



Kocaeli Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

7 Kasım 2018
Dr. Yasemin Özgen



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Çocuk Hematoloji B.D.

Olgu Sunumu

Araş. Gör. Dr. Yasemin Özgen

17 yaş kız hasta

- **Şikayet:**
 - Karın ağrısı, hematüri

Hikaye

- Tarafımıza 22.03.2016 tarihinde başvuran hasta 10 gün önce dış merkezde normal spontan vajinal yolla term doğum yapmış.
- Doğum öncesinde herhangi sıkıntısı olmayan hastanın , doğum sonrası 2. günde şiddetli karın ağrısı ve hematürisi başlamış.

Hikaye

- Derince E.A.H.'a başvuran hastanın çekilen batın BT'de sol renal ven ve VCI?'de trombüs saptanmış ve hasta tarafımıza sevk edilmiş.
- Çocuk hematoloji servisine yatırılan hastanın çekilen renal USG sinde sol renal ven başlangıcından vena cava inferiora kadar uzanan trombüs izlendi.

- **Özgeçmiş :**

Miadında 3800 gram NSVY ile doğum

Bilinen hastalık öyküsü yok.

Devamlı kullandığı ilaç yok.

- **Soygeçmiş :**

Anne 43 yaş, HT, DVT

Baba 45 yaş, SS

Anne baba arasında akrabalık yok

1. çocuk: düşük

2. çocuk: düşük

3. çocuk: düşük

4. çocuk: düşük

5. çocuk: düşük

6. çocuk: 21 yaş, erkek, sağ, alt ekstremitede
venöz tromboz öyküsü, ATIII eksikliği

7. çocuk: hastamız

8. çocuk: düşük

Fizik Muayene

- Ateş : 36,9 °C
 - Tansiyon : 110 / 60 mmHg
 - Nabız : 114/dk
 - Solunum : 24/dk
 - sPO2 : % 98
-
- Boy : 161 cm (37p)
 - Ağırlık : 61 kg (67p)

Fizik Muayene

- Genel Durum: İyi-orta, bilinç açık, oryante, koopere
- Cilt: Turgor-tonusu doğal, mukozalar nemli, dehidratasyon bulgusu yok.
- Baş-Boyun: Orofarenks doğal, Lap yok
- KVS: Kalp ritmik, S1,S2 (+), ek ses yok, üfürüm yok.
- Solunum Sistemi: doğal, simetrik, ral-ronküs yok.

Fizik Muayene

- GİS: Yaygın olarak karında hassasiyet mevcut. Hepatosplenomegali yok.
- Genitoüriner Sistem: Görünüm doğal, haricen kız.
- Nöromotor Sistem:
 - Bilinç açık, oryante ,koopere
 - Konuşma bozukluğu yok.
 - Bilateral ışık refleksi +/+

- Hastanın gönderilen tetkikleri sonucu anti trombin3 eksikliği saptandı.
- Hasta warfarin 5 mg/gün ile taburcu edildi.
- Warfarinin anne sütüne geçmediği ile ilgili yayınlar bulundu ve anneye bebeğini emzirmesi önerildi.
- Yeni gebelikten korunma önerildi. Gebelik dönemini AT3 eksikliğinde tromboz açısından riskli olduğu, gebelikte DMAH kullanımı gerektiği belirtildi. Sigara ve doğum kontrol hapi kullanmaması , susuz ve hareketsiz kalmaması söylendi.

Homozygous Antithrombin Deficiency in Adolescents Presenting With Lower Extremity Thrombosis and Renal Complications

Two Case Reports From Turkey

Nazan Sarper, MD,* Christelle Orlando, MSc,† Uğur Demirsoy, MD,*
Sema A. Gelen, MD,* and Kristin Jochmans, MD, PhD†

Summary: We present 2 cases of lower extremity deep venous thrombosis in 2 gypsy adolescents from related families. The patients had low antithrombin activity levels and inherited homozygous antithrombin deficiency was confirmed by molecular analysis (Leu131Phe mutation). One patient had a history of nephrectomy at the age of 9 due to nonfunctioning kidney and 2 siblings died at 4 months of age. His mother had 3 fetal losses in the third trimester. The other propositus had an elder sister who suffered from postpartum deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Heterozygous mutation was demonstrated in both parents.

