

ÇOCUKLARDA ANTİTROMBOTİK TEDAVİ

Aytemiz Gürgey

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Trombozis, çocuklarda erişkinlere göre daha az görülmesine rağmen önemli oranda morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Son yıllarda kateter kullanımının artmasına bağlı olarak, çocuklarda tromboemboli sıklığında artış olmuştur. Toplumda derin ven trombozu ve pulmoner emboli sıklığı çocuklar arasında 0.07-0.14/10000'dir. Hastaneye başvurular içinde ise bu oran 5.3/10000'dir. Hastanemizde yaptığımız çalışmada yatan hastalar arasında çocukluk çağı trombozu 6/1000 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda çocukluk çağı trombozlarının %95'inin en az bir risk faktör ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Bir başka deyişle çocuklarda idiyopatik tromboz son derece nadirdir. Tromboz geliştiren çocuklarda, mutlaka altta bulunabilecek protrombotik risk faktörleri araştırılmalıdır. Genetik ve kazanılmış pek çok faktör çocuklarda tromboz gelişmesinde rol oynamaktadır.

Antikoagülan tedavi, tromboembolik olayların tedavisi ve önlenmesinde oldukça yararlıdır. Özellikle üçüncü basamak sağlık merkezlerinde TE sıklığının çok fazla oluşu antikoagülan tedavinin önemini artırmaktadır. Antitrombotik tedavide bilinçli yaklaşım, trombozun ilerlemesini ve tromboza bağlı ölümleri azaltmaktadır. Tromboz tedavisinde öncelikle ilerlemenin önlenmesi için klasik (unfractionned) heparin (UFH) veya düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) gibi hızlı etkili antikoagülanların verilmesi önemlidir. Warfarin ise tekrarın önlenmesinde (idame) kullanılmaktadır.

Erişkin ve çocukların tedaviye verdikleri cevap farklıdır. Bu farklılık hemostatik sistem ve antitrombotik ilaçların farmakokinetiklerinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca antitrombotik ilaçların bazılarının çocuklara spesifik formülasyonları bulunmamaktadır. Çocuklarda diyet değişiklikleri özellikle oral antikoagülanların (coumadin) kullanımında ve INR ayarlanmasında önemli sorunlara neden olmaktadır. Özellikle süt çocuklarında antikoagülan ve trombolitik tedavilere yanıt yetişkinlerden farklıdır. Bu farklılık gelişim sırasındaki hemostatik sistemdeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır;

bu nedenle antikoagülan ilaç dozları yaşa ve vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır.

Antitrombotik tedavi

Çocuk hastalarda halen yaygın olarak kullanılan bir antikoagülandır. Klasik heparin özellikle faktör IIa (thrombin), IX, X gibi serin proteinazları inhibe eden antitrombini (AT) katalize ederek etkisini gösteren asidik bir glikozaminoglikandır. Doğumda fizyolojik olarak düşük olan AT düzeyi, üçüncü ayda yetişkinlerdeki düzeyine çıkar. Yenidoğanlarda trombin üretimi gecikmiş ve azalmıştır. Trombin üretimi daha sonra artsa da çocukluk boyunca yetişkinlere göre %25 oranında daha düşük olmaktadır. Yenidoğanlarda klasik heparine karşı rezistans görülür. Bu nedenle yenidoğanda heparin dozu daha ileri yaşlardaki çocuklara göre daha yüksektir.

UFH' nin tedavi edici aralığı

Yetişkinlerdeki protamin titrasyonunun 0.2-0.4 veya anti-FXa düzeyinin 0.35-0.7 U/mL arasında tutulmasıyla sağlanır. Yenidoğanlar ve çocuklarda bazal aPTT değeri daha yüksek olsa da çocuklarda yetişkinlerdeki değerler hedeflenmektedir.

Tablo 1. Sistemik heparin tedavisi uygulama protokolü

I.	Yükleme dozu*: 75 U/kg iv (10 dakikadan daha uzun sürede verilmelidir)
II.	Başlangıç devam dozu: 1 yaşından küçük çocuklar için: 28 U/kg/saat 1 yaşından büyük çocuklar için: 20 U/kg/saat
III.	Heparin dozu aPTT değeri 60-85 saniye olacak şekilde ayarlanmalıdır (Bu değerlerde anti-Faktör Xa düzeyinin 0.3-0.7 arasında olduğu kabul edilmektedir). Çocuklarda aPTT ile takipte her zaman iyi sonuç alınmadığı için anti FXa ile takip tercih edilmektedir. Yeterince heparin verilmesine rağmen aPTT de artme gözlenmezse, anti-faktör Xa ile takip edilmelidir.

