir. Neonatal trombositopenilerin en az yarısı bu grup tablolardır. Isoimmun ve alloimmun trombositopenilere ayrı başlıklarda ayrıntılı olarak değinilecektir.

Koagulasyon faktörleri:

Yenidoğanlarda standart tarama testlerinden PZ ve APTZ'nin uzun olduğu ve trombin (IIa) oluşumunun erişkin düzeyine göre % 50 yavaş oluştuğu bilinmektedir. Ancak von Willebrand faktörü (vWF), Fibrinojen (F-I), FV, FVIII ve FXIII gibi faktörlerin daha hayatın ilk günlerinde bile

normal düzeyde olması dikkat çekicidir. Yani bu faktörlerin eksikliği tanısını koymak birkaç günlük bebekte bile olasıdır. Ancak K-vitaminine bağımlı faktörlerin düzeyleri 6. aydan önce normale ulaşmadığı için örneğin hemofili-B tanısını erken aylarda koymak kolay olmamaktadır. Hatta ılımlı hemofili-B tanısı koymak için 1 yaşını beklemek ve FIX düzeyini tekrar kontrol etmekte fayda vardır.

Yenidoğan döneminde sadece K-vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri (FII, FVII, FIX, FX) ve kontakt faktörler (FXI, FXII) değil doğal anti-koagulan proteinler de (AT, PC, PS) de düşük seviyededir. Bu nedenle hemostaz dengesinin rasyonel düzeyde olduğu ve yenidoğan bebeği hem kanamalardan hem trombozdan koruyabildiği düşünülmektedir. Yani hem trombin oluşumu hem de trombin inhibisyonu belli bir denge altındadır.

Doğumsal faktör eksiklikleri tanısının yenidoğan döneminde oldukça nadir olarak konulması ilgi çekicidir. Özellikle hemofili hastalarında tipik olan hematom ve hemartroz gibi kas-iskelet sistemi kanamalarını görmek için çocuğun yürümeye ve koşmaya başladığı 1 yaş sonrasını beklemek gerekir. Bu konuya ayrı bir başlık ta değinilecektir.

Doğal anti-koagulasyon proteinleri:

Yukarıda sözü edildiği gibi PC-PS-AT grubu proteinlerin normal fonksiyonlarına ulaşması için yaklaşık 6 aylık bir zamana ihtiyaç vardır. Ancak aynı özellik koagulasyon faktörlerinin önemli bir kısmında da olduğundan hemostaz dengesi olumsuz etkilenmemektedir.

Fibrinolitik Sistem:

Yenidoğanlarda genel açıdan bakıldığında "hipofibrinoliz" vardır. Yani hemostatik sistem kanamaya karşı vücudu korumaktadır. Hipofibrinoliz olmasının nedeni öncelikle plasminojen miktarının yenidoğan döneminde düşük olmasıdır. tPA yani aktivatör fonksiyondaki protein de düşüktür. Bu da plasminojenin plasmine çevrilmesinde rol oynamaktadır. Ancak PAI-1 yani inhibitör proteinin neredeyse erişkin düzeyinde olması yine fibrinin kolayca erimemesi kanama tablosunu önleyici etki yapmaktadır. Bu arada yenidoğanlarda oldukça yüksek düzeyde olan alfa-2-makroglobulin ile plazmin'in kolayca bloke edilebildiği bu nedenle kanamalardan korunma sağlandığı bildirilmektedir.

Son yıllarda önem kazanan TAFI proteininin de fizyolojik olarak trombin açığa çıktıktan sonra fibrinolizi geciktirdiğini ve hemostazı sağlamak açısından önemli olduğunu biliyoruz. Örneğin hemofili hastalarında pıhtının stabil ve güçlü olmamasının nedenlerinden biri de trombin sentezinin zayıf olmasına sekonder olarak TAFI yetersizliğine bağlı olarak oluşmuş olan fibrinin kolayca erimesidir. Yakın zamanda yenidoğan yaş grubunda TAFI'nin yeri ile ilgili olarak Gursoy ve ark. nın bir çalışması yayınlanmıştır. Bu çalışmada RDS'li olgulardaki alveolar fibrin birikiminde fibrinolitik sistemin rolu araştırılırken TAFI'nin katkısı araştırılmış olup RDS grubunda pozitif bir ilişki ortaya konamamıştır. Ancak asfiksisi olan yenidoğanlarda TAFI artımının fibrinolizi daha da bloke ettiği gösterilmiştir.

