

## معرفی یک مورد خونریزی دیررس دوره نوزادی

حسین هراتی پور<sup>۱</sup>، محمدباقر سهرابی<sup>۲</sup>، احمد خسروی<sup>۳</sup>، پونه ذوالفقاری<sup>۲</sup>، زهرا اسکندری<sup>۴</sup><sup>۱</sup> استادیار، گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شاهرود<sup>۲</sup> پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود<sup>۳</sup> کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود<sup>۴</sup> کارشناس پرستاری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شاهرود

## چکیده

خونریزی دیررس دوره نوزادی (LHDN) یک بیماری خونریزی دهنده است که در سن ۸-۲ هفتهگی به دلیل مشکلات انعقادی ایجاد می‌شود و تا یک سال بعد از تولد نیز ممکن است رخ دهد. در این گزارش، بیمار کودک ۴/۵ ماهه‌ای است که به علت تورم شدید و تندرینس قسمت خارجی و میانی ران راست، با گریه مداوم در بیمارستان امام حسین (ع) شاهرود بستری شد. در معاینات بالینی در قسمت خارجی میانی ران راست توده‌ای به ابعاد ۶ × ۴ سانتی‌متر همراه با تندرینس بدون قرمزی و التهاب مشاهده شد. علائم آزمایشگاهی در بدو ورود شامل  $HB: 10/8 \text{ mg/dl}$ ،  $PLT: 221000$ ،  $PT > 60''$  و  $PTT > 180''$  بود. در سونوگرافی، توده‌ای با ۲۰ سی‌سی مایع بدون اجسام جامد گزارش گردید. بیمار با تشخیص خونریزی دیررس نوزادی تحت درمان با ۲ گرم ویتامین K تزریقی قرار گرفت. سی‌تی اسکن مغزی، علائم خونریزی مغزی را نشان نداد و بیمار تحت مشاوره جراحی قرار گرفت. با طبیعی شدن زمان آزمون‌های انعقادی، درناژ هماتوم صورت گرفت. با بهبودی علائم و پیدا نکردن عوامل ثانویه، بیمار با تشخیص بیماری خونریزی دهنده دیررس نوزادی نوع ایدیوپاتیک ترخیص گردید.

واژگان کلیدی: خونریزی دیررس نوزادی، توده رانی، هماتوم.

## مقدمه

صدهزار نوزاد زنده می‌باشد (۳). طبق بررسی‌های انجام شده سطح ویتامین K در تمام نوزادان دنیا آمده پایین بوده و ۱۰-۷ روز بعد از تولد به حد طبیعی می‌رسد (۴). این نوزادان، تولد طبیعی داشته ولی بدلیل پایین بودن میزان ویتامین K و فاکتورهای اولیه انعقادی دچار خونریزی می‌شوند (۱). این اختلال با خونریزی‌های موضعی، پوستی، گوارشی، مخاطی، ساب گالئال و مغزی خود را نشان می‌دهد (۴). بیشترین نوزادانی که در معرض این عارضه هستند عبارتند از: الف) نوزادانی که در بدو تولد ویتامین K دریافت نکرده‌اند. ب) نوزادانی که صرفاً از شیر مادر تغذیه نموده‌اند و ج) نوزادانی که مادران آنها سابقه تشنج داشته و داروهای ضد تشنج مصرف نموده‌اند (۱).

بیماری خونریزی دهنده نوزادی (HDN) دارای سه نوع زودرس، کلاسیک و دیررس می‌باشد. در نوع زودرس در ۲۴ ساعت اول بعد از تولد، در نوع کلاسیک از روز دوم تا هفتم

بیماری خونریزی دهنده نوزادی (Hemorrhagic disease of newborn) بیماری دوران نوزادی بوده که به دلیل مشکلات انعقادی ایجاد می‌شود (۱). این بیماری اولین بار توسط دکتر فرانسیس مینوت در سال ۱۸۵۲ در بوستون آمریکا گزارش گردید (۲). تقریباً شایع‌ترین علت خونریزی‌های دوران نوزادی مربوط به کمبود ویتامین K می‌باشد که تحت عنوان Vit K deficiency bleeding (VKDB) نامیده می‌شود (۲). شیوع این بیماری در نقاط مختلف جهان متغیر بوده، ولی به طور کلی شیوع آن در کشورهای بلوک شرق حدود ۸۰-۲۵ در صدهزار نوزاد زنده و در کشورهای غربی حدود ۲۵-۴ در

