

# Kanamalı Çocukta Laboratuvar Testleri ve Değerlendirilmesi

Ayşegül Ünüvar

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

Kanama sorunu olan bir hastadan laboratuvar testleri istenmeden önce, iyi bir öykü ve fizik muayene ile %90'ına doğru bir ön tanı konulabileceği unutulmamalıdır. Bu ön tanı desteğinde uygun laboratuvar testleri istenerek kesin tanıya varılabilir, böylece gereksiz ve masraflı testlerden kaçınılmış olur. İlk aşamada ilk basamak testleri olarak tanımlanan genel tarama tetkikleri istenmelidir (1-3).

Tüm hastalarda yapılması gereken "İlk Basamak Testleri":

**1. Tam kan sayımı:** Kliniği nedeniyle trombositopeni düşünülen bir hastada bu durum doğrulanır ya da dışlanır. Ayrıca eşlik eden anemi varsa ve eritrositler mikrositer ise kronik kanama atakları, normositer ise akut kanama düşünülür. Anemi, trombositopeni, lökosit değişiklikleri varlığında özellikle akut lösemiler ve kemik iliği tutulumu ile giden başta lenfoma olmak üzere diğer maligniteler ayırıcı tanıya girmelidir (1).

**2. Parmak ucundan hazırlanmış periferik kan yayması:** Tam kan sayımındaki trombositopeninin doğrulanması (psödotalrombositopeni ekarte edilmelidir), trombosit büyüklüğü, boyanma özelliği, küme oluşturma fonksiyonunu değerlendirmede çok yardımcı bir tetkiktir. Özellikle bazı hastalıklarda trombosit büyüklüğüne göre ön tanı konulabilir. Bunlardan birkaçı: Hem normal, hem de büyük trombositlerin birarada olduğu immun trombositopenik purpura (İTP), dev trombositlerle karakterize Bernard Soulier sendromu, May Hegglin anomalisi, küçük trombositlerle karakterize Wiskott-Aldrich sendromudur. Ayrıca eritrosit ve lökositler de değerlendirilmelidir (1).

**3. Protrombin zamanı (PT)**

**4. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT):** PT ve aPTT hemostazın ikinci fazını değerlendirmek için kullanılır. PT ekstresek ve ortak yolu, aPTT ise intresek ve ortak yolu değerlendirmek için kullanılır. Heparin kontaminasyonu yokluğunda uzamış aPTT değeri konjenital faktör eksikliği, dolaşan antikoagülan veya inhibitöre bağlı olabilir. PT ve aPTT genellikle faktör düzeyleri %40'ın altında olmadıkça uzamaz (1).

**5. Trombin zamanı (TT) ve fibrinojen düzeyi:** Son yıllarda ilk basamak testleri içerisinde yer alması gerektiği vurgulanmaktadır. Trombin zamanı uzunluğu düşük fibrinojen düzeyine, fibrin yıkım ürünlerinin artışına veya heparin kontaminasyonuna bağlı olabilir. Bu nedenle reptilaz zamanı ile birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Reptilaz zamanı normale ön planda heparin etkisi düşünülmelidir, uzunsa düşük fibrinojen düzeyine bağlanabilir (1).

PT, aPTT ve TT sonucuna göre olası nedenler Tablo 1'de özetlenmiştir (3).

Son yıllarda kanama zamanının birinci basamak testleri içerisinde yer almaması önerilmemektedir (1-3). Ancak bazı merkezlerde kanama zamanı ilk basamak testlerindedir.

Birinci basamak testlerinin sonucunda elde edilen patolojik bulgulara göre ileri testlere (karışım testi, pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi, PFA-100, yapılamıyorsa kanama zamanı, trombosit fonksiyon testleri, kemik iliği aspirasyonu vb.) geçilir (1-3).

Bu testlerden biri *karışım testi*'dir. Anormal PT ya da aPTT sonucu alındığında karışım testi yapılarak inhibitör varlığına mı, konjenital faktör eksikliğine mi bağlı olduğu saptanmalıdır. Hasta plazması ve normal plazma eşit volümde karıştırıldığında en az %50 oranında düzelleme oluyorsa faktör eksikliğine, düzelleme yoksa inhibitöre bağlı olarak yorumlanır. Ancak inhibitörü olan çoğu hastada kanama semptomu olmaz. Bu inhibitörlere en iyi örnek lupus antikoagülanıdır. Lupus antikoagülanına bağlı kanama bir tek faktör II aktivitesi azalmış olan PT'nin de uzadığı durumda olabilir. Çocuklarda çoğu inhibitör tipik olarak geçicidir, viral infeksiyonlarla birlikte ve genellikle birkaç gün ve hafta arasında kaybolur (1).

