



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TROMBOZ

Dr. Teslime ERSOY KUZUCU

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2016



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TROMBOZ

Dr. Teslime ERSOY KUZUCU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Birol BAYTAN

BURSA-2016

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY	iv
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji ve risk faktörleri.....	10
2.2. Trombozda klinik bulgular.....	11
2.3. Çocukluk çağında tromboz etyolojisi.....	16
2.4. Çocukluk çağında tromboz tanısı.....	38
2.5. Çocukluk çağında tromboz tedavisi.....	42
2.6. Çocuklarda venöz tromboz devamlılığı veya tekrarı için risk faktörleri.....	49
2.8. Hayat boyu antikoagülan tedavi gerektiren durumlar.....	52
GEREÇ ve YÖNTEM.....	53
BULGULAR	55
KAYNAKLAR.....	77
EKLER.....	89
EK-1 KISALTMALAR.....	89
EK-2 ŞEKİLLER DİZİNİ.....	93
EK-3 TABLOLAR DİZİNİ.....	94
EK-4 TROMBOZLU HASTA ÇALIŞMA FORMU.....	94
TEŞEKKÜR	95
ÖZGEÇMİŞ	96

ÖZET

Bu çalışma Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kliniklerinde çeşitli nedenler ile yatışı yapılan ve tromboz saptanan çocuk hastalarda; yaş, cinsiyet, aile öyküsü, başvuru yakınmaları, tromboz yeri, atak sayısı, kullanılan tedaviler, kazanılmış ve genetik risk faktörlerini incelemek amacı ile yapıldı.

Çalışma 2005-2015 yılları arasında tromboz tanısı alan 150 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları elektronik dosya sisteminden retrospektif olarak incelendi.

Herhangi bir nedenle hastaneye yatan hastalar arasında tromboz sıklığı 40 /10 000 olarak bulundu. Olgulardan 90'ı erkek (%60), 60'ı kız (%40) cinsiyetteydi. Ortalama yaş 83 ay (0-338) olup %8,6 (n:13) olgu yenidoğan dönemindeydi. Ven kaynaklı tromboz %88,7 (n:133) iken arteriyel kaynaklı tromboz %11,3 (n:17) olarak saptandı. Tromboz lokalizasyonu açısından incelendiğinde ilk üç sırada; kraniyal %48,7 (n:73), alt ekstremitte %26,7 (n:40) ve kardiyak %10,7 (n:16) trombozlar saptandı.

En sık saptanan çevresel risk faktörlerinden ilk üç sırada; enfeksiyon 37,6 (n:32), kateter %34,1 (n:29) ve konjenital kalp hastalığı %32,9 (n:28) yer alıyordu. Enfeksiyonlarda ise ilk sırada sepsis %46,8 (n:15) oranında saptanmıştı.

Genetik açıdan 129 hastadan gönderilen mutasyon analizi incelendi. FVL mutasyonu %20,2 (n:26), MTHFR mutasyonu homozigot %25,6 (n:33), PAI gen mutasyonu homozigot pozitifliği %18,6 (n:24) ve protrombin gen mutasyonu %1,6 (n:2) saptandı. FVL mutasyonu ve homozigot MTHFR mutasyonlu olgular %4,7 (n:6) olarak saptandı.

Konjenital ve çevresel faktör açısından pozitif hasta 39 (%30,2) iken negatif hasta sayısı 27 (%20,9) olarak saptandı. Herhangi bir trombofilik mutasyon saptanmayan olgu %8,5 (n:11) oranında idi.

Tedavi başlanan 111 olgunun 90'ında (%81,1) düşük molekül ağırlıklı heparin ve 10'unda (%9) klasik heparin uygulandı. Diğer hastaların 4'ünde (%3,6) rekombinant doku plazminojen aktivatörü, 3'ünde (%2,7) asetilsalisilik

asit, 3'ünde (%2,7) trombektomi ve 1'inde (%0,9) ise düşük molekül ağırlıklı heparin ile birlikte trombektomi uygulandı. Tedaviye bağlı komplikasyon hastaların %6'sında (n:9), trombozun olduğu yere bağlı komplikasyon ise %16'sında (n:24) gelişti.

Tromboza bağlı mortalite saptanmadı. Ancak izlemde 5 hastamızı alta yatan hastalıklarına bağlı olarak kaybettik.

Hastanemizdeki tromboz insidansı ülkemizdeki literatür ile uyumlu olarak yüksek bulundu. Tromboz tanılı 150 olgunun %56,7'sinde (n:85) kazanılmış risk faktörü varken genetik risk faktörü değerlendirmeye alınan 129 hastanın %55,8'inde (n:72) saptandı. Tromboz saptanan tüm hastalarda kazanılmış risk faktörü olsa dahi mutlaka genetik açıdan tetkik edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Çocukluk Çağında Tromboz; Risk faktörleri; Genetik mutasyon.

SUMMARY

CHILDHOOD THROMBOSIS

This study was performed in pediatric patients who were admitted to Child Health and Disease Department due to various reasons and detected for thrombosis in order to examine age, gender, family history, presenting symptoms, thrombosis location, number of attacks, treatments used, acquired and genetic risk factors.

In this study, clinical and laboratory results of 150 patients diagnosed with thrombosis between 2005-2015 were retrospectively examined from the electronic file system.

The frequency of thrombosis among patients who were hospitalized for any reason was found to be 40/10 000.

90 patients (60%) of the study were male, and 60 patients (40%) were female. The mean age was 83 months (0-338), and 8.6% (n:13) was in neonatal period. Vein-induced thrombosis was present in 88.7% (n:133) of the patients, and arterial-induced thrombosis was detected as 11.3% (n:17). When examined in terms of localization of thrombosis, first three were detected as cranial 48.7% (n:73), lower extremities 26.7% (n:40) and cardiac 10.7% (n:16) thrombosis.

First three of the most frequently detected environmental risk factors were infection 37.6% (n:32), catheter 34.1% (n:29) and congenital heart disease 32.9% (n:28). In infections, sepsis was determined for the first place with 46.8% (n:15) rate.

Mutation analysis sent from 129 patients was examined genetically. FVL mutation was detected as 20.2% (n:26), MTHFR mutation was detected as 25.6% (n:33) in homozygous individuals, PAI gene mutation homozygous positivity was detected as 18.6% (n:24), and prothrombin gene mutation was detected as 1.6% (n:2). Cases with FVL mutation and homozygous MTHFR mutation was detected as 4.7% (n:6).

While the number of patients who were positive in terms of congenital and environmental factors was 39 (30.2%), number of negative

patients was detected as 27 (20.9%). Rate of the patients without any thrombophilic mutation was 8.5% (n:11).

90 (81.1%) of 111 cases started to treatment were treated with low molecular weight heparin, and 10 of them (9%) were treated with classical heparin. 4 of other patients (3.6%) were treated with recombinant tissue plasminogen activator, 3 of them (2.7%) were treated with acetylsalicylic acid, 3 of them (2.7%) were treated with thrombectomy, and 1 of them (0.9%) was treated with thrombectomy together with low molecular weight heparin. Treatment-related complication occurred in 6% (n:9) of the patients, and complication related with the place of the thrombosis occurred in 16% (n:24) of the patients.

Thrombosis-related mortality was not detected. However, our 5 patients were lost due to the underlying disease during follow-up.

The incidence of thrombosis in our hospital was significantly high in accordance with the literature of our country. While there was acquired risk factor in 56.7% (n:85) of 150 cases diagnosed with thrombosis, it was detected as 55.8% (n:72) of 129 patients whose genetic risk factors were assessed. Although there was acquired risk factor in all patients with thrombosis, we believe that it needs to be examined genetically.

Keywords: Childhood Thrombosis; Risk factors; Genetic mutations.

GİRİŞ ve AMAÇ

Tromboz; damar içinde anormal pıhtı oluşumu ve pıhtının damardaki kan akışını engellemesi olarak tanımlanır. Tromboz oluşum mekanizmaları Alman patolog Rudolf Virchow tarafından 1856 yılında ilk olarak tanımlanmıştır ve bugün de geçerliliğini korumaktadır.

Tromboz erişkin hastalarda sık görülen bir klinik sorun olmasına rağmen bilinenin aksine çocukluk çağında da sıklıkla görülmektedir. Görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ile tromboz konusundaki farkındalık giderek artmaktadır. Kritik hastaların yaşam süresinin uzaması, tromboz tanısı alan çocuk sayısında son 15 yılda yaklaşık 10 kat artışa neden olmuştur. Tromboz gelişen çocuk hastalarda %1,5-2 oranında mortalite ve ağır morbiditeye yol açabildiğinden erken tanı ve zamanında etkin tedavi yapılmalıdır (1).

Çocukluk çağında tromboz multifaktöryeldir. Risk faktörleri erişkin döneme benzese de bazı farklılıklar mevcuttur. Sıklıkla altta yatan akkiz bir hastalık saptanmaktadır. Ayrıca birden fazla risk faktörü; genetik ve kazanılmış risk faktörleri de beraber saptanabilir. Genetik risk faktörlerinden en çok Faktör V Leiden (FVL) ve Protrombin G20210A mutasyonları görülür. Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) C677T ve A1298C mutasyonlarının tromboz etyolojisindeki yeri hiperhomosisteinemi eşlik etmeyen vakalarda tartışmalıdır.

Çocukluk çağında tromboz gelişmedikçe kanser, kateter varlığı gibi yüksek risk faktörü olsa dahi genetik risk faktörlerinin taranması önerilmemektedir (1). Tromboz etyolojisine yönelik yapılan çalışmalar çocukluk çağında kısıtlı hasta popülasyonu içermektedir.

Çalışmamızda 2005-2015 yılları arasında hastanemize başvuran ve tromboz tanısı alan 150 hasta değerlendirildi. Çalışmanın amacı; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine çeşitli nedenlerle başvuran, tetkik ve muayene sonucu tromboz saptanan hastalarda demografik verilerin saptanması, tromboza neden olan kalıtsal ve/veya edinsel risk faktörlerinin belirlenmesidir. Ayrıca 2000-2005 yılları

arasında yapılan benzer çalışmamızla beraber değerlendirilerek özellikle kazanılmış risk faktörlerinde değişiklik olup olmadığı tartişılacaktır. Tromboz tanı ve tedavi yöntemleri, tromboza ya da tedaviye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar, tromboz sonrası mortalite ve morbidite de incelenmesi planlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