آدرس نویسنده مسئول: شاهرود، بیمارستان امام حسین (ع)، بخش اطفال، دکتر حسین هراتی پور

(email: mb.sohrabi@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۲/۳۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۷/۲۰

در اندام تحتانی راست به ویژه قسمت میانی و خارجی ران یک توده بسیار بزرگ بیضی شکل نسبتاً سفت و غیرقابل حرکت به ابعاد تقریبی  $4 \times 6$  سانتی متر لمس شد. محل توده ملتهب نبوده و گرمای خفیفی داشت و در سرتاسر توده قوام یکسان بود. در سمع توده بروئی شنیده نشد. با دست زدن به محل توده کودک به شدت عکس العمل نشان داده و گریه می کرد. در معاینه سایر اندامها مشکل مشابهی دیده نشد. مخاط دهان، بینی و ملتحمه طبیعی بود و در سطح پوست کل بدن لکه، کبودی و یا اکیموز دیده نشد. در بررسی پوشک بیمار، رنگ ادرار و ظاهر مدفوع طبیعی بود.

در روز اول و بدو ورود، هماتوکریت  $34/7$  درصد، هموگلوبین  $10/8$  میلی گرم در دسی لیتر، پلاکت  $221000$  در میلی لیتر، PT بیش از  $60$  ثانیه، PTT بیش از  $180$  ثانیه، قند خون  $129$  میلی گرم در دسی لیتر، BUN  $10$  میلی گرم در دسی لیتر و کراتینین  $0/5$  میلی گرم در دسی لیتر بود. با توجه به جواب PT و PTT مجدداً آزمایشات فوق تکرار شد و نتایج موجود تأیید گردید. با توجه به عدم وجود امکانات در آزمایشگاه بیمارستان در آن زمان، انجام آزمایش Factor assay مقذور نگردید.

نتیجه سی تی اسکن مغزی طبیعی گزارش گردید. سپس از بیمار سونوگرافی به عمل آمد که در سونوگرافی نسج نرم سطحی ران راست، تصویر یک توده با ماهیت و اکوی مایع که در داخل آن دبری رسوب کرده است، مشاهده شد. ابعاد توده  $28 \times 28 \times 42$  میلی متر و حجم آن  $20$  سی سی تعیین گردید و تشخیص هماتوم Liquified گذاشته شد. بیمار با تشخیص هماتوم شدید و احتمالاً عفونی شده پس از اقدامات اولیه و کنترل سریع وضعیت خونریزی (تزریق فوری  $2$  گرم ویتامین  $K_1$  و کنترل مجدد PT و طبیعی شدن آن)، مشاوره جراحی گردید.

پس از انجام اقدامات حمایتی و نگهدارنده لازم و تجویز  $2$  گرم ویتامین  $K_1$  به صورت تزریق وریدی و کنترل PT و PTT، بیمار جهت عمل درناژ توده به اتاق عمل هدایت شد. بعد از انجام اقدامات عمومی عمل، توده ای با حدود  $30$  سی سی خون تخلیه و زخم ترمیم گردید. سپس بیمار جهت کنترل مشکلات انعقادی به بخش اطفال عودت داده شد. نمونه مایع تخلیه شده جهت بررسی های لازم به آزمایشگاه ارسال شد و بیمار پس از تخلیه توده تحت درمان با مایعات وریدی، آنتی بیوتیک و ویتامین K قرار گرفت. بیمار روز دوم بعد از عمل با حال عمومی خوب، آزمایشات انعقادی طبیعی (PT  $14$  ثانیه و PTT  $43$  ثانیه) و توصیه های لازم به والدین جهت تشخیص

بعد از تولد و در نوع دیررس (Late) از ماه اول تا شش ماهگی و به ندرت تا یک سالگی خونریزی ایجاد می شود (۴). هر کدام از انواع HDN دارای علل متنوعی هستند که در خصوص نوع دیررس شایع ترین علل شامل کمبود ویتامین K نظیر سوء جذب ویتامین K (بیماری سیستمیک فیبروزیس و هپاتیت)، آبتالیپوپروتئینمی و ایدیوپاتیک است (۴).