Aile öyküsü veya karışım testi faktör eksikliği düşündürüyorsa *spesifik koagülan faktör düzeyleri* ölçülmelidir. Konjenital faktör eksiklikleri değerlendirildiğinde FVII eksikliğinde sadece PT; FVIII, IX, XI eksikliği ve vonWillebrand hastalığı'nda sadece aPTT (vWH'nın bazı tiplerinde kanama zamanı da uzar); fibrinojen, FII, V ve X eksikliğinde ise hem PT, hem de aPTT uzar. Bu faktör eksikliklerinin hepsi kanamaya neden olurken, aPTT'yi uzatan FXII, prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojen eksikliğinde kanama semptomu olmaz (1-3, 9).

**Primer Hemostaz Defekti İçin Tarama Testleri:** "Template" kanama zamanı geleneksel olarak ilk istenen tetkiktir. Ancak yeni bir yöntem olan trombosit fonksiyonu analizatörü PFA-100'ün kullanıma girmesi ile giderek önemini kaybetmiştir. vWH ve bazı trombosit hastalıklarında önemli bir tetkiktir. Eğer anormal bir sonuç alınırsa vWH ile ilgili tetkikler ve trombosit agregasyon testleri istenmelidir. Trombositopeni varlığında trombosit agregasyon testleri yanlış sonuç vereceğinden bu durumda istenmemelidir (1). Trombosit agregasyon testleri ADP, epinefrin, kollajen, trombin, araşidonik asid, ristosetin gibi trombosit agonistleri eklendikten sonra trombosit agregasyonunun derecesini ve paternini ölçer. Bernard Soulier sendromu, Glanzmann trombastenisi ve trombosit depo havuz defektlerinde önemli bir tetkiktir. Bernard Soulier sendromu ve Glanzmann trombastenisi ile uyumlu sonuçlar alınırsa akım sitometrisi ile trombosit yüzey glikoprotein ekspresyonu direkt olarak saptanmalıdır (1).

Şekil 1'de kanama sorununa yaklaşım şematize edilmiştir (3). Ancak, ilk basamak testleri sonucunda kanama sorunu olduğu düşünülen bir hastada ileri değerlendirmeler, takip ve tedavi Pediatrik Hematoloji Klinikleri tarafından yapılmalıdır.

Hasta çocuklarda FVIII gibi bazı faktörlerin düzeyi çok yükselir, bu da koagülasyon testlerini etkileyerek diğer faktörlerin hafif eksikliklerini maskeleyebilir. Bu nedenle ayırıcı tanıda kuvvetle hemostatik hastalık da yer alan hasta bir çocukta, tarama testleri normal olsa bile tüm faktör düzeylerinin istenmesi de önerilmektedir (3).

## Pıhtılaşma Testlerinin Sonuçlarını Etkileyebilen Faktörler

**Hastanın yaşı:** Özellikle yaşamın ilk altı ayında hemostatik sistem değerlendirilirken gestasyon yaşı ve postnatal yaş mutlaka dikkate alınmalıdır, bunun nedeni koagülasyon sisteminin çoğu komponentinin postnatal altıncı ay civarında erişkin değerlere ulaşmasıdır.

Bu nedenle çocukluk çağında koagülasyon sistemini değerlendirirken özellikle Andrew ve arkadaşları tarafından hazırlanan özel tablolar kullanılmalıdır, bu tablolarda 0-16 yaş arası çocuklar için ortalama ve dağılım değerleri verilmektedir (4-9). Çocuklarda en sık rastlanan koagülasyon bozuklukları Tablo 3’de görülmektedir (3). Ayrıca, yenidoğanlarda trombosit hipofonksiyonu da saptanmıştır (10).