Key Words: antithrombin deficiency, thrombosis, heparin-binding site defects, Leu131Phe mutation

(*J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36:e190–e192)

CASE REPORTS

In 2011 and 2012, 2 adolescent patients with deep venous thrombosis (DVT) of lower extremities, confirmed by Doppler ultrasound imaging, were referred to our center. Echocardiography showed no pathology. Hemoglobin electrophoresis ruled out sickle cell disease or trait, and coagulation assays were performed. Genetic analysis for factor V Leiden, Prothrombin G20210A, *MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, APO B, and APO E polymorphisms were performed by real-time PCR. Because of low AT activity levels (chromogenic assay STA-Stachrom AT III; Diagnostica Stago, France), DNA samples of the patients and some of the family members were sent to the University Hospital of Brussels in Belgium for genetic study of AT gene mutations. In both index patients, sequencing of all exons and intron-exon junctions of AT gene *SERPINC1* was performed. The patients were from related gypsy families living in the north-west of Turkey.

Warfarin Overdose in a Breast-feeding Woman

Danielle Schindler, MD*
Thomas P. Graham, MD†

* Valley Medical Center, Renton, WA
† University of California, Los Angeles School of Medicine, Los Angeles, CA

Supervising Section Editor: Sean Henderson, MD

Submission history: Submitted: April 6, 2010; Revision received June 16, 2010; Accepted July 26, 2010.
Reprints available through open access at http://escholarship.org/uc/uciem_westjem.

We describe a case of a breastfeeding woman with an accidental warfarin overdose resulting in a markedly elevated prothrombin time. The breast-fed infant was evaluated and tested for ill effects. We discuss the use of warfarin while breast-feeding. [West J Emerg Med. 2011;12(2):216-217.]

We report a case of an accidental warfarin overdose in a breastfeeding 40-year-old woman. The patient had been prescribed warfarin at a dose of five milligrams per day to treat a pulmonary embolus that was diagnosed shortly after she underwent a caesarian section delivery. At the time of presentation, the patient had been taking warfarin for nearly two months. She had originally been given one-milligram tablets and instructed to take five tablets daily. However, one week prior to presentation, her refill prescription was dispensed as five-milligram tablets. Unaware of the change, the patient continued taking five tablets per day, for a total dose of 25 milligrams daily for seven days. The error was realized when she returned to the pharmacy requesting a refill after only one week, having completely run out of the medication.

Upon presentation, the patient was asymptomatic. Laboratory coagulation profile studies were markedly abnormal, with an international normalized ratio (INR) of greater than 10.0 (reference range 2.0-3.0 for standard anticoagulation, 2.5-3.5 for mechanical valve anticoagulation), a prothrombin time (PT) of greater than 100.0 seconds (normal range 9.3-11.2), and an activated partial thromboplastin time (aPTT) of 65.2 seconds (normal range 25.0-32.7). The previous INR, checked two weeks prior, was 2.3. Her complete blood count showed no anemia; in fact, the hematocrit was slightly higher than the last measured value two months prior. The patient was treated with a single five-milligram dose of oral vitamin K. Her warfarin was withheld for two days, after which the INR had decreased to 1.5 (subtherapeutic range).

Warfarin in therapeutic doses is generally considered safe in breastfeeding. Little information has been published on warfarin overdose during breastfeeding, whether in an acute

overdose on the patient's breast-fed infant. The patient had been breastfeeding during the week of warfarin overdose, up until a few hours before presentation. Since birth, the baby had been fed almost solely breast milk.

The patient's eight-week-old infant was brought in to the emergency department for evaluation and coagulation studies. History and examination revealed a healthy-appearing infant, with no signs or symptoms of bleeding. Coagulation studies revealed an INR of 1.0, PT of 10.3 seconds, and aPTT of 33.8 seconds. The aPTT was slightly high compared to the laboratory upper limit of 32.4 seconds. However, coagulation studies performed on the infant three weeks prior to the overdose revealed that the aPTT was 38.9 seconds, also slightly elevated above the laboratory reference range (PT and INR were within normal limits at that time). One week before the infant's first aPTT, the mother's INR was 3.3, and five days later it was 2.3. Given that warfarin is considered very safe at standard doses during breast-feeding,¹ it is unlikely that the infant's previously elevated aPTT was related to the mother's warfarin use.