## معرفی مورد

شیرخوار دختر  $4$  ماه و  $15$  روزه ای به علت تورم شدید ناحیه ران راست از چند روز قبل و بی قراری شدید و عدم حرکت اندام مبتلا توسط والدین به بخش اطفال بیمارستان امام حسین (ع) شاهرود آورده شد. طبق اظهارات مادر، بیمار پنجمین فرزند خانواده بود که با زایمان طبیعی و بدون مشکل در موعد مقرر به دنیا آمده بود. وزن هنگام تولد  $4080$  گرم و قد  $52$  سانتی متر و آپگار دقیقه  $5$  برابر  $9$  بود. کودک با شیر مادر تغذیه شده (بدون قطره آهن یا مولتی ویتامین) و مادر هیچ گونه مشکل یا بیماری خاصی را در طول دوران بارداری ذکر نکرده و هیچ دارویی نیز مصرف نکرده بود. سابقه مشکل مشابهی در هیچ یک از فرزندان قبلی وجود نداشت. سابقه خونریزی از محل بند ناف وجود نداشت و در روز  $8$  بعد از تولد بند ناف افتاده و خونریزی هم نداشت. بیمار در بدو تولد، یک میلی گرم ویتامین K به صورت عضلانی دریافت کرده و واکسیناسیون بدو تولد به صورت کامل انجام شده بود.

مشکل بیمار از حدود  $2$  ماه قبل و به دنبال تزریق واکسن ثلاث به صورت یک توده بسیار کوچک در محل تزریق شروع شده و مختصری گسترش یافته و سپس در حد  $0/5 \times 0/5$  سانتی متر ثابت مانده است. بیمار، چندین نوبت تحت ویزیت متخصص اطفال قرار گرفت و حتی آنتی بیوتیک های وسیع الطیف سفالکسین و سفیکسیم هم دریافت کرد. قابل ذکر است واکسیناسیون کودک طبق برنامه کشوری بوده و قبل از واکسیناسیون  $4$  ماهگی مراجعه کرده بود.

از حدود  $10$  روز قبل، افزایش سریع و شدیدی در اندازه توده ایجاد شد که متعاقب آن کودک بی قرار گشته و پای راست خود را به هیچ عنوان حرکت نمی داد. بیمار تب مختصری داشته و شدیداً بی قرار بود و مختصری تغذیه بیمار کاهش یافته بود. در معاینات انجام شده دمای بدن  $38/8$  درجه سانتی گراد، تعداد تنفس  $25$  بار در دقیقه، تعداد نبض  $140$  بار در دقیقه و وزن نوزاد  $6100$  گرم بود. بیمار شدیداً بی قرار بوده و گریه می کرد.

در مطالعه پونت و همکاران که در یک دوره ۴ ساله بر روی ۴۲ کودک با تشخیص HDN انجام شده بود، اکثر کودکان (۷۶٪) در گروه سنی ۳-۱ ماهگی قرار داشته، در هنگام زایمان ترم بوده و تغذیه انحصاری با شیر مادر داشتند. همچنین هیچ کدام از این نوزادان در بدو تولد ویتامین K دریافت نکرده بودند (۳). بیمار ما نیز در گروه سنی کمتر از شش ماه قرار داشته، در هنگام زایمان ترم بوده و تغذیه انحصاری با شیر مادر داشته، ولی یک میلی گرم ویتامین K<sub>1</sub> در بدو تولد به صورت عضلانی دریافت نموده است. در بیشتر موارد گزارش شده، علت کمبود ویتامین K عدم تزریق این ویتامین در بدو تولد و تغذیه انحصاری با شیر مادر بوده است (۸،۷). در خصوص تزریق ویتامین K در بدو تولد توصیه مکرر شده است، بطوری که در آمریکا تزریق ویتامین K بلافاصله بعد از تولد به صورت عضلانی وقوع بیماری‌های خونریزی دهنده نوزادی ناشی از کمبود ویتامین K به خصوص نوع دیررس را به حدود ۰/۲۵ تا ۱/۷ در صدهزار تولد کاهش داده است (۲).