**Kan örneğinin alınması:** Kan örneği en az 20 dakika istirahat sonrası, sakin bir ortamda sabah aç karnına alınmalıdır, plazmadaki lipidler bazı otomatik cihazların ölçümünü etkileyebilir. Damar yolu birkaç deneme ile zorlanır veya gereksiz turnike uygulanırsa doku sıvılarından karışan doku tromboplastininin etkisiyle ya da hava damlacıkları ile pıhtılaşma süresi hatalı olarak kısalabilir. Heparin ile kontamine olmuş bir damar yolundan alınan kan örneğinde koagülasyon test sonuçları uzamış olarak saptanır (2).

Acosta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada anormal PT ve/veya aPTT nedeniyle sevk edilen hastaların sadece %20’sinde koagülopati saptanmıştır. Öz veya soygeçmişinde kanama öyküsü olmayan hastalarda tekrarlanan PT, aPTT ölçümlerinin normal bulunmasının negatif öngörü değerinin %95’den fazla olduğu bildirilmiştir (11). Shah ve arkadaşları ise bu oranı %80 olarak verirken, kanama öyküsü varlığında pozitif öngörü değerini %62 olarak saptamışlardır (12). Bu nedenle testlerin yukarıda verilen koşullar sağlanarak iki ayrı günde ölçülmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

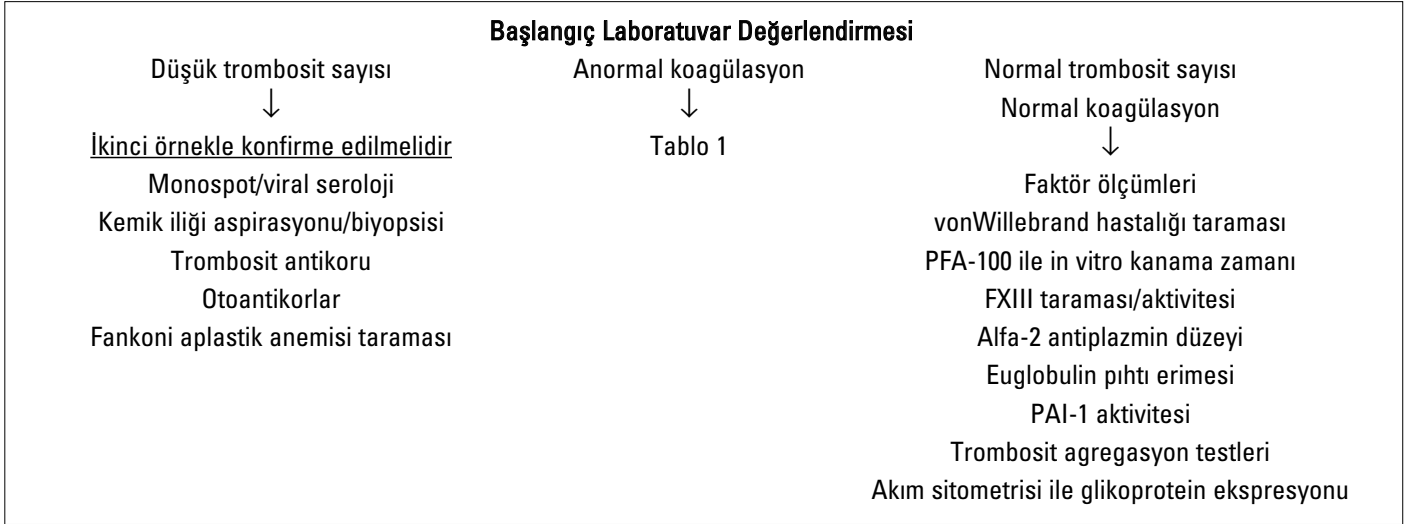
**Tüpler ve antikoagülan maddeler:** Koagülasyon testlerinde “açık mavi renkli” kapağı olan vakumlu ve steril sitratlı tüpler kullanılmalıdır, kan ve sitrat oranı 9:1 olmalıdır. Polistemisi olan yenidoğanlarda standart oranda sitrat kullanılırsa hematokrit yüksekliği nedeniyle plazma miktarı az olacağından aşırı sitrat oranı oluşur ve PT ve aPTT testleri hatalı olarak uzun bulunabilir, bu vakalarda da hematokrit değerine göre düzenlenmiş özel tablolar kullanılarak sitrat miktarı düzenlenmelidir (2).