K vitamini eksikliği (K vitaminine bağımlı kanama):

"Neonatal hemostaz dengesi" benzersiz yapısıyla bebeği koruyorsa niye K-vitamini korumasını zorunlu olarak uyguluyoruz ?

Normal yenidoğanlarda kord kanında yapılan bir çalışmada % 2.7 oranda K-vitaminine bağımlı faktörlerin anlamlı düzeyde eksik olduğu gösterilmiştir. Ancak kliniğe yansıyan kanama sıklığının

1:1000 civarında olduğu söylenebilir. Bazı yayınlarda bu oran çok daha sık olarak bildirilmektedir.

K vitamini koruması yapılmayan yenidoğan bebeklerde % 0.25-1.7 (ortalama: % 1) oranında "Yenidoğanın hemorajik hastalığı" bulguları ortaya çıktığı rapor edilmektedir. Bu bebeklerin hayatlarının 2.-7. günleri arasındaki anne sütü alan sağlıklı görünümdeki matür yenidoğanlar olduğu dikkati çekmektedir. Mamayla veya inek sütüyle beslenen bebeklerde rastlanmamasının nedeninin anne sütünün K-vitamini içeriğinin yetersizliği ile açıklanmaktadır. Laboratuar testlerinden PZ ve APTZ'nin uzun olması destekleyicidir. Ancak akademik anlamda tanı koydurucu olan "Protein induced by vit-K absence" PIVKA (ELISA) testinin rutinde kullanılması gerekli değildir.

Yukarıdaki soruyu tekrar sorduğumuzda K-vitamini uygulanmayan 100 çocuğun 1'inde kanama olurken, 99'unda kanama sorunu olmayacağı anlaşılabilir. Ancak geçmiş yıllarda rutin K vitamini profilaksisinin kesildiği veya hiç uygulanmadığı ülkelerde SSS kanaması izlenen yenidoğanların sayısının anlamlı olarak artması yol gösterici özellikte olmuştur. Bu nedenle günümüzde en son verilerin ışığı altında sağlıklı yenidoğanların K

vitamini profilaksisinin ihmal edilmemesi gerektiği vurgulanabilir. K-vitamini uygulaması ile sadece K-vitaminine bağlı pıhtılaşma proteinleri değil aynı zamanda K-vitaminine bağlı anti-koagulan proteinlere (PC-PS) de kamçılayıcı etki sağlanacağı için hemostaz dengesinin olumsuz olarak etkilenmesi beklenmemektedir.

Koruyucu doz olarak 1 mg (1 dizyem) intramuskuler yolla K-vit kullanılmalıdır. Anne sütü alan bebeklerde oral yol tercih edilecekse 2-4 mg uygulamasının 15. gün tekrar edilmesi önerilmektedir. Bu hastalarda rapel oral dozların birkaç ay süreyle devam edilmesi önerilir.

K-vitaminine bağımlı kanamalarda her zaman basit kanamalar (kordon kanaması, hematomlar vb) olmaz. Nadir olmayarak hematemez ve SSS kanamaları da gelişebilir.

Koruyucu doz uygulanmamış bir bebekte yenidoğanın hemorajik hastalığı gelişirse K-vit dozu kg başına 1 mg (3 kg çocuğa = 3 dizyem)dir. Uygulamanın IM değil yavaş IV veya SC yapılması uygun olur. Acil durumlarda TDP veya PCC uygulanabilir. Son yıllarda tedaviye yanıtsız ve vital kanamalı olgularda rFVIIa (NovoSeven) uygulamaları ile başarılı sonuçlar yayınlanmıştır.