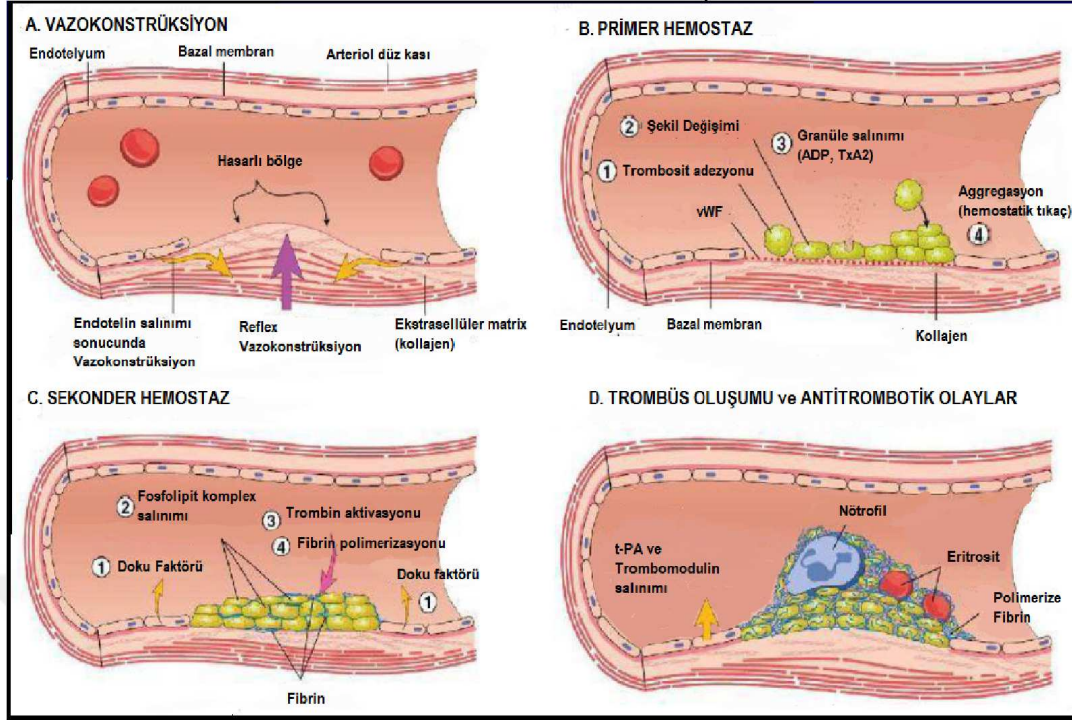
Hemostaz, damar hasarı olan yerlerde kanın pıhtılaşmasını sağlayan bununla birlikte pıhtı büyüklüğünü sadece yaralanma bölgesiyle sınırlayan aktif bir süreçtir (2). Dinamik bir sistemdir, kanın akışkanlığını sağlarken bir yandan da damar hasarı sonrası kanamayı önlemek için kan pıhtısı oluşumuna izin verir. Birbiriyle ilişkili bu yapılar; damar duvarı, trombositler, koagülasyon faktörleri, inhibitörler ve fibrinolitik mekanizmalardır. Normal şartlarda kan hücreleri damar duvarına çarpmadan dolaşım sisteminde hareket ederler. Damar duvarında hasar oluşursa hemostaz mekanizmaları devreye girer ve fizyolojik miktarda trombüs oluşturarak damar duvarını kapatırlar. Bu sistemlerin herhangi birindeki bir bozukluk trombüs veya kanamaya yol açabilir (3).

Damar endotelinde hasar oluştuğunda meydana gelen kanamanın kontrolü için şu sistemler devreye girer;

- 1-Vazokonstriksiyon
- 2-Primer hemostaz
- 3-Sekonder hemostaz
- 4-Fibrin oluşumu

Damar endotelinde oluşan hasar sonucunda vazokonstriksiyon travmaya ilk yanıttır. Tromboksan A2 (TxA2), nitrik oksit ve doku faktörü sentezlenir. TxA2 damar duvarında vazokonstriksiyona neden olur. Açığa çıkan kollajen primer hemostazı başlatırken doku faktörü sekonder hemostazı başlatır.

Primer hemostaz hasar yerinde trombosit tıkaçının oluşması olup hasarı takiben saniyeler içerisinde gelişir. Sekonder hemostaz ise plazma pıhtılaşma sistemi reaksiyonlarını kapsar ve sonuçta fibrin oluşur.

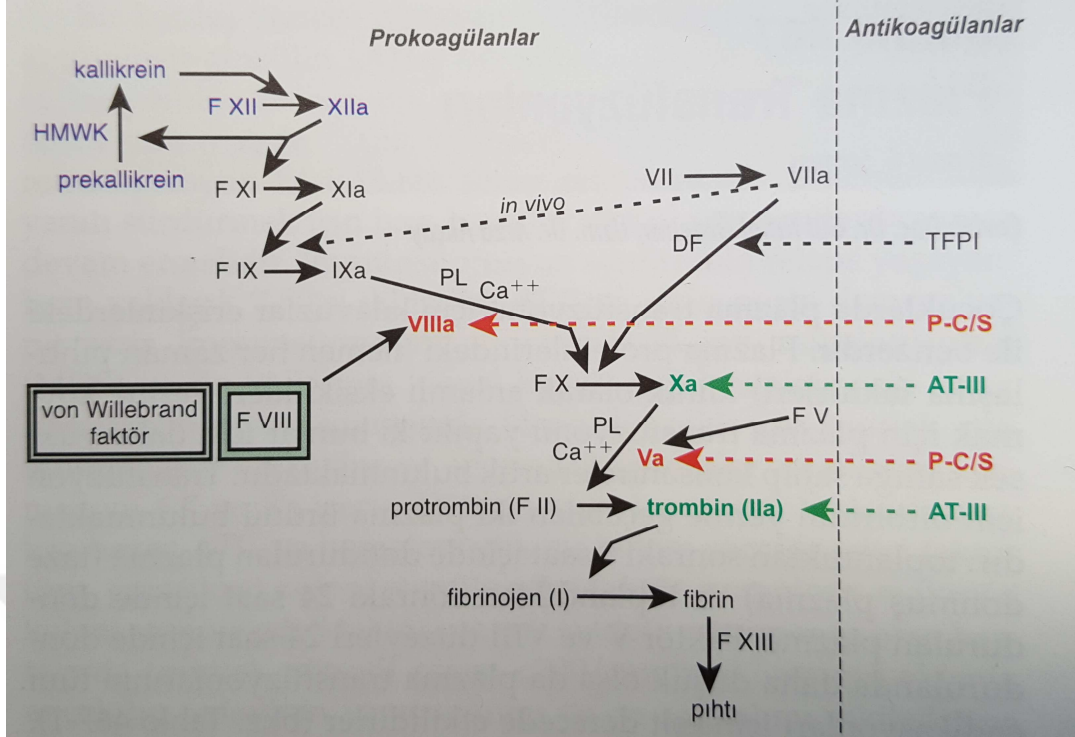


Şekil- 1: Trombüs oluşumu ve antitrombotik olaylar

ADP: Adenozin difosfat, **t-PA:** doku plazminojen aktivatörü, **TxA2:** Tromboksan A2

Primer Hemostaz: Vasküler yaralanmanın ardından vazokonstriksiyon oluşur ve akmakta olan kan subendotelial makriks ile temasa geçer (Şekil-1). Akan kanda subendotelial matriks proteinlerine maruz kaldığında von Willebrand faktörü (vWF) biçim değiştirir. Trombosit glikoprotein (Gp) Ib-IX ve VWF kompleks oluşturarak endotel altında bulunan kollajen fibrillerine yapışırlar. Kollajen ile temas eden trombositler protein kinaz C aracılığıyla aktive olur ve içerisindeki adenozin difosfat (ADP), TxA2, vWF gibi mediyatörlerin salınımına neden olur. Açığa çıkan ADP+GpIb-IIa ile fibrinojen birleşir. Bu kompleks diğer trombositleri bağlayarak agregasyona neden olur.

Ayrıca subendotelial dokuda bulunan kollajen tip IV, tip V ve mikrofibriller ile trombosit agregasyonu aktive edilir. Aynı zamanda başlayan pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile oluşan trombinde, trombosit agregasyonunu uyarır.

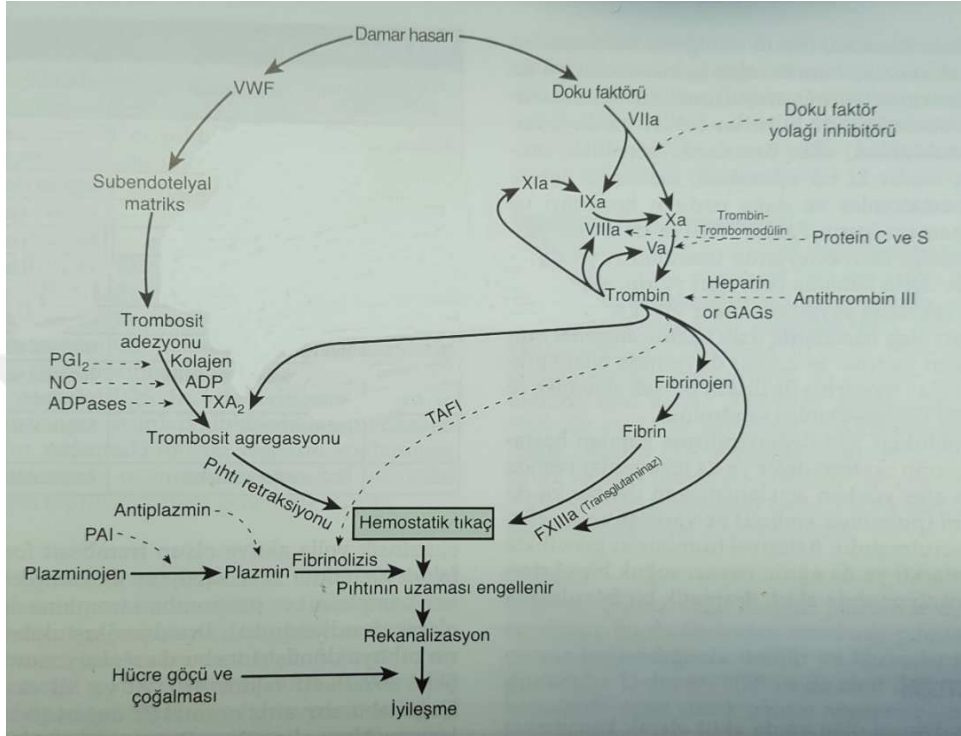


Şekil- 2: Pıhtılaşma kaskadı ile birlikte pıhtı oluşmasında ardışık aktivasyon ve amplifikasyon (2)

AT-III: Antitrombin 3, **Ca:** Kalsiyum, **DF:** Doku faktörü, **HMWK:** Yüksek molekül ağırlıklı kininojen, **TFPI:** Doku faktörü yolu inhibitörü, **P-C/S:** Protein C ve PS, **PL:** Fosfolipid

Sekonder Hemostaz: Vasküler yaralanma sonrasında açığa çıkan subendotelial matriks proteinlerinden biri de doku faktörüdür. Doku faktörü faktör VII'ye bağlanır ve Şekil-2'de gösterildiği gibi pıhtılaşma kaskadını aktive eder. Aktif FVII (FVIIa) kalsiyum ve fosfolipid eşliğinde FX'u, FXa'ya çevirir. FVIIa ile doku faktörü birlikte FIX'un da uyarılmasını sağlar. İntrensek sistemin uyarılmasında faktör XII'nin (FXII) bozulmuş damar yüzeyi veya negatif yüklü yüzey tarafından aktive edilmesiyle olur. FXIIa FXI'i aktif şekli olan FXIa'ya ve prekallikreini, aktif şekli olan kallikreine dönüştürür. Kallikreinde yüksek molekül ağırlıklı kininojeni parçalayarak bradikininini oluşturur. FXIa'da yüksek molekül ağırlıklı kininojen eşliğinde FIX'u aktive eder. FIXa, FVIII ile beraber FX'u FXa'ya çevirir. FXa FVa ile birlikte, kalsiyum ve fosfolipid eşliğinde protrombini trombine dönüştürür. Trombinde trombositleri aktifler, fibrinojeni fibrine dönüştürür, FV ve FVIII'i aktive eder. FVa ve FVIIIa kofaktörü oldukları FIXa ve FXa'nın etkilerini artırır. Böylece koagülasyon reaksiyonlarını hızlandırır, trombin oluşumu artar ve hemostatik

tkaç olur. Trombin ve fibrinojen eşliğinde FXIII aktive olur. FXIIIa, trombin etkisi ile oluşan fibrin monomerleri arasında köprüler oluşturarak fibrini daha stabil hale getirir (4).