**Kanın kimyasal özellikleri:** Hiperlipidemi yanında hiperbilirubinemi de sonuçları etkileyebilir. Hemoliz de pıhtılaşma sistemini aktive ederek aPTT’nin kısalmasına neden olabilir.

**Kan örneğinin transportu:** Kan örneği çok sıcak yaz günleri dışında oda ısısında taşınabilir. Kan alınıp plazma elde edildikten sonra 4-6 saat içinde çalışılmalı, aynı gün test yapılamayacaksa plazma kısmı dondurulduktan sonra -20 derecede 15 gün, -70 derecede 6 ay güvenle saklanabilir (2).

Tablo 1. PT, aPTT ve TT sonucuna göre olası nedenler (3)			
PT	APTT	TT	Olası neden
↑	N	N	-Faktör VII eksikliği -Erken dönem karaciğer disfonksiyonu -K vitamini eksikliğinin erken dönemi -Warfarin alımı PT’ye dayalı faktörler ölçülmelidir.
N	↑	N	-Faktör VIII eksikliği [hemofili A/vonWillebrand hastalığı (vWH)] -Faktör IX, XI, XII veya kontakt faktörlerin eksikliği (intrensek yol) APTT’ye dayalı faktörler ölçülmeli, vWH taranmalıdır (PFA-100, FVIII:C, VWF:Ag, VWF:Rco, RIPA; vWH tip2B’de trombosit sayısı da azalır) -Lupus antikoagülanı ya da diğer koagülan faktör inhibitörleri [DRVVT, antikoagülan, anti-b2GP1 antikorları, inhibitor tarama-karışım (mixing) test]
N	N	↑	-Hipofibrinojenemi -Disfibrinojenemi Reptilaz zamanı da istenmelidir.
↑	↑	N	-Faktör II, V, X eksikliği (ortak yol) -Ağır K vitamini eksikliği -Karaciğer hastalığı -Masif transfüzyon -Aşırı heparinizasyon -Aşırı warfarinizasyon PT ve APTT’ye dayalı faktörler, INR ölçülmelidir
N	↑	↑	-Heparin Reptilaz zamanı da istenmelidir.
↑	↑	↑	-DIC (genellikle trombositopeni ile birlikte). -Aşırı heparinizasyon -Ağır hipo- veya afibrinojenemi D-dimer, reptilaz zamanı da istenmelidir.
N	N	N	Tüm testler normal, fakat kanama öyküsü var – Tablo 2’deki nedenler düşünülmelidir.

PFA-100: in-vitro kanama zamanı ölçen trombosit fonksiyonu analizatörü; VWF:Ag: von Willebrand faktör antijeni; VWF: Rco: von Willebrand faktör ristosetin kofaktör aktivitesi; RIPA: Ristosetin uyandırdığı trombosit agregasyonu; DRVVT: dilute Russell Viper Venom zamanı



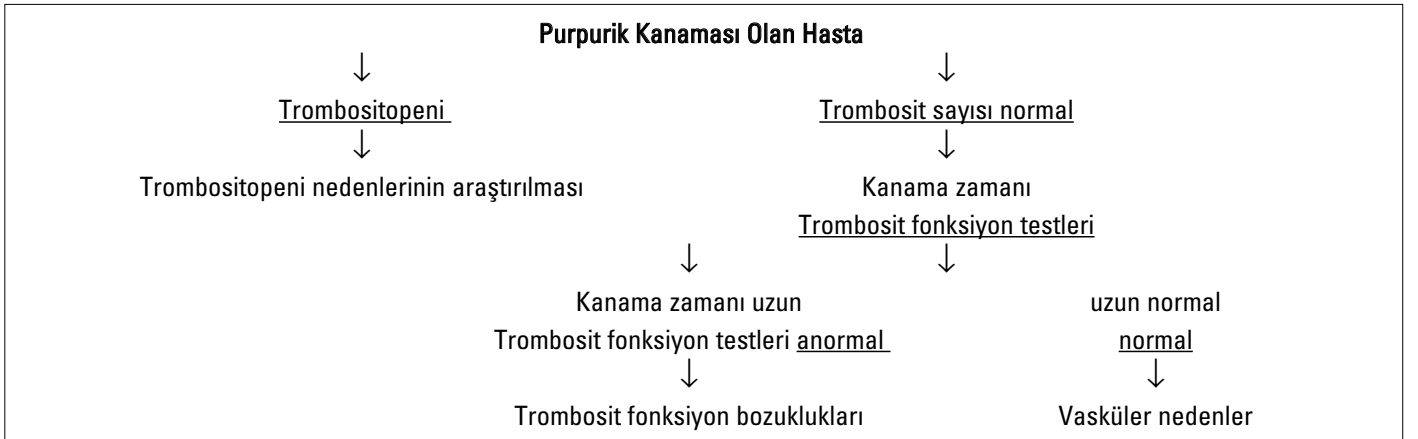
**Şekil 1. Anormal morarma veya kanamada araştırma (tüm araştırmaların her hastada yapılmasına gerek olmadığına dikkat edilmelidir (3)).**