Yenidoğan döneminde Konjenital faktör Eksiklikleri:

Konjenital faktör eksikliği olan yenidoğan bebeklerde (örneğin FVII eksikliği) santral sinir sistemi kanamalarının oldukça sık olması dikkat çekicidir. Ancak hemofili protipindeki faktör eksiklikleri bu dönemde çok nadir rastlanmaktadır. Bilindiği gibi ağır hemofili hastası bebeklerde klinik bulgular erken aylarda görülmez ve yürüme ve koşmanın öğrenildiği 1-2 yaşlar arasında özellikle travma sonrası gelişen deri ve kas içi hematomları ile diz ve dirsek eklemlerinde hemartrozlar ile karşımıza çıkar. Doğum sonrası günlerde FVIII düzeyi % 1 olan hemofili-A hastası bebekte genellikle herhangi bir kanama bulgusu izlenmemesi dikkat çekicidir. Ancak klinik kanama olmasa bile laboratuvar olarak 3 günlük bebekte bile hemofili-A tanısı konulabilir.

Normal bebeklik aşılarını yapıldığı ilk aylarda bile ağır hemofili hastası bebeklerin sadece % 10'unda aşı sonrası hematomlar izlenir. Bu duruma; atravmatik ince aşı iğnelerinin kullanılması ve kısa süreli tampon işlemi de katkı sağlamaktadır. Genellikle aşılama sonrası hematom gelişmediği gözlenen ağır hemofilili bebeklerde aşı öncesi koruyucu faktör uygulaması gerekli değildir. Ancak ilk aşılamada hematom öyküsü varsa diğer aşılamalardan önce 1 doz (250 IU) faktör uygulaması önerilir. Gereksiz FVIII uygulaması inhibitör oluşma riskini arttırabilmesi açısından da önem taşır.

Tıpkı büyük çocuk ve erişkinlerde de aynı şeklide görüldüğü gibi FXII eksikliği olan hastalarda APTZ testi çok uzamış da olsa hastada kanama bulgusu izlenmez. FXIII eksikliği olan kanamalı bebeklerde ise PZ ve APTZ testlerinin tamamen normal olması tipik olup tanı için pıhtı erime testi ve özel FXIII düzey tayinleri gerekli olmaktadır. Bu hastaların tedavisinde tek doz TDP uygulanması yeterli olmaktadır.

Periventriküler kanama ve acil tedavisi

Periventriküler ve intraventriküler kanamalar özellikle prematüre bebeklerde ciddi oranda mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Üstelik bu hasta bebeklerde tedavide kullanılan K-vitamini, Taze Donmuş Plazma (TDP), Faktör XIII konsantreleri, Trombosit süspansiyonları ve Traneksamik asit seçeneklerinin hiçbirinde tatmin edici sonuç alınamamaktadır.

Ancak son yıllarda rekombinant FVIIa (NovoSeven) konsantresi ile çok başarılı sonuçlar alınan ve kanaması durdurulan bebekler rapor edilmektedir: Bu hastalarda yukarıda belirtilen standart tedavi metodlarıyla yanıt alınamayan bebeklerde NovoSeven denenmesi hasta açısından yarar sağlayabilir. Ancak 2006 yılından itibaren ülkemizde Bütçe uygulama talimatı (BUT) konusunda getirilen kısıtlamalar nedeniyle inhibitör gelişmiş hemofili hastaları dışında NovoSeven adlı ilacın geri ödemesi yapılmamaktadır. Bu nedenle acil ve vital bir kanamada klasik yöntemlerle yanıt alınamadığında NovoSeven kullanılabilir ancak hasta ailesi tarafından ücreti ödenerek temin edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Neonatal DİK ve tedavisi

Dissemine İntravasküler koagulasyon (DİK) her yaş grubunda olduğu gibi yenidoğan döneminde de görülen ve hayatı tehdit eden çok ciddi bir klinik tablodur. DİK sıklıkla primer bir hastalık olmayıp altta yatan hastalığa sekonder olarak gelişen bir antitedir. Asfiksi, enfeksiyon ve prematürite en sık nedenler olarak dikkat çekmektedir.

Yenidoğan döneminde sıklıkla prematüre bebekleri etkileyen bu tabloda genellikle "hasta

bebek durumunda prematüre bebekler" söz konusudur. Standart tarama testlerinden trombosit sayısı ve fibrinojen düzeyi genellikle düşük bulunurken, PZ ve APTZ testleri ile D-Dimer testi uzun bulunur.