* Yükleme dozu yenidoğanda farklıdır.



Tablo 2. aPTT değerlerine göre heparin doz ayarlaması

aPTT, sn.	Bolus, U/kg	Kesme (dakika)	Değişiklik oranı %	aPTT tekrarı *
<50	50	0	+10	4 saat sonra
50-59	0	0	+10	4 saat sonra
60-85	0	0	0	Ertesi gün
86-95	0	0	-10	4 saat sonra
96-120	0	30	-10	4 saat sonra
>120	0	60	-15	4 saat sonra

IV.* Heparin yükleme dozundan 4 saat sonra ve heparin dozunda değişiklik yapıldığında her defasında 4 saat sonra aPTT veya Anti FXa düzeyine bakılmalıdır

V. aPTT düzeyi tedavi edici sınırlardaysa (60-85 sn) günlük olarak CBC ve aPTT düzeyine bakılmalıdır

iv, intravenöz; aPTT, aktive parsiyel tromboplastin zamanı; U, ünite; kg, kilogram; CBC, tam kan sayımı

Tablo 3. Uzun aPTT değeri elde edildiğinde heparin etkisinin ortadan kaldırılması.

Heparin son dozundan sonra geçen süre, dakika	Protamin dozu mg/100 U heparin
<30	1.0
30-60	0.5-0.75
60-120	0.375-0.5
>120	0.25-0.375

Maksimum doz 50 mg. İnfüzyon hızı 10 mg/ml konsantrasyonda olacak şekilde 5 mg/dk'yı geçmemelidir. Balığa karşı hipersensitivitesi olduğu bilinenlerde, daha önce protamin uygulandığında hipersensitivite geliştirenlerde, protamin içeren insülin aldıktan sonra hipersensitivite geliştirmiş olanlarda hipersensitivite reaksiyonu gelişebilir

UFH; (bir saatte kilogram başına verilecek doz 12 saat ile çarpılarak) günde iki kez verilebilirse de bu kullanım şekli fazla tercih edilmemektedir.

Yetişkinlerdekinin aksine çocuklarda klasik heparinin aPTT ile takibi yeterli olmayabilir bu durumda anti FXa ile takibi önerilir. Sonuç olarak, aPTT ile anti-FXa düzeyi arasında uyum yoksa izlemde anti-FXa kullanılmalıdır.

Düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH)

DMAH'in çocuk hastalarda primer profilaksi ve tedavide, kullanımı artmaktadır.

Avantajları;

- Farmakokinetik özellikleri nedeniyle doz ayarlama gereksiniminin çok az olması,
- Deri altı uygulanabilirlik,

Tablo 4. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulama protokolü

	Yaşa bağlı enoxaparin (Clexan) dozu	
	<2 ay	>2 ay
Başlangıç tedavi dozu	1.5 mg/kg/doz 12 saatte bir	1 mg/kg/doz 12 saatte bir
başlangıç profilaktik dozu	0.75 mg/kg/doz 12 saatte bir	0.5 mg/kg/doz 12 saatte bir

- Diğer ilaçlar ve diyetle etkileşme göstermemesi (oral anti-koagülanlar etkilenir),
- Heparinin neden olduğu trombositopeni (HIT) veya osteoporoz riskinin UFH'e göre düşük olmasıdır.

DMAH dozu çocuklarda vücut ağırlığına göre ayarlandığından plazma bağlanmasıdaki değişikliklerden dolayı anti-koagülan etkisi azalmıştır. Doz ayarlanması fazla problem olmadığından, uzun süreli kullanım gerektiren durumlar için DMAH, oral anti-koagülanların (OA, Warfarin) yerine geçmektedir. DMAH sadece böbrek yoluyla atıldığı için böbrek yetmezliği olanlarda UFH tercih edilmelidir. DMAH tedavisinde doz ayarlama sadece anti-FXa çalışmasının yapılmasıyla mümkündür. Profilaktik amaçlı kullanımda, doz ayarlama gerekmemektedir.