Tablo 2. İlk basamak testleri normal olmasına rağmen kanama eğilimi yaratan hastalıklar (3)
von Willebrand hastalığı (vWH) tip 1
Hafif tip hemofili A ve B
Hafif tip faktör XI eksikliği veya diğer faktörlerin hafif eksikliği
Faktör XIII eksikliği
Alfa-2 antiplazmin eksikliği
Plazminojen aktivasyonu inhibitörü-1 (PAI-1) eksikliği
Glanzmann trombasteni
Trombosit depo havuz hastalığı
Trombosit salınım defekti
Kollajen hastalıklar
C vitamini eksikliği
Bazı vasküler kanama bozuklukları

Tablo 3. Çocuklarda koagülasyon bozukluklarının en sık nedenleri (3).
<b>Kalıtısal</b>
von Willebrand hastalığı
Hemofili A
Hemofili B
Faktör II, V, VII, X, XI, XII ya da FXIII eksikliği
Dis-, hipo- veya afibrinojenemi
Alfa-2 antiplazmin eksikliği
Plazminojen aktivasyonu inhibitörü (PAI)-1 eksikliği
<b>Edinsel</b>
K vitamini eksikliği
Karaciğer hastalığı
Dissemine intravasküler koagülasyon
Masif transfüzyon sendromu
Dis- veya hipo-fibrinojenemi
Malignite ile birlikte

### Trombositlere Bağlı Kanama Bozukluklarına Yaklaşım

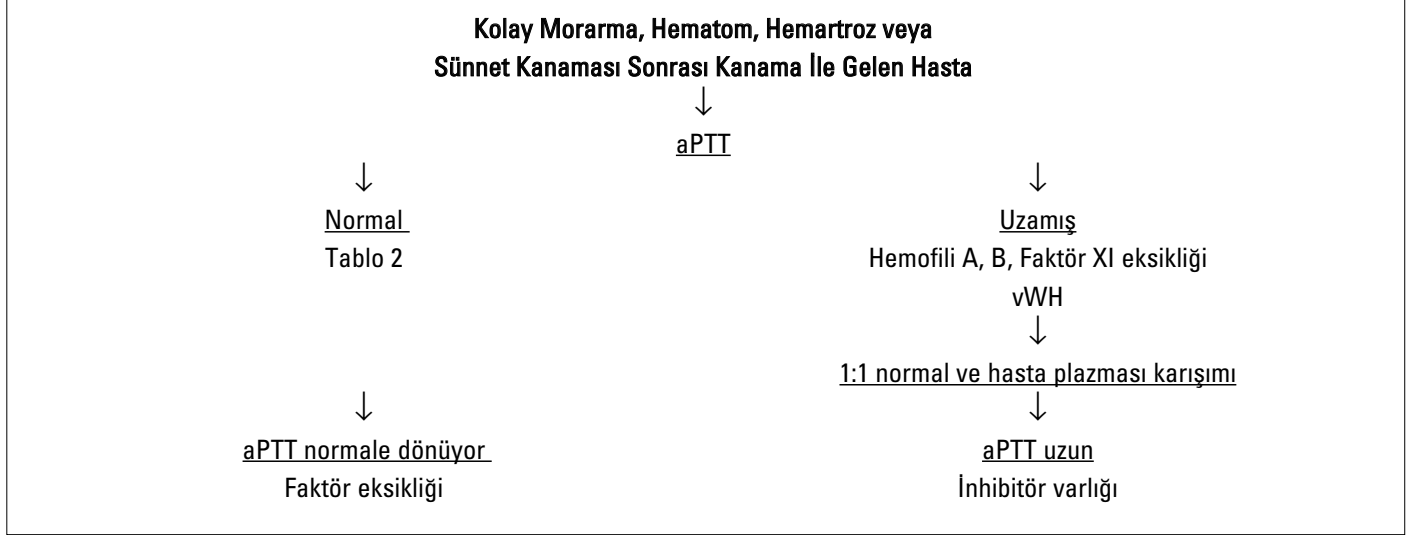
Trombositopeni (İTP başta olmak üzere lösemi, myelodisplastik sendrom, aplastik anemi, ilaçlar, DIC, hemolitik üremik sendrom, TTP, Evans sendromu, vWH tip 2B, Wiskott-Aldrich sendromu, sistemik lupus eritematozis, antifosfolipid antikor sendromu, viral enfeksiyonlar, H. Pylori enfeksiyonu, hipersplenizm vb.) ya da trombosit fonksiyon bozukluğuna (konjenital: adhezyon defekti yapan Bernard-Soulier sendromu, agregasyon defekti yapan Glanzman trombasteni veya salınım sorununa bağlı depo havuz defektleri; edinsel: üremi, aspirin kullanımı vb.) bağlıdır (1-3, 13). Purpurik kanaması olan hasta geldiğinde ilk yaklaşım planı aşağıda verilmiştir.