Normalde ilk günlerden beri erişkin düzeyinde olan FVIII ve FV aktivitelerinin DİK tablosunda belirgin düşük olması oldukça dikkat çekici olup tanı da yardımcı olabilir.

Araştırmalarda sık olarak kullanılan TAT ve PF1+2 testlerinin spesifik ve tanı koydurucu testleri olmadığı ve sağlıklı yenidoğanlar da da ilk günlerde yüksek olabildiği gösterilmiştir. Hiçbir laboratuar testinin DİK tanısı koydurmak için spesifik olmadığı mevcut testlerin bir arada kullanılması gerektiği ortadadır.

DİK'li yenidoğan olgularında tedavi prensipleri;

Trombosit sayısı 50.000 üzerinde tutulacak şekilde PLT transfüzyonu önerilir. Ayrıca koagulasyon faktörlerindeki ve doğal antikoagulan proteinlerdeki olumsuz etkilenme nedeniyle TDP infüzyonları tavsiye edilir. Fibrinojen düzeyinin >100 mg/dl tutulması için TDP yeterli olmadığından Fibrinojen kaynağı olarak Krioprespitat veya Fibrinojen konsantresi (Haemocompletan) kullanılmalıdır.

DİK gelişen hasta bebeklerde oluşan hayatı tehdit eden kanamalarda klasik olarak kullanılan eritrosit suspansiyonu, TDP, Trombosit süspansiyonu ve K-vitamini ile yeterli yanıt alınamaması sık olarak rastlanan bir durumdur. Bu tabloda son yıllarda rFVIIa (NovoSeven) uygulamasıyla başarılı sonuçlar rapor edilmektedir. Yakın zamanda yayınlanmış olan kendi klinik deneyimimizde sepsis ve DİK tablosundaki preterm bir bebekte gelişen massif pulmoner kanamada NovoSeven tedavisiyle yüz güldürücü sonuç alınmıştır. Ayrıca literatürde çok sayıda DİK gelişen olguda ciddi kanamalar nedeniyle kullanılan başarılı NovoSeven uygulamaları dikkati çekmektedir.

Neonatal Trombositopeniler

NEONATAL ALLO-IMMUN TROMBOSİTOPENİ

Mekanizması Rh uyuşmazlığına benzetilebilir. Ancak onun aksine ilk gebelikte sık olarak karşımıza çıkar. Bunun nedeni duyarlanma sürecinin gebelik sırasında başlamasıdır. Toplumda % 98 sıklıkta görülen PLA-A1 antijeni bu tabloya yol açan allo antijendir. Plasentadan fetal dolaşıma geçen allo-antikorlar ise Ig G yapısındadır. Bu antikorlar bebekte trombositopeniye neden olmaktadır. Görülme sıklığı 1: 5.000 civarındadır. Tanı için annede A1 allo-antijeninin (-) olması yeterlidir.

Bir önceki bebekte trombositopeni öyküsü alınabilir. İkinci bebekte daha ağır tablo beklenmelidir.

Klinikte sağlıklı matür bebeklerde ağır izole trombositopeni izlendiğinde bu tablo akla gelmelidir. Annede trombosit sayısı normal iken bebekte düşük olması tipik özelliğidir.

Ancak kanama kliniği ile trombosit sayısının düşüklüğü korele değildir. Çünkü allo-antikorlar trombositlerdeki GP- IB/IIIA reseptörlerine bağlanıp agregasyonu da bloke ettiklerinden trombositopeni yanı sıra ciddi olarak trombosit fonksiyon bozukluğu da yaratabilirler. Kanamalar sıklıkla deri ve mukozalarda olsa da beyin kanamaları da nadir değildir. Kuşkulu gebelere profilaksi amacıyla IVIG veya steroid verilebilr.

Trombositopenili bebeklere ise anneden alınan maternal trombositler yıkanmış ve ışınlanmış olarak bebeğe verilmedir. Çünkü bu şekilde trombositlerin yıkılması önlenerek hemostaz sağlanabilir. Yıkanmasının nedeni maternal allo-antikorların azaltılması iken ışınlanmanın nedeni de GVHD reaksiyonunu azaltmaktır.

Acil kanamalarda ise anneden trombosit hazırlığı yapana kadar (IVIG + random trombosit) verilmesi önerilir.