Şekil- 3: Hemostatik mekanizma (2)

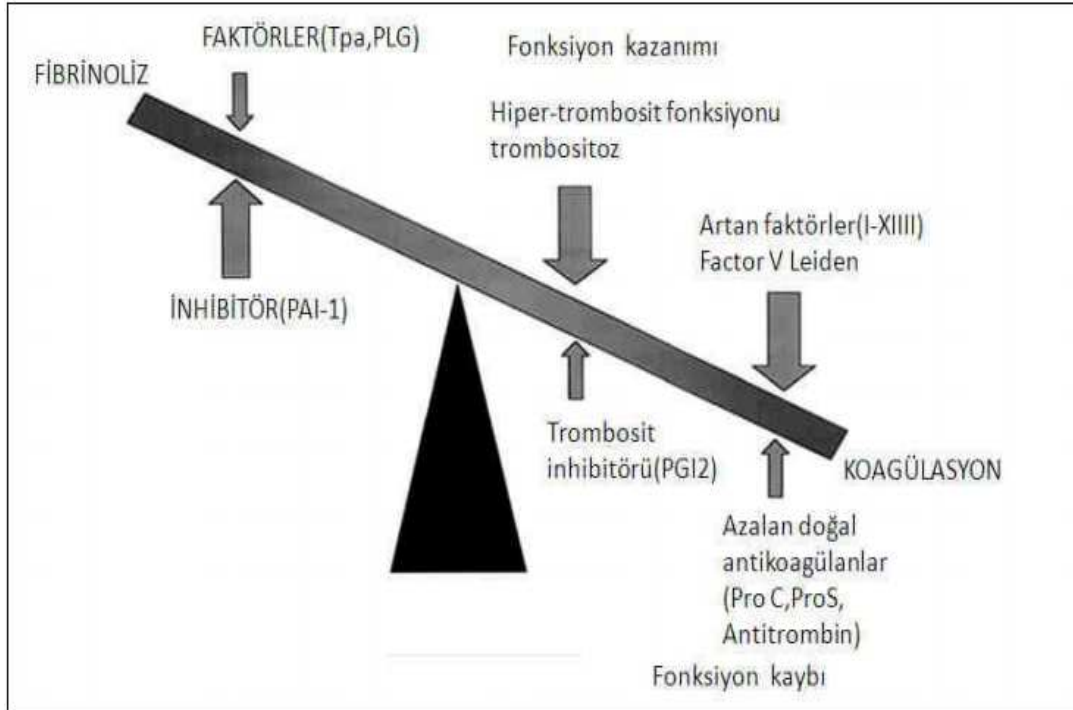
ADP: Adenozin difosfat, **GAG:** Glikozaminoglikan, **NO:** Nitrik oksit, **PAI:** Plazminojen aktivatör inhibitörü, **PGI2:** Prostaglandin I 2, **TAFI:** Doku faktör yolu inhibitörü, **TxA2:** Tromboksan A2, **VWF:** Von Willebrand faktörü

Tüm prokoagülan proteinler prokoagülan fonksiyonunu inhibe eden ya da düzenleyen bir antikoagülan protein ile dengelenir. Antitrombin (AT), protein C (PC), protein S (PS) ve doku faktör yolu inhibitörü (tissue factor pathway inhibitor; TFPI) önemli antikoagülan proteinlerdir (2).

Antitrombin asıl olarak FXa ve trombin, daha az bir miktarda FIXa, FXIa ve FXIIa'yı düzenleyen bir serin proteaz inhibitörüdür. Akmakta olan kanda trombin sağlam endotelle karşılaştığında trombin endotelial reseptörü olan trombomoduline bağlanır. Trombin-trombomodulin kompleksi daha sonra PC'yi aktive PC'ye dönüştürür. Kofaktör PS varlığında aktive PC proteolize uğrar, FVa ve FVIIIa'yı inaktive eder. İnaktive FVa aslında pıhtılaşmayı inhibe eden bir fonksiyonel antikoagülandır. TFPI, FVIIa ve doku

faktörü yoluyla FX aktivasyonunu sınırlandırır ve doku faktörü ve FVIIa'nın aktivasyon yerini FIX'a kaydırır (Şekil 2-3).

Stabil bir fibrin-trombosit tıkaçı oluşuktan sonra fibrinolitik sistem pıhtının büyümesini sınırlandırır ve vasküler bütünlüğü tekrar sağlamak için pıhtıyı parçalar (fibrinolizis). Plasminojenden ürokinaz benzeri ya da doku tipi plasminojen aktivatörü ile üretilen plazmin fibrin pıhtıyı parçalar. Fibrin pıhtının çözülme sürecinde fibrin parçalanma ürünleri oluşturulur. Fibrinolitik yol plasminojen aktivatör inhibitörleri ve alfa-2 antiplasmin yanında trombin tarafından aktive edilen fibrinoliz inhibitörleri (TAFI) tarafından da düzenlenir. Karaciğerde hemostatik sistemin hemostazını sürdürmek amacıyla aktive pıhtılaşma faktörü kompleksleri uzaklaştırılır ve antikoagülan proteinler sentezlenir (2).



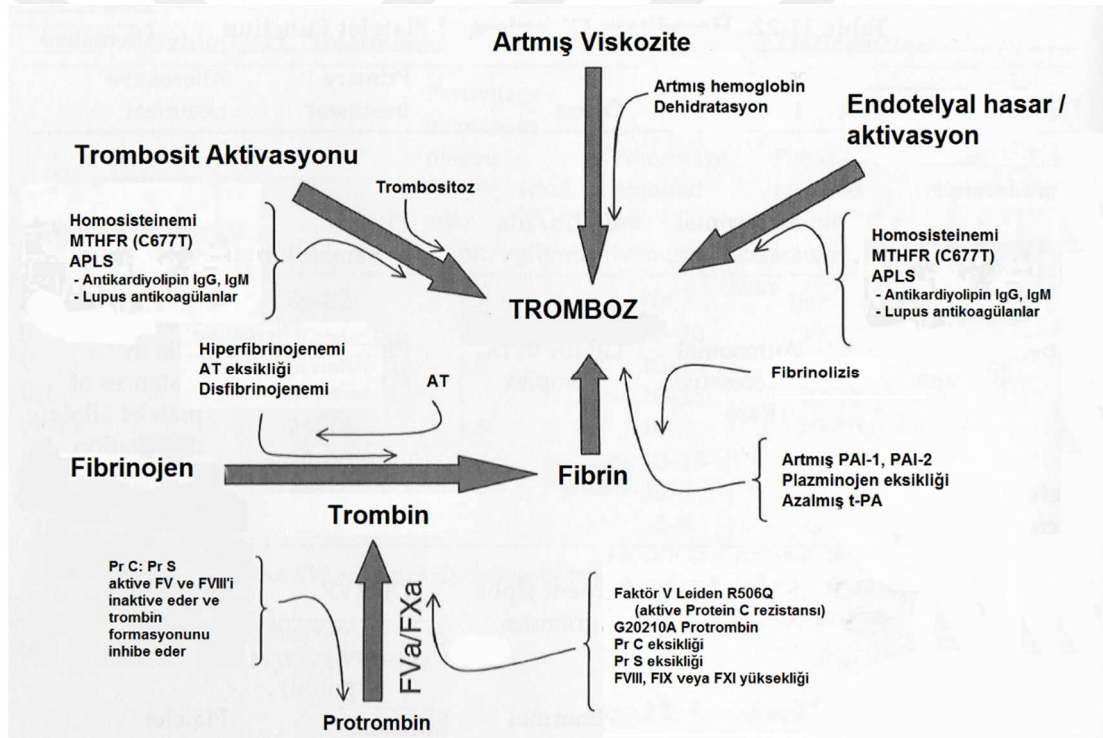
Şekil- 4: Hemostaz dengesi (5)

Hemostaz mekanizması damarlarda dolaşan kanın sıvı durumda tutulmasını sağlar. Hemostatik denge terazisinin bir kefesinde pıhtılaştırıcı (prokoagülan) ve fibrinolizi inhibe edici (antifibrinolitik) güçler, diğer kefesinde ise pıhtılaşmayı inhibe edici (antikoagülan) ve fibrin eritici (profibrinolitik)

güçler bulunur. Prokoagülan ve/veya antifibrinolitik aktivite arttığında ya da antikoagülan ve/veya profibrinolitik mekanizmalar yetersiz kaldığında terazinin ibresi tromboza eğilim yönüne kayar (Şekil 4) (6,7).

Eski Yunanca thrombos 'pıhtı', philein de 'sevmek' anlamına gelir. Trombofili 'tromboza eğilim' anlamında kullanılır. Arteriyel ve venöz trombozların oluşumunda bazı farklılıklar mevcuttur.

İlk kez Alman patolog Rudolf Virchow tarafından 1856 yılında tromboz oluşumu için tarif edilen triad; kan akımızda yavaşlama (staz), damar duvarında zedelenme (endotel lezyonu) ve kanın koagülasyon yeteneğinin artmasından oluşmaktadır. Bugün de bu triad geçerliliğini korumaktadır (Şekil 5).

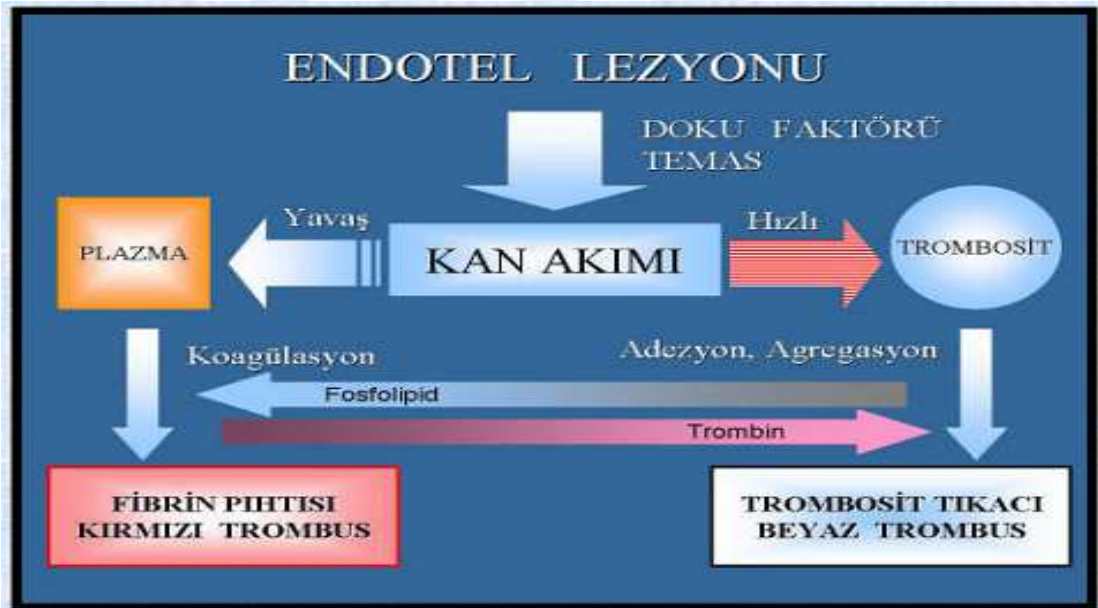


Şekil- 5: Günümüzde virchow triadı (4)

Ailesel trombozlar, pıhtılaşma sistemindeki bilgilerin netlik kazanmasıyla ancak 1960'lardan sonra aydınlatılmaya başlanmıştır. İlk olarak antitrombin eksikliğinin tromboza eğilim yaptığı 1965 yılında gösterildi. Daha sonra 1981'de PC ve 1984'de PS eksikliği saptandı. Ancak bu üç kalıtsal eksiklik ailesel tromboz nedenlerinin ancak %3-5'ini oluşturmakta idi. Dahlback 1993' de aktive protein C (APC) direncini ve 1994'de Bertina'nın

FVL mutasyonunu tanımlaması ile trombofilili ailelerde nedenin %50'si, sporadik trombozlarda ise %20'si tanımlamış oldu (8). Homosistein metabolizmasının tromboza etkisi 1994'de saptandı. Protrombin genindeki mutasyon sonucunda oluşan trombozlara ise 1996'dan itibaren tanı konulmaya başlandı. Faktör VIII ve IX düzeylerinde yükseklik ve tromboz ilişkisi ise 2000'li yıllarda gündeme gelmeye başladı (9).

Venöz sistemde staz ve hiperkoagülabilité önemli rol oynarken, arteriyel sistemdeki tromboz oluşumunda damar duvarı hasarı ve dolaşımdaki pıhtının embolizasyonu gibi mekanizmalar rol oynar (Şekil 6)(10). Trombozun hangi mekanizmalarla ve nerede oluştuğunu iyi analiz etmek önemlidir. Çünkü tedavi nedene göre belirlenecektir. Arter trombozunda ön planda antiagregan tedavi seçilirken, venöz tromboz tedavisinde antikoagülan ilaçlar, vaskülit tedavisinde ise immünsupresifler etkili olacaktır (11).