DMAH etki mekanizması

DMAH; klasik heparin gibi etkisini AT'in, trombin ve faktör (F) Xa üzerindeki inhibe edici etkisini artırarak göstermiştir. Klasik heparin FXa ve trombine karşı eşit oranda anti-koagülan aktivite gösterdiği halde; DMAH nin FXa'ya karşı aktivitesi artmış, trombine karşı aktivitesi azalmıştır.

Tablo 5. Düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisinde doz ayarlama

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

Tedavi edici aralık

DMAH'de anti FXa düzeyi deri altı uygulanmasından 2-6 saat sonra pik yapar. İki-üç ayın altında ve 5 kg dan daha düşük ağırlığa sahip olanlarda kg başına olan gereksinim artmıştır. Deri altı uygulamadan 4-6 saat sonra, anti-FXa'nın 0.5-1 U/mL olması arzu edilmektedir. Bu nedenle DMAH ile tedavi edilenlerde enjeksiyondan 4-6 saat sonra anti faktör Xa için kan alınmalıdır.

Oral antikoagülan(oa)-vitamin k antagonistleri (VKA, warfarin, coumadin)

Etkinliklerini vit-K'ya bağımlı faktör (F-II, VII, IX ve X) konsantrasyonlarını azaltarak gösterirler. Warfarinin hem antitrombotik hem antikoagülan özelliği bulunmaktadır; faktör VII ve protein C'nin aktivitesinin azalması nedeniyle ortaya çıkan etkisi tedavinin ilk 24-48. saatinde görülmekte, faktör II aktivitesinin azalması nedeniyle ortaya çıkan antitrombotik etkisi 60-72. saate kadar gecikebilmektedir. Vitamin K bağımlı faktörlerin yarı ömürleri 6-72 saat arasında değiştiği için warfarinin etkisinin görülmesi 1-3 gün gecikmektedir. Bu nedenle hızlı antikoagülasyon gerektiğinde tedaviye klasik heparin ile başlanmalı ve en azından 3 gün süreyle birlikte verilmelidir.

Warfarinle tedavide yükleme dozu 0.2 mg/kg/gün başlanırsa bir hafta içinde tedavi edici INR düzeyine erişilir. Küçük çocuk ve infantlarda Warfarinle tedavide INR yi istenilen düzeyde tutmak oldukça zordur. Warfarinle idame dozuna 0.1 mg/kg/gün olarak başlanması önerilir. İlk INR düzeyine tedaviden 3-5 gün sonra bakılmalıdır. INR, istenilen düzeye çıkıncaya kadar (en az iki kez ölçümde) heparin kesilmemelidir.

Tablo 6. INR'yi 2-3 arasında tutmak için uygulanan oral antikoagülan tedavi protokolü

I. birinci gün: INR 1-1.3 arasında ise :	
Doz = 0.2 mg/kg	
II. 2-4 günlerde INR'ye göre yükleme	
INR	Yapılacak işlem
1.1-1.3	başlangıçtaki yükleme dozunu tekrarla
1.4-1.9	başlangıçtaki yükleme dozunun %50'si
2-3	başlangıçtaki yükleme dozunun %50'si
3.1-3.5	yükleme dozunun %25'i
>3.5	INR <3.5 olana kadar kes, daha sonra önceki dozun %50'sinden daha az doz ile başla
III. idame dozu	
INR	Yapılacak işlem
1.1-1.4	dozu %20 artır
1.5-1.9	dozu %10 artır
2-3	değişiklik yapma
3.1-3.5	dozu %10 azalt
>3.5	INR <3.5 olana kadar kes, daha sonra önceki dozun %20'sinden az dozla başla

INR, istenilen düzeye ulaşıncaya kadar haftada 2 kez,

- sonra iki hafta süre ile haftada 1 kez,
- iki hafta süre ile 2 haftada 1 kez sonra ayda 1 kez ölçülmelidir.