همچنین در مطالعات متعددی از جمله مطالعه پونت مشخص گردید که خونریزی داخل مغزی (ICH) در خونریزی‌های ناشی از کمبود ویتامین K نوع کلاسیک نادر بوده، ولی در نوع دیررس می تواند تا ۵۰ درصد بیماران را درگیر نماید و باعث بالاترین علت مرگ و میر در بیماران مبتلا به HDN شود (۲). این اختلال خود را به صورت لتارژی، گریه‌های مداوم و طولانی، برجستگی فونتانل قدامی و تشنج نشان می‌دهد (۳). جهت تأیید ICH لازم است از بیماران مشکوک سی تی اسکن مغزی تهیه نمود که در بیمار گزارش شده با توجه به علائم بالینی و زمان PT و PTT، نیز سی تی اسکن مغزی انجام شد که با طبیعی بودن آن احتمال ICH منتفی گردید.

همچنین در مطالعه کورنیس و همکاران با عنوان بررسی میزان شیوع خونریزی‌های ناشی از کمبود ویتامین K در هلند مشخص گردید تزریق پروفیلاکسی ویتامین K در بدو تولد میزان بروز خونریزی دیررس نوزادی را از ۷ در صدهزار به ۱/۷ در صدهزار تولد زنده می‌رساند (۹). مصرف خوراکی ویتامین K نیز هر چند که می‌تواند تست‌های انعقادی را در طی ۷-۱ روز بعد از مصرف طبیعی نموده، ولی در جلوگیری از خونریزی دیررس نوزادی طبق مطالعات بالینی بی‌ارزش است (۲). همچنین در این رابطه، وان کریس و همکاران در آلمان نیز نشان دادند که میزان شکست تزریق عضلانی ویتامین K در مقابل تجویز خوراکی آن در پیشگیری از خونریزی دیررس دوره نوزادی بسیار کمتر است (۸، ۱۱، ۱۰).

علل احتمالی خونریزی بیمار، تحت بررسی بالینی و پاراکلینیکی قرار گرفت و عللی چون کلتاز، هیپاتیت، آترزی مجاری صفراوی، سوء جذب چربی و کمبود لاکتاز یافت نشد و بیمار با تشخیص خونریزی دیررس نوزادی ایدیوپاتیک مرخص گردید.

## بحث

بیماری خونریزی دهنده دیررس نوزادی از ماه اول تا ششم و به ندرت تا یک سالگی باعث خونریزی می‌شود. این اختلال دارای علل متنوعی بوده که شایع‌ترین علت آن کمبود ویتامین K می‌باشد (۴). ویتامین K یک ویتامین محلول در چربی بوده که در دستگاه گوارش به کمک نمک‌های صفراوی جذب گردیده و جهت ساخت فاکتورهای انعقادی ۲، ۷، ۹ و ۱۰ در کبد مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲).

ویتامین K به انواع K<sub>1</sub> (Phylloquinone)، K<sub>2</sub> (Menaquinone) و K<sub>3</sub> (Menadione) تقسیم می‌شود که نوع K<sub>1</sub> قدرت اثر بالا و سریع داشته و به صورت تزریقی استفاده می‌شود (۲). کمبود ویتامین K، عامل ۲ درصد کل خونریزی‌های دوره نوزادی است و شایع‌ترین علت کمبود این ویتامین در بدن نوزاد شامل ذخیره پایین ویتامین K در بدن نوزاد، کم بودن ویتامین K در شیر مادر و کم بودن یا فقدان باکتری‌های مفید روده نوزادان می‌باشد (۱). جهت تشخیص کمبود ویتامین K در بدن می‌توان از متابولیت غیرفعال آن به نام Pivka استفاده کرد که دارای دو تایپ I و II بوده و حساسیت تایپ II بیشتر می‌باشد (۵).

مهم‌ترین مکان‌هایی که دچار خونریزی می‌شوند شامل بند ناف، غشاهای مخاطی، دستگاه گوارش، محل ختنه و محل تزریقات بوده و گاهاً خونریزی مغزی نیز ایجاد می‌شود (۲). در کودک گزارش شده نیز محل تزریق واکسن ثلاث در دو ماهگی اولین ناحیه خونریزی بوده است.