Şekil- 6: Arteriyel ve venöz tromboz oluşumu (4,5)

Vasküler endotelin sağlam olması, düşük trombin rejenerasyon kapasitesi ve alfa-2-makroglobulin düzeylerindeki artışın çocuklarda tromboz riskini azalttığını düşünülmektedir (12,13).

Çocukluk çağında tromboz yenidoğan dönemi ve adölesan dönemde daha sık gelişir. Yenidoğanda hematokrit düzeyinin yüksek oluşu ve hemostatik sistemdeki farklılıkların, adölesanlarda hormonal durum, oral kontraseptif (OKS) kullanımı, obezite ve sigara içiminin tromboz riskini

arttırdığı düşünülmektedir. Farkındalık arttıkça son yıllarda tromboz insidansında da artış saptanmıştır (13,14).

2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Ülkemizde Hacettepe Çocuk Hastanesi'nde Gürgey ve ark. tarafından yapılan çalışmada, çocuklarda hastaneye başvuru sırasında tromboz oranı 78/100 000 olarak bildirilmektedir (15). Çalışmalarda trombotik atak geçiren çocuklarda trombozun tekrarlama olasılığı %7-18,5 iken tromboza bağlı ölüm oranı %2,2 olarak belirtilmiştir (16,17). Andrew ve ark. tarafından 1994 yılında Kanada'da yapılan araştırmada çocuklarda derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) insidansı 10 000 hastane başvurusunda 5,3 ve Kanada'da yaşayan çocuk nüfusa göre düşünüldüğünde 0,07/10 000 olarak belirtilmiştir (18). Yine Andrew ve ark. 2000 yılında çocukluk yaş grubu tromboz insidansını yenidoğan bebekler için her 100 000 hastane başvurusunda 240, daha büyük çocuklar için ise 53 olarak bildirmektedir (19). Aynı rakamlar erişkin dönemi için 78'dir. 2006-2008 yıllarında Alabama'daki raporlar tromboz sıklığını 10 000 hastane başvurusunda 21,9 olarak vermektedir, pediatrik sağlık bilgilendirme sistemi (PHIS) venöz tromboemboli (VTE) sıklığını 10 000 taburcуда 58,1 olarak tahmin etmektedir. Buna dayanarak diyebiliriz ki son yıllardaki veriler venöz tromboemboli insidansında yaklaşık 10 kat artış olduğunu göstermiştir (20). Çocukluk çağında arteriyel tromboembolizm (ATE) görülme sıklığı VTE'den daha az olmakla birlikte yıllık inme insidansı 100 000'de 2,8 olarak (yenidoğanlarda 100 000 canlı doğumda 25-35) yüksektir (12). Serebrosinovenöz tromboz (CSVT) yenidoğan döneminde sık izlenmekte iken sonraki yaşlarda üçüncül bakım merkezi olan hastanelerde 5-8/100 000 oranında görülebilmektedir.

Erişkin hastaların yaklaşık %50'sinde risk faktörü saptanmaz. Çocuk hastalarda ise %70-90 oranında en az bir faktör saptanabilir (21). Kalp hastalıkları, kanser, santral venöz kateter varlığı, hastanede 4 günden uzun yatış, yoğun bakım gereksinimi VTE riskini arttıran başlıca nedenler arasında yer almaktadır. Düşük doğum ağırlığının bir yaş altında, 34. gestasyonel

haftadan küçük preterm doğmanın ergenlik döneminde VTE riskini arttırdığı bildirilmiştir (22). Çocukluk çağında sık görülen kazanılmış ve genetik nedenler Tablo- 1’de özetlenmiştir (1,23).

Tablo- 1: Çocukluk çağında sık görülen genetik ve akkiz risk faktörleri (1,7)

Kazanılmış risk faktörleri	Genetik risk faktörleri
✓ Santral venöz kateter	✓ Faktör V Leiden mutasyonu
✓ Sistemik enfeksiyon, sepsis	✓ Protrombin 20210A mutasyonu
✓ Kanser (en sık lösemi, lenfoma)	✓ PS eksikliği
✓ DİK, HÜS, TTP	✓ Protein C eksikliği
✓ Dehidratasyon, şok, travma	✓ Antirombin eksikliği
✓ Kronik hemolitik anemiler	✓ Disfibrinojenemiler
✓ Nefrotik sendrom	✓ Faktör VIII, faktör IX, faktör XI yüksekliği
✓ Antifosfolipid antikor sendromu	✓ vWF Ag düzeyinde artış
✓ Obezite, hiperlipidemi	✓ ADAMTS13 mutasyonu
✓ Diyabet, diyabetik anne bebeği	✓ Lipoprotein (a) artışı
✓ İnflamatuvar barsak hastalığı	✓ Hiperhomosisteinemi
✓ Romatizmal hastalıklar	✓ Heparin kofaktör II eksikliği
✓ Major cerrahi, immobilizasyon	✓ Plazminojen eksikliği
✓ Transplantasyon	✓ Faktör XII eksikliği (tartışmalı),
✓ İmmun kompleksler	✓ Histidinden zengin glikoprotein artışı
✓ L-asparajinaz tedavisi	✓ Plazminojen aktivatör inhibitör artışı
✓ Siyanotik kalp hastalığı	✓ APC rezistansı
✓ Gebelik, oral kontraseptif	✓ Azalmış t-PA aktivitesi
✓ Karaciğer hastalığı	✓ Disfibrinojenemi
✓ SLE: Antikardiyolipin antikor	✓ Artmış TAFI aktivitesi
✓ Hiperviskozite sendromları	✓ Trombomodulin mutasyonları
• Myeloproliferatif hastalık	
• KML, PNH, ET	
✓ Hiperlökositoz	
✓ Orak hücreli anemi	

ADAMST13: Von Willebrand faktör ayırma proteazı, **APC:** Aktive protein C, **DİK:** Yaygın damar içi pıhtılaşma, **ET:** Esansiyel trombositemi, **HÜS:** Hemolitik üremik sendrom, **KML:** Kronik myelositer lösemi, **MTHFR:** Metilentetrahidrofolat Redüktaz **PNH:** Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri **TAFI:** Trombinle aktive olan fibrinoliz inhibitörü, **t-PA:** Doku plazminojen aktivatörü **SLE:** Sistemik lupus eritematozis **TTP:** Trombotik trombositopenik purpura, **vWF Ag:** Von Willebrand faktör antije

2.2. Trombozda Klinik Bulgular

2.2.1. Arteriyel Trombozlar

Çocukluk çağında arteriyel trombozlar sıklıkla kateter ile ilişkilidir (23). Etiyolojide kalıtsal trombofili nedenleri azdır, lipoprotein (a) ve hiperhomosisteineminin arteriyel tromboz riskini arttırdığı gösterilmiştir. Endotel hasarı ve trombositlerin hiperaktivasyonunda sorumlu tutulmaktadır.

Nedenler şöyle sıralanabilir;

- ❖ Hematolojik hastalıklar (myeloproliferatif hastalık, orak hücreli anemi)
- ❖ Biyokimyasal bozukluklar (hiperhomosisteinemi, lipoprotein a artışı, PAI-1 polimorfizmi, hiperlipidemi vs.)
- ❖ İmmunolojik veya inflamatuvar hastalıklar (vaskülitler, antifosfolipid antikor sendromu vs.)
- ❖ Ateroskleroz, diyabet, hipertansiyon (24).

Tanıda doppler ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) anjiyografi kullanılmaktadır (25).

2.2.1.1. Miyokard İnfarktüsü

Çocuklarda nadiren görülür. Göğüs ağrısı, sol kolda güçsüzlük, ağırlık, aritmi, dispne, beslenme zorluğuna neden olabilir (1).

2.2.1.2. İnme

İnme; beyin arter ve venlerindeki ani tıkanıklık ve yırtılma sonucu bölgesel beyin hasarı ve nörolojik kayıpların görüldüğü klinik tablodur. Damarlarda tıkanmaya bağlı gelişen inmeler arteriyel iskemik inme (Aİİ), 'stroke' veya serebrosinovenöz tromboz (CSVT) olarak adlandırılır. Damarlarda yırtılmaya bağlı gelişen inmeler ise hemorajik inme olarak adlandırılır (26). İnme çocuklarda nadir görülür ve yaşayanlarda morbidite yüksektir (27,28). Çocuklarda inmenin %45'i hemorajik, %55'i iskemiktir (1). Çocuklarda inme oluşumunda rol oynayan en önemli risk faktörleri; kalp hastalıkları, koagülasyon bozuklukları, orak hücreli anemi, enfeksiyonlar, moyamoya hastalığı, arteriyel diseksiyon, homosistinüri, Fabry hastalığı, sülfid oksidaz eksikliği, organik asidemiler ve MELAS (mitokondrial ensefalopati, laktik asidoz, stroke benzeri ataklar) sendromu gibi mitokondriyal hastalıklar

veya metabolik bozukluklar sayılabilir (29). Çocukluk çağı arteriyel inmeleri yenidoğan ve çocukluk çağı olarak iki ana grupta incelenebilir. Yenidoğan arteriyel inmeleri; prenatal, perinatal ve postnatal dönemde gelişebilir. Prenatal arteriyel inmelerde; en sık ellerde hemiparezinin gözlendiği ve sol serebral arterin daha sık etkilendiği bildirilmiştir. Perinatal iskemik inmelerde yenidoğan döneminde en sık saptanan semptom fokal nöbetlerdir. Arteriyel tromboembolik olaylarda tutulan alana göre gelişen nörolojik bulgular saptanır (7).

2.2.2. Venöz Trombozlar

2.2.2.1. Periferik / Derin Ven Trombozu

Venöz tromboz en sık kan akımının yer çekimine karşı ilerlediği ve stazın kolay olduğu alt ekstremitte ve pelvis derin venlerinde görülmektedir. Bu nedenle venöz tromboz neredeyse DVT ile eş anlamda kullanılır. Ancak seyrek de olsa; DVT üst ekstremitte venleri, alt ve üst ekstremitte yüzeysel venleri, serebral venler, retina venleri ve abdominal venlerde (mezenter, portal, hepatik, renal venler gibi) görülebilir.

Ülkemizde DVT sıklığı konusunda sağlıklı istatistik yoktur. Batı ülkelerinde yılda 1000 kişinin 1'inde görülmekte iken yaş ilerledikçe DVT insidansı da artar. Çocuklarda 1/100 000/yıl iken, 40 yaşın altında 1/10 000/yıl, 70 yaşın üzerinde 1/100/yıl 'a kadar yükselir.

DVT'nin en tehlikeli ve korkulan komplikasyonu pulmoner embolidir. Genellikle DVT ve pulmoner emboli venöz tromboembolizm (VTE) adı altında tek bir hastalığın farklı yerleşimleri olarak kabul edilir. Virchow triadı etiopatogeneze özellikle VTE için geçerlidir (7).

Kliniği lokalizasyona göre değişmekle birlikte etkilenen ekstremitede ağrı, hassasiyet ve ödem görülür. Üst ekstremitede renk değişikliği, vena kava superiyor sendromu, şilotoraks ve şiloperikardiyuma yol açabilir (24). Alt ekstremitede ise sıklıkla; abdominal, inguinal ya da bacak ağrısı, bacak ya da abdomende şişlik, alt ekstremitede renk değişikliği görülür.

Yenidoğan döneminde trombositopeni tek tromboz bulgusu olabilir. Homozigot PC ve PS eksikliği neonatal purpura fulminans ile gelebilir (1).



