

Olgu Sunumu

Prenatal Antitüberküloz İlaçlara Maruz Kalan Bebeğe Yenidoğanın Erken Hemorajik Hastalığı

Hüseyin Altunhan*, Ali Annagür*, Rahmi Örs**

Özet

Yenidoğanın erken hemorajik hastalığı doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde oluşan ve K vitamini eksikliğine bağlı gelişen bir hastalıktır. Bu hastalık özellikle gebeliğin sonuna doğru fenitoin ve fenobarbital gibi antikonvülsif ilaç alan veya rifampisin ve izoniazid gibi antitüberküloz ilaç kullanan annelerin bebeklerinde K vitamini profilaksisine rağmen gelişebilir. Bu yazıda; gebeliği süresince, izoniazid ve rifampisin şeklinde antitüberküloz tedavi gören bir annenin bebeğinde, doğumdan sonra ilk 24 saat içinde, 1 mg K vitamini yapılmasına rağmen gelişen yenidoğanın erken hemorajik hastalığı olgusunu sunduk. Yazımızda gebeliğinde tüberküloz tedavisi alan anne bebeklerinde yenidoğanın erken hemorajik hastalığı gelişebileceğine dikkat çekmek istedik

Anahtar kelimeler: Antitüberküloz ilaçlar, K vitamini eksikliği, Yenidoğanın erken hemorajik hastalığı.

K vitamini eksikliğine bağlı kanama olarak da adlandırılan yenidoğanın hemorajik hastalığı faktör 2, 7, 9, 10'un aktivitelerindeki azalmaya bağlı olarak gelişen bir kanama hastalığıdır (1,2). Yenidoğan bebekte K vitamini seviyesi düşüktür ve bu seviye doğumdan sonra giderek azalmaktadır. Bu nedenle hemen hemen tüm dünyada doğumdan hemen sonra bebeklere intramüsküler K vitamini yapılmaktadır (1,2). Yenidoğanda K vitamini eksikliğine bağlı hemorajik hastalık erken, klasik ve geç tip olmak üzere 3 tipe ayrılır. Erken hemorajik hastalık; ilk 24 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Bu kanama tipi, özellikle gebelikte antitüberküloz (izoniazid, rifampisin) veya antiepileptik (fenitoin, fenobarbital) ilaç alan annelerin bebeklerinde görülmekte ve bazen ölümcül olmaktadır. Bu yazıda gebeliği boyunca izoniazid ve rifampisin kullanan tüberkülozlu bir annenin bebeğinde K vitamini profilaksisi yapılmasına rağmen ilk 24 saat içinde ortaya çıkan yenidoğanın erken hemorajik hastalığı tablosu gösteren bir vaka tartışıldı.

Olgu Sunumu

Otuz beş yaşındaki annenin 6. gebeliğinden yaşayan 6. çocuk olarak, 34 haftalık iken erken doğum eylemi nedeniyle normal vajinal yolla hastanemizde doğdu. 1. ve 5. dakika APGAR skoru sırasıyla 5 ve 7 idi. Bebeğin ağırlığı 1700 gr (%25 persentil), boyu 44 cm (%25–50 persentil), baş çevresi 29,5 cm (%10–25 persentil) idi. Sistemlerin muayenesinde özellik yoktu. Öyküsünde annenin son 7 aydır tüberküloz tedavisi aldığı (rifampisin+izoniazid) ve doğumdan 5 gün önce tüberküloz tedavisinin kesildiği öğrenildi. Anneye gebeliğinde oral ya da parenteral K vitamini verilmemişti. Onuncu dakika APGAR'I 9 ve genel durumu iyi olan bebek prematüritesi nedeniyle yenidoğan servisine yatırıldı. 1 mg K vitamini (menadion sodyum bisülfid) intramüsküler yapıldı. Hastanın ilk tetkiklerinde beyaz küre sayısı 56.000/mm³, hemoglobin 14,9 gr/dL, trombosit sayısı 215.000/mm³, prokalsitonin 2.1ng/ml (Normal: <0.1ng/ml), kan şekeri: 10 mg/dl CRP: 11 mg/L (Normal: 0-10mg/L), kalsiyum ve magnezyum normal olarak bulundu. Kan şekeri düşük olduğu için intravenöz 8mg/kg/dk'dan olacak şekilde dektroz infüzyonu başlandı. Prokalsitonin, beyaz küre ve CRP değerleri yüksek olduğu için ampicilin-sulbaktam ve gentamisin şeklinde antibiyotik tedavisi ayarlandı. Takibinin 12. saatinde bebeğin kan alınan yerlerinden ve göbeğinden önce sızıntı şeklinde, kısa bir süre sonrada basit tamponla durdurulamayan yoğun kanamalar başladı. Sonrasında hemotokezya

*Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Neonatoloji BD. / Konya.

Yazışma Adresi: Dr. Ali Annagür

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Neonatoloji BD. Meram / Konya.