جهت تشخیص بیماری خونریزی دهنده نوزادی دیررس و یا شک بالینی به آن وجود علائم زیر لازم است:

- ۱- خونریزی بعد از ۷ روزگی، ۲- عدم وجود اختلالات پلاکتی،
  - ۳- اسمیر طبیعی خون محیطی ۴- PT طولانی شده (بیشتر از ۱/۵ برابر طبیعی)، ۵- اصلاح سریع PT با تزریق ویتامین K.
- با وجود موارد فوق می‌توان به بیماری LHDN مشکوک شد (۶، ۳). در کودک گزارش شده در این مقاله، خونریزی بعد از ۷ روزگی، تعداد پلاکت نرمال، PT طولانی شده (بیشتر از یک دقیقه) و اصلاح PT بلافاصله بعد از تزریق ویتامین K مشاهده شد.

خصوص نوزادانی که قرار است به طور انحصاری از شیر مادر تغذیه شوند صورت گرفته تا میزان بروز بیماری LHDN به طور چشم‌گیری کاهش یابد. همچنین با توجه به موارد ذکر شده، مصرف عضلانی ویتامین K ارجح می‌باشد.

همچنین در مطالعات متعددی مشخص شده با توجه به کم اثر بودن ویتامین K خوراکی و عوارض تزریق وریدی ویتامین K شامل بروز شوک آنافیلاکسی، ایجاد هماتوم وسیع محل تزریق، ایجاد هیپر بیلی روبینمی و آنمی همولیتیک بهترین روش استفاده از این ویتامین به صورت زیرجلدی می‌باشد (۲۰۱).

با توجه به مطالعات قبلی در خصوص بیماری‌های خونریزی دهنده نوزادی ناشی از کمبود ویتامین K به خصوص نوع دیررس و نتایج حاصل از این مورد گزارش شده، پیشنهاد می‌شود تزریق ویتامین K در بدو تولد جهت کلیه نوزادان به

### تشکر و قدردانی

پژوهشگران از کلیه کارکنان محترم بخش اطفال بیمارستان‌های خاتم الانبیاء و امام حسین (ع) و سرکار خانم یحیائی که همکاری صمیمانه‌ای با ما داشتند، تشکر می‌نمایند.

### REFERENCES

1. Children's hospital Boston. My child has: hmoorrhagic disease of Newborn (Vitamin K deficiency). Available at: <http://www.childrenshospital.org/az/Site1009/mainpageS1009P0.html>.
2. Elaine B. Hemorrhagic disease of Newborn. Availble at: <http://www.emedicine.com/ped/topic.966.htm>. updated in june 16, 2006.
3. Pooni PA, Singh D, Jain BK. Intracranial hemorrhagic in late hemorrhagic disease of the newborn. *Indian Pediatr* 2003;40:243-48.
4. Stool BJ, Kilgman RM. Blood disorders. In: Behrman RE, Kligman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 17<sup>th</sup> edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004. p.599-607.
5. Locham KK, Sodhi M. Late hemorrhagic disease of newborn. *Indian Pediatr* 2003;40:793-94.
6. Creen RM, Boston Swift JB. Hemorrhagic disease of the newborn. *Boston Med Surg J* 2004;43:425-36.
7. American Academy of Pediatrics Vitamin K Ad Hoc Task Force. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 1993;91:1001-1003.
8. Lane PA, Hathaway WE. Medical progress: vitamin K in infancy. *J Pediatr* 1985;106:351-59.
9. Cornelissen EA, Hirasng RA, Monnens LA. Prevalence of hemorrhages due to vitamin K deficiency in the Netherlands 1992-1994. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;140:933-37.
10. Von kries R. Vitamin K prophylaxis – a useful public heath measure? *Pediatr Perinat Epidemiol* 1992;6:7-13.
11. Sutor AH, Von Krise R, Corvelissen EA, McNinch AW, Andrew M. Vitamin K deficiency bleeding in infancy. *Thromb Haemost* 1990;81:456-61.