Şekil- 7: Purpura fulminans (A) ve derin ven trombozu (B) (30)

2.2.2.2. Pulmoner Emboli

Dispne, ani göğüs ağrısı, taşikardi, öksürük, hemoptizi, siyanoz gibi hipoksi bulguları, sağ kalp yetmezliği gelişiminde hepatomegali ve periferik ödem eşlik edebilir. Ciddi ve mortalitesi yüksektir. Birçok farklı hastalık benzer semptomlara yol açabildiğinden klinik olarak şüphelendikten sonra tanısal testler yapılmalıdır. Yenidoğan döneminde tromboembolik hastalıklar ve pulmoner emboli sıklıkla parenteral beslenme ve uygulanan kateterlere bağlıdır. Ayrıca antitrombin PC ve PS'in konjenital edinsel homozigot eksiklikleri yenidoğan döneminde tromboza yatkınlık oluşturur. Stein P ve ark. 2004'de yaptığı bir çalışmada 1979-2001 yılları arasındaki veriler incelenmiş ve yılda 100 000 çocukta 0,9 pulmoner emboli, 4,2 DVT, 4,9 VTE'li olgu saptanmıştır (31).

2.2.2.3. Serebral Sinovenöz Tromboz

Klinikte serebral tromboz olgularında belirtiler özgün değildir ve farkedilmeyebilir. Kafa içi basınç artışına (KİBAS) bağlı baş ağrısı en sık başvuru nedenidir. Nöbet, bilinç değişiklikleri, ansefalopati, fokal nörolojik bulgular (kafa siniri felçleri, hemiparezi, his kaybı) da görülebilir (32).

Sinovenöz tromboz (SVT) yenidoğanlarda sıklıkla letarji ve konvülsiyon ile karşımıza çıkar (33). Süt çocuklarında, geniş alanı tutan sinovenöz trombozlarda, nörolojik semptomlara ilaveten, skalp venlerinde belirginleşme, fontanel bombeliği, kraniyal sütürlerde ayrılma olabilir. Daha

büyük çocuklarda ise sıklıkla baş ağrısı, papil ödem, bazen VI. kranial sinir felcinin eşlik ettiği 'psödötümör serebri'den ayrımı zor bir tablo ile ortaya çıkabilir. Psödötümör serebri nedeniyle tetkik edilen hastalarda anjiyografide %25'inde CSVT saptanmıştır (34). CSVT olan çocukların %18'inde ise santral skotom ve diplopi gibi görme bozuklukları saptanmıştır (33). Fokal semptomlar ve hemiparezi olguların %35-%45'inde görülmekle birlikte venöz infarkt alanı ile yüksek korelasyon göstermektedir (31). Yenidoğanların %71'inde, süt çocukları ve büyük çocukların %48'inde konvülziyon ile başvuru görülür (33).

2.2.2.4. Renal Ven Trombozu

Yan ağrısı, hematüri, proteinüri, trombositopeni, üremi, oligüri (renal ven trombozu bilateral ise) olabilir. Yenidoğan ve süt çocuklarında hipoksi, dehidratasyon, şok, sepsis, konjenital hiperkoagüabilite ve maternal diabete bağlı oluşabilir. Daha büyük çocuklarda ise öncelikli nedenler nefrotik sendrom (NS), siyanotik kalp hastalığı, kalıtsal hiperkoagüabilite durumları, sepsis, böbrek transplantasyonu sonrası ve anjiyografik kontrast ajanlara maruz kalmadır (2).

2.2.2.5. Portal Ven Trombozu

Çocuklardaki portal hipertansiyonun (PHT) en sık nedeni portal ven trombozu olup çoğu defa nedeni umbilikal kateterizasyondur (36). PHT'a bağlı gelişen gastroözefageyal varislerden kaynaklanan gastrointestinal kanamalar olabilir. Splenomegali ve buna sekonder gelişen trombositopeni ve anemiye bağlı peteşi, mukozal kanamalar ve solukluk görülebilir (7).

2.2.2.6. Posttombotik Sendrom

Tromboz gelişmiş bölgede iyileşme sırasında; ödem, kollateral dolaşım, endürasyon, hiperpigmentasyon ve ülserasyon ile karakterize bir durumdur.

2.2.2.7. Nadir Trombozlar

Daha nadir olarak Budd-chiari, splenik ven trombozu, livedo retikularis görülebilir (15).

2.3. Çocukluk Çağında Tromboz Etyolojisi

2.3.1. Herediter Risk Faktörleri

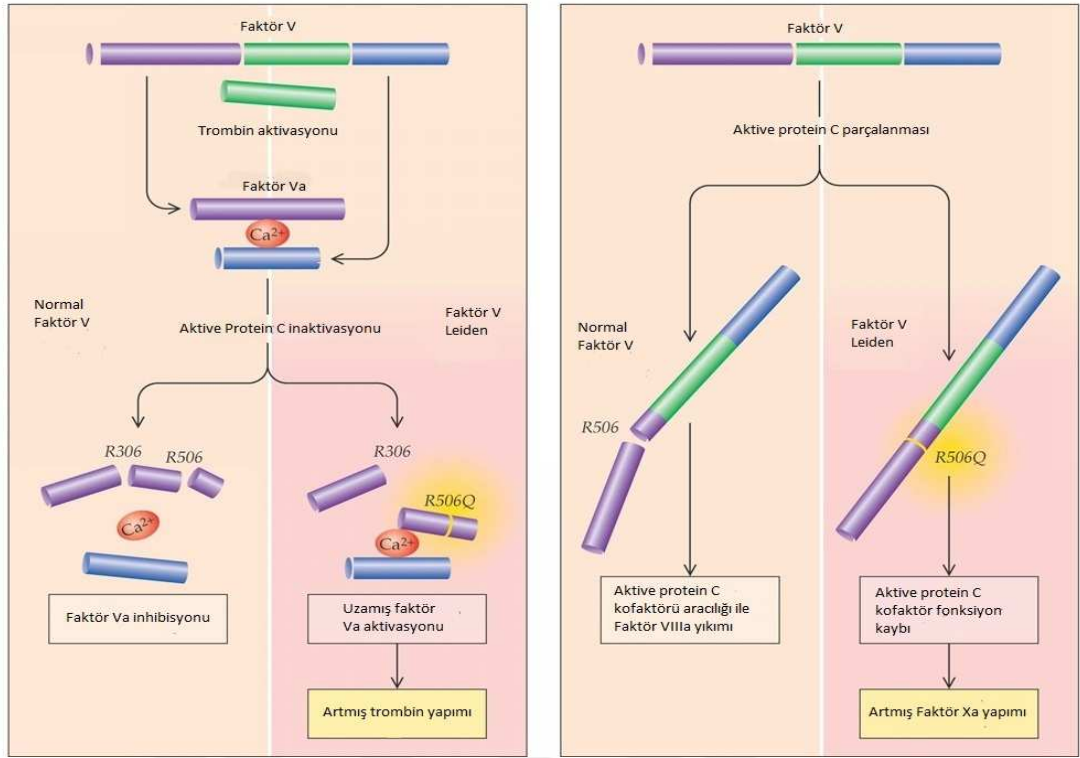
Tromboz multifaktöriyel bir durumdur. Genellikle herediter ve akkiz risk faktörlerinin bir arada olması ile gelişir. Herediter risk faktörü bulunan olgular ömür boyu akkiz bir uyarıcı ile tromboz geliştirme riskini taşırlar (17). İlk trombotik atağı genç yaşta geçirme (<45 yaş), tekrarlayan tromboembolik olay, ailede tromboz öyküsü, mezenter ve beyin gibi olağan dışı bölgelerde tromboz varlığı, erken veya ölü doğumların varlığında herediter bir risk faktörü olma ihtimali yüksektir (37).

Kalıtsal trombofilinin en sık sebebi FVL ve Protrombin 20210A gen mutasyonu olup iki mutasyon olguların %50-%60'ını ilgilendirir. Diğer olguların çoğunluğunu PC, PS ve AT defektleri oluşturmakta iken, disfibrinojenemi de nadir nedenler arasındadır (7,38,39).

2.3.1.1. Faktör V Leiden ve Aktive Protein C Direnci

Venöz tromboz riskini oluşturan en sık genetik risk faktörü APC direncidir. Tüm tromboz olaylarının %20'si, ailevi tromboz olgularının da %80'ini oluşturmaktadır (19,40). İlk keşfedildiği Hollanda şehrine atfen 'Leiden' ismini almıştır.

PC; 62 kilodalton ağırlığında, karaciğerde sentez edilen ve K vitaminine bağımlı bir plazma proteindir. APC, koagülasyon sisteminde proteolitik olmayan düzenleyici proteinlerden faktör Va ve faktör VIIIa'yı inhibe etme özelliğine sahiptir (15). Faktör V geni 1. kromozomun üzerinde yer almaktadır. Faktör V gen bölgesinde 1691. sıradaki guaninin yerine adenin bazının geçmesi sonucunda 506. sıradaki arginin glutamine dönüşür ve mutant allel olan FVQ506 veya FVL molekülü oluşmaktadır (41). G1691A mutasyonu sonucu faktör V'in APC tarafından yıkılımı gerçekleşmez (Şekil-8). Faktör V'in inaktivasyonu normale göre 10 kat daha yavaş ve ortamda protrombinaz kompleksi tarafından kullanılabilir daha fazla oranda faktör V olur. Sonuç olarak trombinin prokoagulant aktivitesinde artma ve hiperkoagulabl durum ortaya çıkar (19,37). Otozomal dominant (OD) olarak kalıtılmaktadır. APC direncinin %85'ini FVL mutasyonu oluşturmaktadır (42).



Şekil- 8: Faktör V leiden mutasyonu

Faktör V geninde değişiklik oluşmadan ortaya çıkan APC direnci de tanımlanmıştır. Sekonder olarak gelişen APC direnci; AFAS, HELLP (hemoliz, karaciğer enzimlerinde artış, trombositopeni) sendromu, OKS kullanımı, kanser ve gebelikte oluşabilmektedir (8,43,44).

Tromboemboli riski FVL mutasyonu homozigot olgularda 80, heterozigot olgularda ise 7 kat artırdığı bildirilmiştir (19,45–47). Semptomatik FVL mutasyonu saptanan çocuklarda ilk trombotik atağı izleyen birinci yılda tekrar tromboembolik olay görülme sıklığı %8-10 arasında saptanmıştır. FVL mutasyonu coğrafi ve etnik farklılıklar gösterebilir. Amerika'da yapılan çalışmada Asya kökenli Amerikalılarda mutasyon sıklığı %3,4 iken, Afrika kökenli Amerikalılarda %0,7 olarak saptanmıştır (48). Kuzey Almanya'da %12, Yunanistan ve İsveç'te bazı bölgelerde %15, Bulgaristan'da %12,4, Güney Afrika, Çin, Japonya ve Taiwan'da ise %0,5-1,1 oranları bildirilmiştir (49–51). Ortadoğu ülkelerinde Arap ve Musevilerde FVL mutasyonu sıklığının %24'e kadar ulaştığı gruplar bildirilmiştir (52). Ülkemizde yapılan çalışmalarda; Gürgey ve ark. (53) %7,8, Akar ve ark. (54) %9,4, Özbek ve

ark. (55) %6,4 ve Vurkun ve ark. (56) %4,7 olarak Türk toplumunda sağlıklı kişilerde heterozigot FVL mutasyon sıklığını saptamışlardır. Baytan ve ark. (57) yaptığı çalışmada Bursa'da 250 sağlıklı yenidoğanda FVL mutasyon sıklığı %10,4 bulunmuştur.

Genel populasyondaki heterozigot bireylerin sıklığının %3-18,8 arasında değiştiği ve homozigot bireylerin prevalansının ise 1/5 000 olduğu saptanmıştır (58–61). Akar ve ark. (54) tarafından ülkemizdeki heterozigot bireylerin prevalansının ise %10,9 olduğu belirtilmiştir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda FVL mutasyonu ve Behçet hastalığı birlikteliğinin normalden 3 kat fazla olduğu saptanmıştır (53,62). Östrojen kullanımı sonrası venöz tromboz olasılığında FVL mutasyonu olan kişilerde 34 kat artma saptanmıştır (47). FVL mutasyonunda venöz tromboz sıklıkla görülürken arteriyel tromboza etkisinin olmadığı ya da zayıf olduğu belirtilmektedir (63,64).