Makale Geliş Tarihi: 01.04.2010

Makale Kabul Tarihi: 14.04.2010

şeklinde alt gastrointestinal sistem kanaması gelişti. Bu sırada gönderilen tetkiklerinde protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ölçülemeyecek kadar uzun, aspartat aminotransferaz (AST): 283U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 120 U/L, laktat dehidrogenaz (LDH): 2041 U/L, kreatin fosfokinaz (CPK): 823 U/L saptanan olgunun diğer tetkikleri normal sınırlarda bulundu.

Hastaya ikinci doz olarak 1mg K vitamini intravenöz olarak yapıldı ve 10cc/kg'dan taze dondurulmuş plazma verildi. Taze dondurulmuş plazma verildikten 35 dk sonra kanama durdu. Geldikten 4 saat sonra hemoglobin: 10.3gr/dL'ye düştü ve bir kez eritrosit süspansiyonu 10 cc/kg'dan verildi. Takibinde bakılan PT, PTT değerleri normale geldi. Bu sırada çekilen kranial ve batın ultrasonografisinde herhangi ek kanama odağı tespit edilmedi. Hastanın antibiyotik tedavisi 10 güne tamamlandı. ASL ve ALT değerleri 2 hafta sonra normale geldi. Taburcu edilmeden önce yapılan tetkiklerinde; PT, PTT, rutin biyokimya ve hemogram tetkikleri normal bulundu. Hasta izlenmek üzere taburcu edildi.

Tartışma

K vitamini koagülasyon faktörlerinden 2, 7, 9, 10'un aktif hale gelmesinde kofaktör olarak yer alan bir vitamindir (1,2). Yenidoğanın K vitaminine bağlı hemorajik hastalığının 3 tipi vardır.(i) Yenidoğanın klasik hemorajik hastalığı: En sık görülen K vitaminine bağlı hemorajik hastalık olup doğumdan sonraki 2-7 günler arasında görülür. Daha çok K vitamini profilaksisi yapılmayan ve emzirme ile beslenen bebeklerde görülür. K vitamini profilaksisinin yaygınlaşması ile görülme oranı belirgin olarak azalmıştır. (ii) Yenidoğanın geç hemorajik hastalığı: Bu hastalık 8. günden 6. aya kadar olan dönemde meydana gelebilir ve daha çok ağır intrakranial kanamalarla seyredir. Her ne kadar K vitamini profilaksisi yapılmayan bebeklerde sık görülse de, K vitamini profilaksisi yapılan bebeklerde de görülmesinden dolayı daha çok altta yatan K vitamini emilim bozukluğu (kolestas, malabsorbsiyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, biliyer atrezi, kistik fibroz, hepatit, abetalipoproteinemi gibi) neden olan bir hastalıklar araştırılmalıdır (1,2). (iii) Yenidoğanın erken hemorajik hastalığı: Yenidoğandaki K vitaminine bağlı hemorajik hastalığın ilk 24 saatte oluşmasına yenidoğanın erken hemorajik hastalığı denir. Bu kanama sefal hematoma, subgaleal, intrakranial, sindirim sistemi, göbük, intraabdominal ve kan alınan yerlerden kanamanın devam etmesi şeklinde kendini gösterir ve hayatı tehdit edebilir. Yenidoğanın

erken hemorajik hastalığı hemen daima annenin gebelikte kullandığı ilaçların K vitamini oksidasyonunu bozarak erken kanamaya neden olmasından kaynaklanır (1,2,3). Bu ilaçların başında annenin kullandığı antikonvülzanlardan özellikle fenobarbital, fenitoin ve bazen karbamazepin gelir (1-5). Diğer önemli bir grup ilaç izoniazid ve rifampisin gibi antitüberküloz ilaçlardır (1,2,6,7,8,9,10). Ayrıca gebelikte kumadin kullanılması kanamaya önemli ölçüde eğilimi arttırmaktadır (1, 2).

Izoniazid ve rifampisin gibi antitüberküloz ilaçlar K vitamininin oksidasyonunu bozarak kanamaya eğilimi artırır. Bunların gebelikte kullanılması hem annede hem de doğacak bebekte yan etkilerini gösterebilir (3). Gebelikte izoniazid veya rifampisin kullanan annelerin çocuklarında yenidoğanın erken hemorajik hastalığının görülmesi ile ilgili literatürlerin çok büyük kısmı 1980 öncesi yıllara ait idi. Son yıllara kadar çok az yayın mevcuttu. Bu da tüberküloz hastalığının ve buna paralel olarak gebelerde izoniazid ve rifampisin kullanımının azalmasına bağlanabilir. Ancak tüberküloz insidansı son yıllarda hem dünyada hem de Türkiye'de artış göstermiştir (7, 8). Buna paralel olarak gebe kadınlarda tüberküloz artışı ve bunun neticesi izoniazid ve rifampisin gibi hem karaciğer fonksiyonlarını hem de K vitamini fonksiyonunu bozan ilaçların gebeler tarafından kullanılma sıklığını arttırmaktadır (7,8).