Warfarin is known to pass the placental barrier during pregnancy and to cause birth defects as well as fetal and maternal coagulopathy. Fetal warfarin syndrome is characterized by skeletal abnormalities, including stippling of bones, nasal hypoplasia, and other abnormalities. However, warfarin is considered safe in lactation as it does not pass into breast milk to any measurable degree.^{2,3} This is due to several of its molecular properties: warfarin is ionic, making it a polar molecule and thus nonlipophilic.⁴ Less lipophilic compounds are unlikely to be excreted in breast milk. Additionally, warfarin is 99% bound to serum proteins, also associated with minimal transfer to breast milk.⁵

- Warfarin 5 mg/gün kullanan hasta INR takibi için geldiği çocuk hematoloji poliklinik kontrolünde 1.5 aylık hamile olduğu öğrenildi.

Hasta için öneriniz nedir?

- **Aşağıdaki durumlarda Warfarin dikkatle kullanılmalıdır:**
- **Gebelik:** Warfarin gebelik kategorisi X(teratojenik) olan bir ilaçtır. Bu nedenle gebelikte kullanımı önerilmemektedir. İlaç dar bir terapötik aralığa sahiptir ve gebelik sırasında kullanımı; düşüklere, ölü doğumlara, gelişme geriliğine, prematüriteye, konjenital anomalilere ve intrakranial kanamaya neden olabilmektedir.
- Karaciğer yetersizliği,
- Böbrek yetersizliği,

Klinik izlem

- Antitrombin eksikliği (konjenital trombofili) olan hastanın coumadin (warfarin) kullanırken gebe kaldığından dolayı medikal küretaj yapılması gerekmekteydi. (warfarinin teratojen olması nedeniyle)
- Bu nedenle hastanın coumadini kesilerek kısa etkili olmasından dolayı enoksaparin sodyum 1x60mg başlandı.
- Hastanın pre-op 12. saatte clexanı kesildi, post-op en erken 12. saatte clexane başlanması planlanan hastaya kadın doğum a.b.d. tarafından d/c yapıldı.

Antikoagülanlar

- Antikoagülan tedavi, tromboembolik olayların tedavisi ve önlenmesinde oldukça yararlıdır.
- Özellikle üçüncü basamak sağlık merkezlerinde TE sıklığının çok fazla oluşu antikoagülan tedavinin önemini artırmaktadır.
- Tromboz tedavisinde öncelikle trombozun artışının önlenmesi için klasik (unfractionned) heparin (UFH) veya düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) gibi hızlı etkili antikoagülanların verilmesi önemlidir.
- Warfarin ise yeni trombozların gelişiminin önlenmesinde kullanılmaktadır.

Klasik Heparin

- Klasik heparin özellikle faktör IIa (thrombin), IX, X gibi serin proteinazları inhibe eden antitrombini (AT) katalize ederek etkisini gösteren asidik bir glikozaminoglikandır.

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 değerde 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 artma gözlenmezse, anti-faktör Xa ile takip edilmelidir.

* Yükleme dozu yenidoğanda farklıdır.

Klasik Heparin

Tablo 2. aPTT değerlerine göre heparin doz ayarlaması

<i>aPTT, sn.</i>	<i>Bolus, U/kg</i>	<i>Kesme (dakika)</i>	<i>Değişiklik oranı %</i>	<i>aPTT tekrar *</i>
<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 thromboplastin zamanı; U, ünite; kg, kilogram; CBC, tam kan sayımı

Yan Etkiler:

- Heparinin 3 önemli yan etkisi
- Kanama,
- Osteoporoz
- Heparinin indüklediği trombositopeni (HİT)
çocuklarda erişkinlere göre daha az izlenir.