2.3.1.2. Protrombin Gen G20210A Mutasyonu

Protrombin (faktör II), K vitamini ile ilişkili bir protein olup karaciğerden sentez edilen, trombin öncülü olan tek zincirli bir glikoproteindir. Faktör V, faktör VIII, trombosit aktivasyonu ve fibrinojenin fibrine dönüşümünde rol oynar. 11. kromozomda yer alan protrombin geninin 20210 pozisyonundaki mutasyon guaninden adenine baz değişimine ve protrombin düzeyininin yükselmesi ile sonuçlanır (9,65). Protrombin düzeyinde artış da tromboza zemin hazırlar (58,59,61,66).

Protrombin G20210A gen mutasyonu FVL mutasyonundan sonra en sık karşılaşılan 2. genetik bozukluktur. Sağlıklı bireylerde %2-3, trombozlu olgularda ise %6 oranında saptanmasına rağmen FVL'e göre daha az (yaklaşık 3 kat) trombotik risk oluşturmaktadır. Otozomal resesif (OR) bir bozukluk olan G20210A mutasyonu homozigot veya heterozigot olarak ortaya çıkmaktadır. Cinsiyet ve kan grubu gibi faktörlerden etkilenmemektedir. Protrombin G20210A gen mutasyonu ve FVL ile birlikteliği büyük risk yaratmaktadır. Ayrıca serebral tromboz açısından da ciddi bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (15). Mutant alel için fonksiyonel bir ölçüm yoktur ve plazma protrombin aktivitesinin ölçümü tarama testi olarak

faydalı değildir. Mutant alelin saptanması için moleküler genetik analiz yapılmalıdır (45,57,65).

Protrombin G20210A gen mutasyonu Kuzey Avrupa ülkelerinde en yüksek prevalansa sahiptir. Heterozigot bireylerin prevalansı %0-3 arasında iken homozigot bireylerin prevalansı 1/10 000 dir. Ülkemizde ise protrombin G20210A mutasyonu taşıyan heterozigot bireylerin prevalansı %2,7 olarak saptanmıştır (67).

2.3.1.3. Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

Plazminojen aktivatör inhibitörü-1'in (PAI-1) öncelikli görevi plazminojen aktivasyonunun fiziksel inhibitörlüğüdür. Doku tipi ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörleri ile birlikte serin proteaz inhibitör ailesi üyesidir. Gen 7. kromozomun uzun kolunda q22.1 de yer alır ve 379 aminoasit içeren bir glikoproteindir. Karaciğer, endotel ve düz kas hücreleri ve trombositler tarafından salgılanmaktadır (68).

Plazminojen serin proteazların etkisi ile plazmin haline dönüşüp fibrini parçaladıktan sonra etkisini kaybetmektedir. Fibrinolitik aktiviteyi sınırlama görevini ise plazminojen aktivatör inhibitörleri sağlar. PAI-1, doku ve ürokinaz kaynaklı plazminojeni en hızlı ve güçlü şekilde inaktive eder. Eksikliği oldukça nadir olup düzeyinin arttığı durumlarda ise plazminojen aktifleşmeyeceği için tromboza eğilim olmaktadır. Genotip analizlerinde promoter bölgede 675. pozisyonda guanin nükleotid delesyonuyla ilişkili bulunmuştur. 4G/4G ve 4G/5G variantlarının diğer kalıtsal trombofili nedenleri kadar etkili olmasa da trombozlu olgularda daha sık saptandığı gösterilmiştir. Akut miyokard enfarktüsü, diabetes mellitus, ülseratif kolit, Crohn hastalığı gibi durumlarda edinsel eksikliğine daha sık rastlanmaktadır (9).

2.3.1.4. Protein C Eksikliği

Protein C; K vitamini ilişkili, inaktif olarak karaciğerde sentezlenen glikoprotein yapıda bir plazma proteindir (69). PC dolaşımında zimojen olarak bulunur. Aktivasyonu sonrasında APC adında serin proteazına dönüşür ve antikoagulan fonksiyonunu kazanır. Aktivasyon trombin ile ilişkili olup, trombin endotelial trombomoduline bağlandığı zaman daha etkili bir şekilde meydana gelmektedir. APC'nin esas etkisi trombin üretimi ve faktör Xa

aktivasyonu için gerekli olan faktör Va ve VIIIa'yı inaktive etmektedir. PC'nin inhibitör etkisi K vitamini ilişkili protein olan PS tarafından artırılır.

PC eksikliği OD kalıtım gösterir. Prevalansı genel popülasyonda %0,2-0,5 arasında değişmekte olup bilinen ırk ya da etnik köken ayrımı yoktur (58–60,70). PC eksikliğine eşlik eden dört klinik tablo VTE, yenidoğanın purpura fulminansı, varfarin ilişkili cilt nekrozu ve fetüs kaybıdır (7). PC düzeyi çocukluk çağında düşüktür; sağlıklı term infantlarda ortalama 40 u/dl dir ve 25 u/dl 'ye kadar normal kabul edilir. Puberteden sonra yükselir ve erişkinde 60 u/dl 10 persentile denk gelir (70).

PC eksikliğinin 2 tipi vardır;

- Tip I eksiklik (kantitatif eksiklik); düşük antijen ve PC düzeyi ile karakterizedir. Semptomatik vakaların %85'ini oluşturur.
- Tip II eksiklik (kalitatif eksiklik); düşük PC ve normal antijen düzeyleri ile karakterizedir (58–60,70).

PC genindeki 160'dan fazla mutasyonun PC eksikliği yaptığı bilinmektedir. Homozigot mutasyonlar neonatal purpura fulminansı da içeren ağır trombozlarla seyreder. Birleşik heterozigot bireyler homozigotlara yakın fenotip gösterirler. Tek heterozigot PC eksikliği hafiftir hatta bazen asemptomatiktir (50,54). PC eksikliği genetik ya da akkiz olabilir. Akkiz PC eksikliği yapım azlığına ya da tüketim fazlalığına sekonder gelişir. Vitamin K antagonistleri, ağır hepatik yetmezlikte görülebilir. Ayrıca prematürite komplikasyonu olarak yapım azalabilir. DİK'te, ağır enfeksiyonlarda, akut venöz trombozda ve nadir olarak da AFAS'da tüketimin artmasına bağlı olarak eksiklik saptanabilir (66).

PC eksikliği araştırılırken laboratuvar testlerinin tekrarlanması ve OD geçişin gösterilebilmesi için aile çalışmaları gerekmektedir (67).

2.3.1.5. Protein S Eksikliği

PS, K vitamini ilişkili bir glikoprotein olup, PC sisteminin kofaktörüdür. Hepatositlerde, endotel hücrelerinde ve megakaryositlerde sentezlenir. Dolaşımda %40-%50'si serbest formda iken kalanı kompleman komponenti C4b-bağlayıcı proteine bağlı olarak bulunur. Serbest formu sadece APC kofaktör aktivitesine sahiptir (68).

PS, PC'nin kofaktörü olarak fibrinoliz artışına katkıda bulunur. Faktör Va ve VIII'yi proteolitik olarak inaktive ederek protrombin aktivasyonunu inhibe etmektedir (44,73). PS eksikliği ilk defa 1984 yılında tanımlanmıştır (68). Kalıtımı sık olarak otozomal dominanttır (74). PS eksikliği genetik ya da akkiz olabilir. Genel populasyondaki prevalansı %0,03-0,1 arasında olmakla birlikte Japon ve Çin ırkında hafif yüksektir (67).

PS eksikliğinin 3 tipi vardır;

- Tip I eksiklik; kantitatif eksiklik. Plazma serbest ve total PS düzeyi düşüktür.
- Tip II eksiklik; en nadir görülen tip olup kalitatif eksiklik. Total ve serbest PS miktarları normaldir ve fonksiyonu bozuktur.
- Tip III eksiklik; total PS miktarı normal, serbest PS miktarı azalmıştır ve fonksiyonu bozuktur (50,55).

Heterozigot PS eksikliğinde klinik AT ve PC eksikliği ile benzerlik gösterir. DVT, yüzeysel tromboflebit veya pulmoner emboli görülebilir. PS düzeyinin 60-65 u/dl altında olması PS eksikliği olarak değerlendirilir. Ancak asemptomatik bireylerde ya da pozitif aile öyküsü olmayan ilk VTE'li olgularda 33 u/dl altındaki değerlerin anlamlı olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (67). Karaciğer hastalığı, DİK, NS, gebelik, sistemik lupus eritematozus (SLE), AFAS, oral antikoagulan ve OKS kullanımı, akut trombotik olay ve akut inflamasyon sonrası edinsel PS eksikliği olabilir (71).

2.3.1.6. Antitrombin Eksikliği

Antitrombin (AT) K vitamini ilişkili olmayan bir doğal antikoagulan olup trombinin, faktör Xa ve faktör IXa gibi diğer koagülasyon serin proteazlarının ana inhibitörüdür (72). Heparin tarafından inhibitör aktivitesinin artırılması heparinin klinik kullanımındaki fizyopatolojik esası teşkil eder.

AT 432 aminoasitli bir alfa 2-globulin olup 464 aminoasitli bir öncül olarak karaciğerde sentez edilir ve 32 aminoasitlik bir sinyal peptidinin ayrılması ile oluşur (73).

Kalıtsal AT eksikliği ilk tanımlanan kalıtsal trombofili nedenidir. Genellikle otozomal dominant olarak kalıtılır, değişken klinik geçişi olup her iki cinsiyette eşit görülür. Yüz yirmi yedi farklı mutasyonu tanımlanmıştır ve

çoğunluğu heterozigottur. Homozigot tip I antitrombin eksikliği insanlarda tanımlanmamış olup, yaşarla bağdaşmaz (55,74).

Kalıtıl AT eksikliğinin iki ana tipi mevcuttur.

➤ Tip I eksiklik: Kantitatif antitrombin eksikliği olup antitrombin plazma düzeyi %50 altındadır. Düşük antijen ve aktivitesi mevcuttur.

➤ Tip II eksiklik: Kalitatif antitrombin eksikliği olup antitrombin plazma düzeyi normaldir. Ancak fonksiyonel aktivitesi düşüktür.

✓ Ila-Trombin bağlayan kısımda defekt vardır. Düşük antitrombin aktivitesi ve normale yakın antitrombin antijen düzeyi bulunur.

✓ IIb-Heparin bağlayan kısımda defekt vardır. Düşük antitrombin aktivitesi ve normale yakın antitrombin düzeyi bulunur.

✓ IIc-Reaktif halkada defekt vardır. Düşük antitrombin aktivitesi ve düşük antitrombin düzeyi saptanır (50,54,55,75).

Antitrombin eksiklikli hastaların yaklaşık olarak %55'nin aile öyküsünde 50 yaş altında geçirilmiş VTE atakları vardır (67,76). Trombotik ataklar puberteden önce nadirdir görülür. Yaş ilerledikçe risk artar ve 15-35 yaşta pik yapar. İlk trombotik olay olguların yaklaşık olarak %42'sinde spontan olarak meydana gelirken diğer olgularda gebelik, OKS kullanımı, cerrahi veya travma öyküsü mevcuttur. Tromboz görülen bölgeler en sık alt ekstremitelerde derin venleri, iliofemoral venler ve mezenterik venlerdir. Arteriyel tromboz bildirilmemiştir (67,76).

AT eksikliği, antitrombin'in fonksiyonel aktivitesinin azalması ile tanımlanır. Konjenital, akkiz, genetik ya da kombine olabilir. Normal plazma aktivitesi %80-120 arasında olup 1 ml plazmadaki 1 ünite AT %100 olarak belirtilir. Heterozigot herediter AT eksikliğinde antitrombin düzeyi %40-60 civarındadır. AT düzeyi normalken aktivitesi azalmış olabilir (50,54,55). Akkiz AT eksikliği nedenleri arasında siroz, NS, protein kaybettiren enteropati, DİK ile beraber sepsis, yanık, travma, hepatik venookluziv hastalık, trombotik mikroanjyopati, büyük hematomlar, metastatik tümörler, ekstrakorporeal membran oksijenasyon (ECMO), kardiyopulmoner by-pass cerrahisi sayılabilir. Gebelik, gebeliğin yağlı karaciğeri, aktif crohn ve ülseratif kolit, malnutrisyon da antitrombin eksikliğine neden olabilir (72,75).