Normalde her yenidoğan bebeğe 0.5-1 mg intramüsküler K vitamini uygulanması gerek dünyada gerekse ülkemizde rutin bir uygulama haline gelmiştir (1,2). Yapılan bu K vitamini özellikle klasik olmak üzere yenidoğanın hemorajik hastalığını önemli ölçüde azaltmıştır. Ancak bu uygulama bazı durumlarda yetersiz gelmekte ve yapılan K vitaminine rağmen hayatı tehdit eden intrakranial kanama gibi ciddi klinik tablolar gelişebilmektedir. Örneğin, bu uygulama prematüre bebeklerde yenidoğanın hemorajik hastalığını engellemeyebilir (2). Aynı şekilde karaciğer hastalığı gibi nedenlerle meydana gelen yenidoğanın geç hemorajik hastalığının gelişmesini de tam olarak engelleyemez (1,2). Bunun gibi annenin hamilelikte fenitoin, fenobarbital, izoniazid ve rifampisin gibi ilaçlar kullanması durumunda, uygulanan K vitaminine rağmen yenidoğanın erken hemorajik hastalığını engelleyemeyebilir. Böylesi bir kanamanın engellenmesi için antenatal dönemde anneye K vitamininin intramüsküler veya oral verilmesini önerenler olmuştur (2-5).

Annenin kullandığı ilaçlardan dolayı kanamaya eğilimli olan böyle bir bebeğin doğumunun daha az travmatik olması için azami gayret

gösterilmelidir. Bizim olguda olduğu gibi, doğumda yapılan 1 mg intramüsküler K vitaminine rağmen, annesi gebelikte izoniazid ve rifampisin kullanan bebeklerde oluşan yenidoğanın erken hemorajik hastalığında kanama yalnız K vitamini verilmesi ile çoğu zaman durdurulamaz. Genellikle taze donmuş plazma da vermek gerekecektir.

Sonuç olarak diyebiliriz ki; gebelikte izoniazid ve rifampisin gibi K vitamininin fonksiyonunu bozan ilaçların kullanılması durumunda, olası yenidoğanın erken hemorajik hastalığının engellenmesi için anneye antenatal K vitamini takviyesi yapılmalıdır. Doğumun en az travmatik olacak şekilde yaptırılması (sezaryen gibi), doğumdan hemen sonra 1mg K vitamininin rutin olarak yapılması, bebeğin kanamalar açısından çok yakın takip edilmesi ve oluşabilecek kanamalar için taze dondurulmuş plazma vermek gibi olanakların sağlanmasını öneririz.

Early Hemorrhagic Disease in a Newborn Exposed to Prenatal Antituberculosis Chemicals

Abstract:

Early Hemorrhagic Disease of Newborn is a disorder which occurs due to vitamin K deficiency during the first 24 hours following the birth. This disease can develop in newborns of mothers taking prenatal antituberculosis treatment with rifampicin and isoniazide or prenatal anticonvulsive treatment with substances like phenytoin and phenobarbital, despite vitamin K prophylaxis. Our case presents an early hemorrhagic disease of newborn seen during the first 24 hours of life (although 1 mg of vitamin K had already been applied) whose mother has taken tuberculosis treatment with isoniazide and rifampicin. We desired to attract attention to early hemorrhagic disease of newborn that can develop in babies whose mothers have taken tuberculosis treatment.

Key words: Antituberculosis drugs, Early Hemorrhagic disease of newborn, Vitamin K Deficiency.

Kaynaklar

1. Marshall HK, Fanaroff AA: Care of the high-risk neonate. 8. ed. Philadelphia: Saunders. Hemorrhagic disease of the newborn (vitamin K deficiency) 2006; 454-455.
2. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Textbook Of Pediatrics. 18th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. Hemorrhage in the Newborn Infant 2007; 773-774.

3. Edmund Hey. Effect of maternal anticonvulsant treatment on neonatal blood coagulation. Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition 1999; 81:208-210.
4. Renzulli P, Tuchschild P, Eich G, Fanconi S, Schwöbel MG. Early vitamin K deficiency bleeding after maternal phenobarbital intake: Management of massive intracranial haemorrhage by minimal surgical intervention. Eur J Pediatr 1998; 157:663-665.
5. Deblay MF, Vert P, Andre M, Marchal F. Transplacental vitamin K prevents haemorrhagic disease of infant of epileptic mother. Lancet, 1982; 1:1247-1248.
6. C Ribes Bautista, R Rossich Verdes, A Aramburo Caragol, I Danes Carreras, M Bernat Fuentes, F Castillo Salinas. Life-threatening hemorrhage in the neonate of a rifampicin-treated mother. An Pediatr 2006; 65:629-630.
7. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium: Respiratory diseases in pregnancy. Thorax 2001; 56:494-499.
8. Kılıçaslan Z. Dünyada ve Türkiye’de tüberküloz. ANKEM Derg 2007; 21(Ek-2):76-80.
9. Summers A. Rifampicin in Pregnancy. Lepr Rev, 1986; 57:274-275.
10. Kobayashi K, Haruta T, Maeda H, Kubota M, Nishio T. Cerebral hemorrhage associated with vitamin K deficiency in congenital tuberculosis treated with isoniazid and rifampin. Pediatr Infect Dis J 2002; 21:1088-1090.