Yenidoğan ve çocuklarda trombolitik ilaçlar ve trombektomi

Çocuklarda kullanılan trombolitik ilaçlar; doku plazminojen aktivatörü (t-PA), streptokinaz (SK), ürokinazdır (UK). Üçü de doğrudan veya dolaylı yolla plazminojeni aktive etmektedir, fakat fibrin özgüllüğü ve dolaşımdaki yarı ömürleri farklılık göstermektedir. Çocuklarda yapılan açık randomize olmayan çalışmalarda trombolitik ve antikoagülan tedavi kombinasyonunun güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir. çocuklarda tPA kullanılabilir. Bunun nedenleri;

- FDA tarafından UK kullanımı için uyarıların olması,
- tPA'nın, UK ve SK'a göre in vitro olarak pıhtı erimesine etkinliğinin daha fazla olması
- fibrin spesifitesinin daha iyi olması
- İmmünojitesinin daha düşük olmasıdır. Bununla beraber tPA daha pahalıdır



Tablo 7. tPA'nın lokal uygulama dozları

Vücut ağırlığı	Tek lümenli Central venous line (CVL)	Çift lümenli CVL	SC port
10 kg ve altı	0.5 mg tPA%0.9 NaCl ile dilüe edilerek lümen dolacak şekilde verilir	Aynı zamanlarda her bir lümene 0.5mg tPA %0.9NaCl ile dilüe edilerek lümen dolacak şekilde verilir	0.5mg tPA 3 ml'ye kadar %0.9 NaCl ile dilüe edilir
10 kg ve üstü	1 mg tPA 1 ml %0.9 NaCl içinde lümeni dolduracak şekilde verilir, maksimum doz 2 ml içinde 2 mg'dır	1 mg/ml Aynı zamanlarda her bir lümene maksimum 2 ml (2 mg/lümen) maksimum 2 ml (2 mg/lümen)	2 mg 3 ml'ye kadar %0.9 NaCl ile dilüe edilir

Tablo 8. Trombolitik tedavi

Tikalı kateterler için düşük doz

Lokal	Önerilen İlaç	Doz Ayarlama	
	UK (5000 U/ml)	Yok	
	1.5-3 ml/lümen 2-4 saatte	Yok	
İnfüzyon	UK (150 U/kg/saat)	Fibrinojen, TCT*, PT, APTT	
	Her bir lümene 12-48 saat		
	Sistemik trombolitik tedavi&		
	<i>Yükleme</i>	<i>İdame</i>	<i>Monitorizasyon</i>
UK	4400 U/kg	4400 U/kg/saat 6-12 saat	fibrinojen, TCT, PT, APTT
SK	2000 U/kg	2000 U/kg/saat 6-12 saat	fibrinojen, TCT, PT, APTT
tPA ^α IV veya bolus (devamlı)			
3 aydan küçük çocuklarda	yok	0.06 mg/kg/saat de artma	Görüntüleme ile pıhtıyı incele Fibrinojen (F1)'e bak, D-dimer ve FSP
3 ay-21 yaş	yok	0.03 mg/kg/saat	Görüntüleme ile incele F1'e bak, D-dimer ve FSP de artma

*: trombin pıhtılaşma zamanı

&: standart heparin tedavisi trombolitik tedavi sırasında veya hemen bitiminde başlanır. Heparinin yükleme dozu verilmeyebilir.

Optimal idame tedavi süresi konusunda kesin bir öneri yoktur.

^αtercih edilen trombolitik ilaç

SK üç ilaç içindeki en ucuz olanıdır fakat allerjik reaksiyonun sık olması, tedaviye direnç gelişmesi nedeni ile kullanımı azdır. Ayrıca fizyolojik veya kazanılmış plazminojen düşüklüğü olanlarda etkinliği daha az olmaktadır. Rekombinant doku plazminojen aktivatörü (t-PA) yenidoğan ve çocuklardaki arteriyel ve venöz tromboembolilerde başarıyla kullanılmaktadır.

Yenidoğanlarda düşük plazminojen düzeylerinden dolayı trombolitik ajanların etkinliğini azalmıştır. Doğumda plazminojen konsantrasyonu yetişkinlerin yarısı kadardır. Benzer şekilde kazanılmış plazminojen eksikliği olanlarda da etkinlik azalmıştır. Plazminojen içeren plazma desteği ile bu vakalarda trombolitiklerin etkileri artırılabilir.