Yenidoğan döneminde saptanan trombositopeni değerlendirilirken ise yenidoğanın "hasta" veya "iyi görünümlü" olmasına göre etyoloji değişebilmektedir. Hasta yenidoğanda infeksiyonlar (özellikle bakteriyel, viral), hipoksi, RDS, pulmoner hipertansiyon, nekrotizan enterokolit, tromboz, konjenital kalp hastalığı, konjenital lösemi, Kasabach-Merritt sendromu, TAR sendromu; iyi görünümlü yenidoğanda alloimmun trombositopeni, maternal otoimmun hastalık, infeksiyonlar, Wiskott-Aldrich sendromu, amegakaryositik trombositopeni ve trizomi 13, 18 ayırıcı tanıda yer almaktadır (1).

## Pıhtılaşma Faktörlerine Bağlı Kanama Bozukluklarına Yaklaşım

Bu bozukluklar konjenital veya edinsel olabilir. Konjenital bozukluğu olan vakalarda pıhtılaşma faktörünün yapımı kısmen veya tamamen azalmış olabileceği gibi, disfonksiyonel bir protein de kanama sorunu yaratabilir. Edinsel bozukluklarda genellikle inhibitör varlığına bağlı inaktivasyon veya aşırı tüketim vardır (1-3, 9). Aşağıda kanama şikayeti ile gelen ve aPTT uzunluğu saptanan hastaya yaklaşım verilmektedir.



## Kaynaklar

1. Allen GA, Glader B. Approach to the bleeding child. *Pediatr Clin N Am* 2002; 49: 1239-56.
2. Thomas AE. The bleeding child; is it NAI? *Arch Dis Child* 2004; 89: 1163-7.
3. Khair K, Liesner R. Bruising and bleeding in infants and children—a practical approach. *Br J Haematol* 2006; 133: 221-31.
4. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; 70: 165-72.
5. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; 72: 1651-7.
6. Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80: 1998-2005.
7. Monagle P, Andrew M. Developmental hemostasis: Relevance to newborns and infants. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. WB Saunders Company; 2003: p. 121-168.
8. Kuhle S, Massicotte PM. Maturation of the coagulation system during childhood. *Prog Pediatr Cardiol* 2005; 21: 3-7.
9. Karayalcin G. Disorders of coagulation. In: Lankowsky P, ed. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 4th edition. San Diego: Elsevier Academic Press; 2005: p. 295-362.
10. Ucar T, Gurman C, Arsan S, Kemahli S. Platelet aggregation in term and preterm newborns. *Pediatr Hematol Oncol* 22; 139-45.
11. Acosta M, Edwards R, Jaffe EI, et al. A practical approach to pediatric patients referred with an abnormal coagulation profile. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1011-6.
12. Shah MD, O'Riordan MA, Alexander SW. Evaluation of prolonged aPTT values in the pediatric population. *Clin Pediatr* 2006; 45: 347-53.
13. Aygun B. Disorders of platelets. In: Lankowsky P, ed. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 4th edition. San Diego: Elsevier Academic Press; 2005: p. 2005: 250-94.