OTO-İMMUN NEONATAL TROMBOSİTOPENİ

Bu tabloda durum daha farklı olup anneden bebeğe geçen anti-trombositer antikorlar mevcuttur. Anne kanında herhangi bir oto-immun hastalık (kronik ITP, lupus vb) nedeniyle mevcut olan oto-antikorlar bebeğe geçerek trombositopeni oluşturmaktadır. Hem annede hem bebekte trombositopeni saptanması tipiktir. Yine de splenektomi yapılarak trombositopenisi düzelmiş olan annelerde antitrombosit antikorların söz konusu tabloyu oluşturabileceği akılda tutulmalıdır.

Genellikle ilerleyen günlerde trombositopeni giderek ağırlaşmaktadır.

Olguların tedavisinde IVIG ve/veya steroid tedavisi kullanılır. Bebekte kanama varsa irradiye trombosit kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1- Andrew M, Broker LA. Hemostatic disorders in newborns. "Avery's Diseases of the Newborn" kitabında, ed: Taeusch HW, Ballard RA. 7nd edition, WB Saunders co, Philadelphia, 1998;1045-1060.

2- Acunaş B. Hemostatik Hastalıklar."Türk Neonatoloji Derneği- Neonatoloji" kitabında, ed: Yurdakök M, Erdem G. Alp Ofset, Ankara, 2004; 603-616.

3- George J, Rizvi MA. Thrombocytopenia. "Williams Hematology" kitabında, Ed: Beutler E et al, 6th ed, McGraw-Hill, New York, 2001; 1525-1527.

4- Waldron P, de Alarcon P. Thrombocytopenia in the well neonate. "Practical algorithms in Pediatric Hematology and Oncology" kitabında. Ed. Sills RH. Karger, Basel. 2003; 56-57.

5- Waldron P, de Alarcon P. Thrombocytopenia in the ill neonate. "Practical algorithms in Pediatric Hematology and Oncology" kitabında,. Ed. Sills RH. Karger, Basel. 2003; 58-59.

6- Kavaklı K. Hemofili hastaları, yakınları ve hekimler için Hemofili Rehberi. Ege Hemofili Derneği Yayınları, Meta Basımevi, İzmir, 2001.

7- Kavaklı K. Hemofili Hasta Okulu. Ege Hemofili Derneği yayınları, Meta Basımevi, İzmir, 2003.

8- Cetin H, Yalaz M, Akisu M, Karapınar DY, Kavaklı K, Kültürsay N. The use of rFVIIa in the treatment of massive pulmonary hemorrhage in a preterm infant. Blood Coagul Fibr 2006; 17: 213-216.

9- Abshire T, Kenet G. Recombinant FVIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired FVIII and FIX inhibitors. J Thromb Haemost 2004; 2: 899-909.

10- Veldman A, Fischer D, Vioght B. Life-threatening hemorrhage in neonates: managements with rFIIa. Internsive Care Med 2002; 28: 1635-1637.

11- Martinez J, Cid AR. Treatment of intra-abdominal bleeding with rFVIIa in a patient with DIC secondary to septic shock. Blood Coagul Fibr 2005; 16: 297-299.

12- Moscardo F, Perez F, dela Rubla J. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with DIC using rFVIIa. Brit J Haematol 2001; 114: 174-176.

13- Levi M, Bijsterveld NR, Keller TT. Recombinant FVIIa as an antidote for anticoagulant treatment. Seminars in Hematology 2004; 41 (Suppl 1): 65-69.

14- Manco-Johnson M, Nuss R. Hemostasis in the Neonate. Neonatology Rev 2000;1 : 191-200.

15- Chalmers E. Neonatal Coagulation Problems. Arch Dis J Child 2004; 89: 475-479.

16- Gursoy T, Tekinalp G, Yurdakok M, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor activity, thrombin-antithrombin complex and D-Dimer levels in preterm neonates with early respiratory distress syndrome. Am J Haematol 2007 Jul 25; E Pub.

17- Agarwal HS, Bennett JE, Churcwell KB, et al. Recombinant factor seven therapy for post-operative bleeding in neonatal and pediatric cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2007; 84: 161-168.