Risk durumu, rekürens veya trombozun ilerleme durumuna göre tedavi süreleri

- Düşük riskli hastalarda rekürens veya pıhtının ilerlemesi UFH veya DMAH ile tedaviye genellikle 5 gün devam edilir. Katater çıktıktan sonra 3 ay antikoagülan tedaviye devam edilir. Gerekirse tedaviye daha uzun devam edilebilir. Daha önce de belirtildiği gibi yenidoğanda tromboz kaybolduktan sonra tedavi kesilebilir.
- Standart riskli hastalarda rekürens veya pıhtının ilerlemesi Başlangıçta 7 gün UFH veya DMAH ile tedaviye devam edilir. Bu çocuklar 7 yıl takip edildiğinde % 23 ünde rekürens

görülmüş. DMAH veya Warfarinle 6 ay tedaviye devam edilmeli, 6 ay sonra pıhtı erimemişse tedavi 12 ay yapılmalı. Başlangıçta trombolisis uygulananlarda prognoz daha iyi olduğu gözlenmiştir.

- Yüksek riskli hastalarda rekürens veya pıhtının ilerlemesi
 - a) Tedavi altında pıhtı ilerlemesi,
 - b) Tedavide iken rekürens olması,
 - c) PTS gelişmesi kötü prognoz kriterleridir.

Pıhtının damarı tam tıkanması, F8 ve D-dimer düzeylerinin artmış olması çocuk hastalarda kötü prognostik kriterleri oluşturur.

Superior ve inferior vena kavayı tutan santral trombozlar prognozu kötü etkiler. Konjenital kalp hastalığı nedeniyle kateterizasyon uygulanalarda stenotik veya atrezik proksimal venler ve vena cava inferiorun varlığı adölesan yaşta asemptomatik trombosise neden olabilir.

May-Thurner anomalisi gibi vasküler anomaliler kötü prognoza sahiptir. Bu çocuklar en az 12 ay süreyle tedavi edilmelidir.

Özel durumlar

Müльтиpl protrombotik risk faktörü olanlarda tromboz rekürens siktir. Trombotik risk faktörü 1 veya 2 olan küçük ço-

cuklar genellikle hayat boyu antikoagülan tedaviye alınmazlar. Bunlar eğer;

- rekürren tromboza sahipse
- ailede reküren venöz tromboz hikayesi varsa (özellikle pulmoner tromboemboli),
- 12 aylık antikoagülan sonrası D-dimer yüksekliği persisten hale gelmişse hayat boyu antikoagülan tedavi uygulanır.
- 3 veya daha fazla trombofilik özellik olsa da tekrarlayan tromboz ve PTS en çok tıkalı ve geriye kaçırlı venöz akımı olanlarda olur.
- Antifosfolipid sendromu olanlarda tedavi kesildiğinde tekrarlama riski çok yüksek olduğundan hayat boyu antikoagülan tedavi almalıdır. Trombofilia sı olan çocukların ailelerinde çok sayıda pubertede tromboz geliştiren kişi varsa bu çocuklara pubertede antikoagülan önerilmektedir.
- Yenidoğanlarda renal ven trombozu, heparin ile antikoagülan tedaviye rağmen, çok yüksek oranda organ hasarı ve disfonksiyonu riski taşır. Dikkatli bir şekilde trombolizisi içeren agresif antitrombotik tedavi uygulanmalıdır.
- SLE, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit içeren çok sistemik inflamatuvar hastalıklarda da artmış rekürens riski altındadır. Sistemik inflamasyonu ve tromboz hikayesi olan çocuklar inflamasyon durumu kontrol altına alınıncaya kadar profilaktik tedavi almalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Chalmers EA. Thrombolytic therapy in the management of paediatric thromboembolic disease. Br J Haematol 1999; 104:14-21.
2. Jilma B, Kamath S, Lip GYH. Antithrombotic therapy in special circumstances. II-In children, thrombophilia, and miscellaneous conditions. Br Med J 2003; 326: 93-96.
3. Monagle P. Thrombosis in pediatric cardiac patients. Semin Thromb Hemost 2003; 29: 547-555.
4. Gurgey A, Aslan D. Outcome of noncatheter-related thrombosis in children: influence of underlying or coexisting factors. J Pediatr Hematol Oncol. 2001; 23: 159-164.
5. Steeghs N, Goekoop RJ, Niessen RW, et al. C-reactive protein and D-dimer with clinical probability score in the exclusion of pulmonary embolism. Br J Haematol. 005; 130: 614-619.
6. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, et al. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004 ;126(3 Suppl):483-512.
7. Monagle P, Chan A, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004; 126(3 Suppl):645-687.
8. Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. Blood 2006;107:21-29.