2.3.1.7. Hiperhomosisteinemi

Homosistein metioninden sentezlenen bir aminoasittir. Homosistein metabolizmasında rol oynayan enzimlerin aktivitesinin eksikliği hiperhomosisteinemi ve homosistinüri ile sonuçlanmaktadır (35,76). Homosistein düzeylerinde yükseklik arteriyel ve venöz tromboza neden olabilir. Plazma normal değerleri 5-15 mikromol/l olmakla birlikte genellikle >50 mikromol/l değerlerde tromboza yatkınlığın arttığı bildirilmiştir (35,77,78).

Hiperhomosisteinemide endotel hücrelerine direkt toksik etki, PC aktivasyonun inhibisyonu, endotelial doku faktörü salınımının artması, endotel hücresi yüzeyindeki heparin sülfatın baskılanması, trombosit adhezivitesinin artışı, nitrit oksid sentezinin azalması, Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün proaterojenik yoğun küçük parçalara ayrılmasına yol açarak ateroskleroza neden olur. Tüm bunlar sonucunda venöz ve arteriyel tromboza eğilim artar (79,80). En sık MTHFR ve sistation beta sentetaz enziminde defekt saptanmıştır (81). Tarama testi için açlık plazma homosistein düzeylerinin ölçümü önerilmektedir. Homosistein düzeyi yüksek saptananlarda mutasyon analizi yapılmalıdır. MTHFR genindeki defekt 1p36.3 lokalizasyonunda, 677. nükleotidde Alanin yerine valin geçmesi ile oluşmaktadır (80,82). Hiperhomosisteinemisinin tromboz riskini 2,5 kat arttırdığı bildirilmiştir (63,83,84). Homozigot mutasyon sıklığı sağlıklı populasyonda %5-17 arasında değişmektedir (87-89). Ayrıca akut lösemi, lenfoma, kolorektal kanser gibi malignitelerde tümör baskılayıcı genlerdeki DNA'nın hipometilasyonunda artış ve/veya DNA içindeki urasilin birleşmesinde hataya yol açarak malignite riskini arttırdığı yönünde görüşler vardır (30).

MTHFR gen polimorfizmi hiperhomosisteinemi eşlik ettiği durumlarda risk faktörü olarak gösterilmektedir (85). Ülkemizde MTHFR C677T heterozigot bireylerin oranı %28,8-%42, homozigot bireylerin oranı ise %10,6 saptanmıştır (86,87). Hiperhomosisteinemi olmadan tek başına MTHFR mutasyonları serebral tromboz ve DVT riskini artırmamaktadır (85,88).

2.3.1.8. Yüksek Plazma Faktör Düzeyleri

Faktör VIII, IX, XI ve XII yüksekliğinin tromboz riskini arttırdığı yönünde yayınlar vardır (30,40). FVIII-IX düzeyleri 150 IU/dl'den fazla olan olguların, 100 IU/dl'den az olanlara göre 4,8 kat daha fazla tromboz riski taşıdığı bildirilmiştir. Pediatrik tromboembolizmi hastalarda %63 sıklıkta olup kontrolde %11,5 saptanmıştır (91,92). Faktör VIII aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır, yüksek saptanması durumunda aralıklı olarak ölçümler tekrarlanmalı (3-6 ay sonra, en az iki ölçüm), anne ve babadan da faktör düzeyleri çalışılmalıdır (92,93).

2.3.1.9. Lipoprotein (a) Yüksekliği

Lipoprotein (Lp) a, LDL metabolizmasından bağımsız olarak karaciğerden salınır. 6. kromozomda plasminojen genine çok yakın bir konumda bulunur (90,91). Yapı olarak da plasminojene çok benzemesi sebebiyle plasminojenle yarışa girerek fibrinolizisi inhibe etmektedir (94). Lp (a) düzeyi 30 mg/dl kadar yüksek olması spontan inme için risk faktörüdür (1,6 kat artmış risk). Lp (a); ürokinaz ve streptokinaz ile plasminojen bağlamak için yarışarak, plasminojen aktivitesini arttıran tetranektine bağlanarak, plasminojenin endotel ve makrofaj etkileşimini azaltarak, fibrinojen ve fibrine bağlanıp fibrinolizisi bozarak tromboz riskini arttırmaktadır (89). Lp (a) düzeyi yüksek saptandığında kullanılabilir bir ilaç olmayıp lipid aferezi veya plazma değişimi önerilmektedir (90).

2.3.1.10. Disfibrinojenemi ve Hiperfibrinojenemi

Disfibrinojenemi, fibrinojen molekülünde meydana gelen yaklaşık 250'den fazla mutasyon sonucu oluşan kanama ve tromboza yol açan kalitatif bir defekt olarak tanımlanır. OD geçiş gösterir (91). Daha çok kanama görülmesine rağmen %20 hastada tromboz gelişebilir. Trombozlar arteriyel veya venöz olabilmektedir (92,93).

2.3.1.11. Diğer Hereditör Risk Faktörleri:

Daha nadir görülen ve tromboza neden olan kalıtsal risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir (1,54,71). Bunlar;

- ✓ Von Willebrand faktör antijen düzeyinde artış
- ✓ ADAMTS13 (von Willebrand faktörü yıkan metalloproteinaz) mutasyonu

- ✓ Heparin kofaktör II eksikliği
- ✓ Plazminojen eksikliği
- ✓ Faktör XII eksikliği (tartışmalı)
- ✓ Histidinden zengin glikoprotein artışı
- ✓ Azalmış t-PA aktivitesi
- ✓ Artmış TAFI (trombinle aktive olan fibrinoliz inhibitörü) aktivitesi
- ✓ Trombomodulin mutasyonlarıdır.

2.3.2. Akkiz Risk Faktörleri

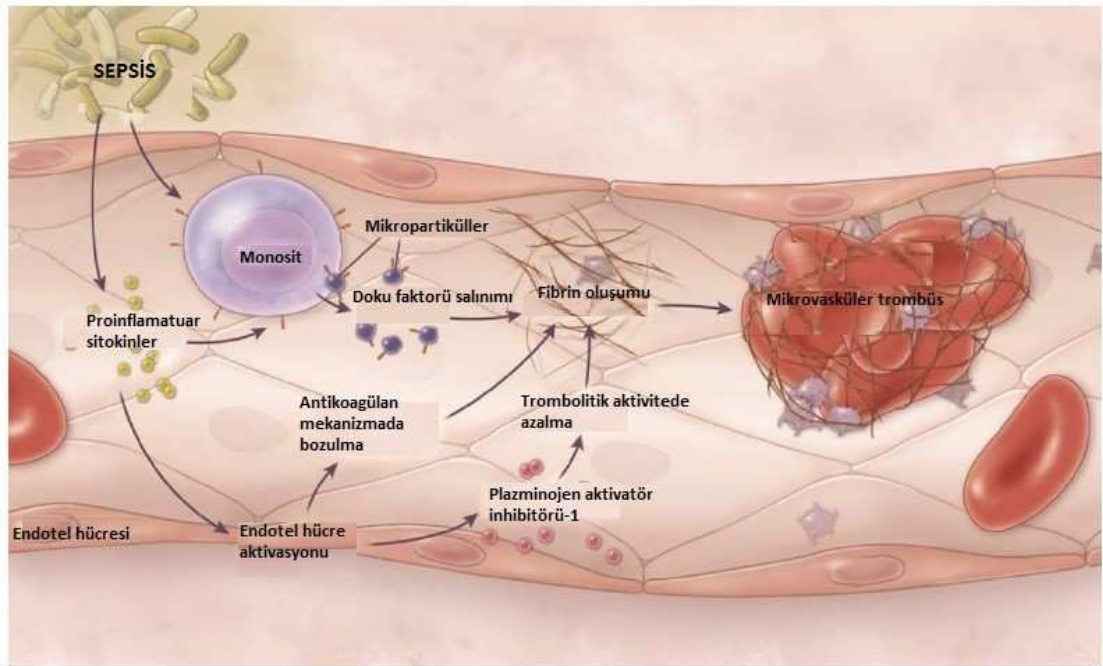
2.3.2.1. Santral Venöz Kateterler

Tromboz santral venöz kateterlerin (SVK) önemli bir komplikasyonu olup %5 oranında semptomatiktir (61,94). Venöz tromboemboli vakalarının %10 kadarı ve üst ekstremitte trombozlarının %70-80 kadarı SVK ile ilişkilidir (100). Çocuklardaki tromboz gelişimi için en önemli edinsel risk faktörü SVK uygulamasıdır (95,96). Kronik hastalıklarda transfüzyonlar, kemoterapi, intra venöz beslenme ve antibiyotik tedavilerinin uygulanabilmesi için kateterler sıkça kullanılmaktadır. Yenidoğan döneminde trombozlar en sık üst venöz sisteme yerleştirilen kateterlerden kaynaklanmakta olup subklaviyan, innominat ya da vena kava superiorda tromboz görülür. Alt venöz sistemde ise umbilikal venöz kateter sonrası vena kava inferior ve portal ven trombozu görülebilir. Tromboz riski kateterin kalış süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır (92). Çocukluk çağındaki trombozların %66'dan fazlası, neonatal venöz trombozların %90'ı, SVK ilişkilidir (97). Kateter ilişkili trombozun semptomları ekstremitede şişlik, ağrı, kızarıklık, solukluk ve siyanozdur (98).

2.3.2.2. Sistemik Enfeksiyon

İnfeksiyon hastalıkları tüm sistemler gibi hemostatik sistemi de etkileyerek tromboza eğilime yol açabilmektedir ve oluşan trombozun patofizyolojisinde, hastalığa bağlı gelişen inflamatuvar cevap temel faktördür. İnflamasyon sonucunda ortaya çıkan sitokinlerden özellikle tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin (IL)-1 ve IL-6, patogenezi başlatan faktörlerdir. Bu sitokinler daha çok doku faktörü uyarımıyla ekstrinsik yol üzerinden koagülasyon kaskadını uyarırlar. Vasküler endotelial hücrelerde gelişen olaylar ve hasar da tromboz gelişiminde oldukça önemli bir yere sahiptir.

Adezyon moleküllerinin endotelde gelişen olaylar üzerinde kolaylaştırıcı etkisi vardır. İnflamasyona bağlı trombüs gelişiminde çeşitli inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle gelişen fibrin depozisyonu ve fibrinolizisin inhibisyonu rol oynamaktadır. Fibrinolizis inhibisyonunda en öne çıkan bozukluk PAI-1 seviyelerindeki artma ve buna bağlı olarak plazminojen aktivatörünün inhibisyonudur. Bu inhibisyon, oluşan pıhtının lizisini önlemekte ve böylece kalıcı olmasını sağlamaktadır (Şekil-9). Doku düzeyindeki uyarılar ya da trombinle gelişen uyarılar sonucu gelişen platelet aktivasyonu patogenezin bir başka halkasını oluşturur. Özellikle sepsis hastalarında olmak üzere, ağır infeksiyonlarda doğal pıhtılaşma inhibitörlerinde, özellikle PC'de azalma ya da inhibisyon gelişmesi mikrotrombüs oluşumunda son derece önemlidir. Son yıllarda "nötrofil ekstraselüler tuzakları (Neutrophil extracellular traps; NETs)" infeksiyon sırasında gelişen tromboz cevabında kolaylaştırıcı, hatta patogeneze direk katkıda bulunan bir mekanizma olarak suçlanmaktadır. NET'ler infeksiyon sırasında oluşan ekstraselüler DNA fibrilleridir. Hayvan deneylerinde NET'lerin fibrin, von Willebrand faktör yanı sıra endotel, plateletler ve kırmızı kürelerle işbirliği yaparak trombus oluşumunu ciddi şekilde kolaylaştırabileceği gözlenmiştir.