Klasik Heparin

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

<i>Heparin son dozundan sonra geçen süre, dakika</i>	<i>Protamin dozu mg/100 U heparin</i>
<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

Düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH)

- 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 antikoagülan aktivite gösterdiği halde; DMAH nin FXa'ya karşı aktivitesi artmış, trombine karşı aktivitesi azalmıştır.

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 (günde 2 doz),
- Diğer ilaçlar ve diyetle etkileşme göstermemesi (oral antikoagülanlar etkilenir),
- Heparinin neden olduğu trombositopeni (HIT) veya osteoporoz riskinin UFH'e göre düşük olmasıdır.

Düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH)

Tablo 4. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulama protokolü

	<i>Yaşa bağlı enoxaparin (Clexan) dozu</i>	
	<i><2 ay</i>	<i>>2 ay</i>
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

Düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH)

- 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.

Düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH)

Tablo 5. Düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisinde doz ayarlama

<i>Anti-FXa U/mL</i>	<i>tedaviye ara verme</i>	<i>doz değişikliği</i>	<i>antifaktör Xa tekrarı</i>
<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

Düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH)

- DMAH'e bağlı kanamaların tedavisinde, genellikle subkutan enjeksiyonun kesilmesi yeterli olmaktadır.
- Spinal hematoma riski nedeniyle lomber ponksiyon veya epidural prosedürler öncesinde en az 2 doz DMAH atlanmalıdır ve mümkünse antifaktör Xa seviyeleri işlemde önce belirlenmelidir.
- Ancak çok hızlı etki isteniyorsa, protamin sülfat kullanılabilir.

Oral antikoagölan(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 antikoagölan 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.

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

- Vitamin K bağımlı faktörlerin yarı ömürleri 6-72 saat arasında değiştiği için warfarinin etkisinin görülmesi 1-3 gün sürer.
- Bu nedenle hızlı antikoagülasyon gerektiğinde tedaviye klasik heparin ile başlanmalı ve en azından 3 gün süreyle iki antikoagölan birlikte verilmelidir.

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

- Oral antikoagölanlar mekanik kalp kapakçığı ve tekrarlayan tromboemboli durumlarında yaşam boyu kullanılmalıdır.
- İdiopatik tromboembolizm durumlarında ise tedaviye 6 ay devam edilmesi önerilmektedir.
- Oral antikoagölan doz ayarlaması oldukça güçtür, çünkü birçok besin K vitamininden zengin olduğu için PT değişkenlik göstermektedir.
- Diyet, ilaçlar ve primer medikal problemler sık izlemi gerektiren sebeplerdir.

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

- Anne sütünde, vitamin K'nın düşük olması sebebiyle, anne sütüyle beslenen bebekler oral antikoagülanlara çok duyarlıdır.
- Öte yandan, total parenteral nutrisyon veya K vitamininden zengin mamayla beslenen çocuklar oral antikoagülan tedaviye direnç gösterebilmektedir.
- INR değeri venöz tromboemboli durumlarında 2.0-3.0 (ortalama 2.5), prostetik kalp kapakçılı olanlarda INR 2.5-3.5 (Ortalama 3.0) arası tutulmalıdır.

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

Tablo 7. Oral antikoagölan tedavinin geri döndürölmesi (31)

1. Kanama yoksa:
 - A- Oral antikoagölanın etkisi hemen ortadan kaldırılmak isteniyorsa, ve hasta tekrar oral antikoagölan kullanacaksa 0.5-2 mg SC yada IV K vitamini yapılmalıdır.
 - B- Oral antikoagölanın etkisi hemen ortadan kaldırılmak isteniyorsa, ve hasta tekrar oral antikoagölan kullanmayacaksa 2-5 mg mg SC yada IV K vitamini yapılmalıdır.
 2. Kanama varsa:
 - A- Yaşamı tehdit etmeyen önemli bir kanamaysa 0.5-2 mg K vitamini yapılmalı ve ek olarak taze donmuş plazma (20cc/kg IV) verilmelidir.
 - B- Yaşamı tehdit eden önemli bir kanama varlığında K vitamini IV 5 mg yavaş infüzyonla (10 –20 dk) verilmelidir. Ayrıca protrombin kompleksi verilmesi düşünülebilir.
-

TEŞEKKÜRLER...