Şekil- 9: Sepsiste yaygın damar içi pıhtılaşma patogenezi (105)

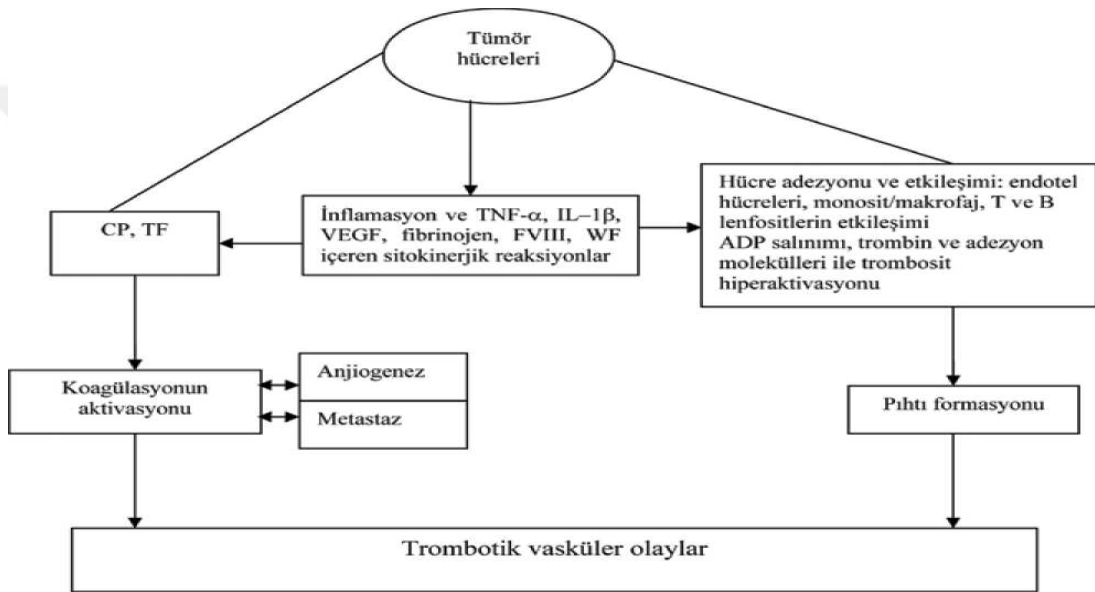
Trombüs oluşumuna daha sık neden olan infeksiyonlar arasında gram negatif bakteriler, virüsler, mantarlar, protozoonlar ve spiroketler sayılabilir. Özellikle CMV ilişkili trombozlarda protrombotik risk faktörlerinin önemine dikkat çekilmektedir. HIV infeksiyonu olan hastalarda akkiz PC ve PS eksikliği gelişebileceği, bunun da tromboza olan eğilimi artırabileceğini belirten yayınlar mevcuttur. Viral ajanlar arasında özellikle ön plana çıkanlar CMV, varisella, influenza ve HIV'dir. Özellikle son yıllarda, daha çok yetişkin hastalarda, CMV ve HIV infeksiyonlarıyla tromboz arasında yakın ilişki olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Klamidya pneumonia yine tromboza yol açabilen mikroorganizmalar arasındadır. Fusarium ile oluşan üst solunum yolu infeksiyonlarında juguler venöz tromboz görülebilmektedir (Lemierre sendromu). Varisellalı hastalarda PS eksikliği nedeniyle tromboz gelişebileceği uzun yıllardan beri bilinmektedir. Mikoplazma infeksiyonunun, tüberkülozun, malaryanın trombotik hastalıklara neden olabileceği bildirilmiştir. Hipervirulan stafilokok infeksiyonlarında özellikle ekstremitelerde tromboz gelişebilmektedir (99).

İnfeksiyon kaynağı kadar yeri de tromboz gelişiminde önemlidir. Örneğin orta kulak ve mastoid kemik infeksiyonları, sinüzit, diş absesi, menenjit, pnömoni, bakteriyel endokardit, kist hidatik, kemik infeksiyonları, idrar yolu infeksiyonu, alt ekstremitedeki pürülan cilt infeksiyonları (erezipel ve selülit) ve sepsis tromboz riskinin arttığı durumlardır. Osteomyelit olan çocuklarda trombüs oluşumu yaygın infeksiyona yol açabileceğinden önem taşımaktadır. Ayrıca herhangi bir yerde ve herhangi bir mikroorganizmayla gelişen akut infeksiyon varlığının tromboz riskini 2 kat artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Sonuç olarak infeksiyon hastalıklarında tromboz gelişimi giderek daha çok bilinen ve dolayısıyla tanımlanan bir durum olup, hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir faktör olarak mutlaka hatırlanmalıdır (105–110).

2.3.2.3. Kanser

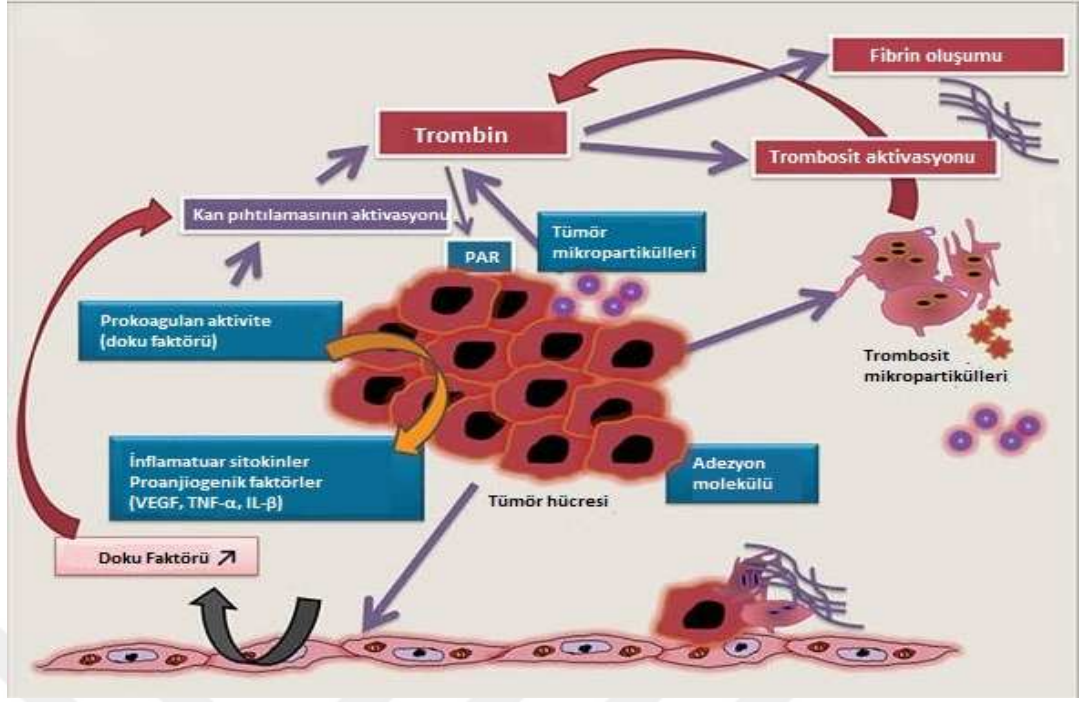
Kanser hiperkoagülabiliteye yol açabilen klinik bir tablodur. Kanserdeki tromboz patogenezi karışıktır ve pek çok faktör rol oynamaktadır. Patogenezde; inflamatuvar sitokinlerin salınımı, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, tümör hücrelerinde hemostatik proteinlerin ekspresyonu, doğal antikoagülan mekanizmaların inhibisyonu, fibrin polimerasyonunda yetersizlik, fibrinolizde azalma ve adezyon moleküllerinin ekspresyonu rol oynar (111–114).



Şekil- 10: Kanser hastalarında tromboz için tanımlanan risk faktörleri (107)

ADP: adenozin difosfat, **CP:** kanser prokoagülanı, **IL-1 β:** Interlökin-1beta, **FVIII:** Faktör 8, **TF:** Doku faktörü, **TNF-α:** Tümör nekroz faktör alfa, **VEGF:** Vasküler endotelial büyüme faktörü, **WF:** Von willebrand faktör

Tümör hücrelerinin doku faktörü (tissue factor, TF), kanser prokoagülanı (kanser prokoagulant, CP) ve mikropartikül (MP) gibi bazı prokoagülan proteinleri eksprese ettikleri ve salgıladıkları gösterilmiştir (115,116). Doku faktörü, normal koşullarda dolaşımda çok az miktarda bulunmaktadır. Kanserli olgularda dolaşımdaki düzeylerinin ve kanser hücrelerindeki ekspresyonunun artığı belirtilmiştir (111,114,117,118).



Şekil- 11: Hemostatik sistemin tümör hücresi tarafından aktive edilmesi

Malign durumlarda akut faz proteinleri ve proinflamatuvar sitokinler monositlerin ya da endotel hücrelerinin aktive olması sonucu veya direkt tümör hücreleri tarafından salgılanır (Şekil-11). Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interferon-gama (IFN- γ) monosit, endotel ve tümör hücrelerinde koagülan aktiviteyi indükleyebilir (111). İnflamatuvar sitokinlerin uyarısı sonucu endotel hücrelerinden fibrinoliz inhibitörü olan PAI-1 salınımı ve TF ekspresyonu artarken, antikoagülan olan PC'nin aktivasyonunu sağlayan trombomodulinin ekspresyonu azalır (115,119). Interlökin-1 beta, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi proteazlar da anjiogenez ve inflamasyon dışında hemostatik sistemi aktive eder (120).

Son yıllarda koagülasyon sisteminin tümör anjiogenez, metastaz ve invazyonu ile ilişkili olduğu, doku faktörünün, trombin ve fibrin oluşumundan bağımsız şekilde tümör anjiogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. TF hücre içi sinyal yollarının bir mediyatörü olup bu yol ile bazı genlerin ekspresyonunda ve hücre davranışlarında değişikliğe yol açmaktadır (111). Kanser hücrelerinde TF ekspresyonundaki artışın, vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor, VEGF) ve fibroblast

büyüme faktörü (basic fibroblast growth factor, bFGF) ekspresyonu ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Bu durum artmış anjiogenezle ilişkilidir ve tümör için kötü prognostik bir gösterge olduğu bilinmektedir (111,121–125).

Çocuklarda tromboz ile ilişkili en sık görülen kanser akut lenfoblastik lösemidir (ALL). Tromboz riskini arttıran faktörler kanserin türü, hastanın yaşı, santral kateterin varlığı, pulmoner veya intratorasik hastalık ve kemoterapinin türüdür. ALL 'de %1-5, akut miyelositer lösemi (AML) 'de %6, lenfomada %4-12, sarkomlarda %14 oranında semptomatik tromboz görülmektedir (126). Lösemili hastalarda tromboz hastalığın kendisine, tedaviye ve genetik trombofili faktörlerine bağlı olabilir (127). Kemoterapi protokolüne göre tromboz insidansı değişir. BFM 90 (Berlin-Frankfurt-Münster) kemoterapi protokolü alan hastalarda Sutor ve ark. (128) tromboz insidansını %1,7, Korte ve ark. %14.3 olarak belirtmişlerdir. BFM 90/95 kemoterapi protokolü ile German Co-operative Study Group for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia 92/97 kemoterapi protokolü alan hastalarda tromboz insidansı kıyaslandığında BFM kemoterapi protokolü alan hastalarda tromboz sıklığını 10 kat fazla olduğu belirtilmiştir (129,130). ALL 'li hastalarda tromboemboli yer olarak %50 santral sinir sistemi,%43 derin ven trombozu, %3 arteriyel, %2 kardiyak ve %2 pulmoner emboli tespit edilmiştir. Santral sinir sistemi trombozlarının %52'si sinovenöz tromboz, %43,7'si parankimal lezyon, %4,3'de sinovenöz ve parankimal lezyon birlikte bulunur (131,132).

2.3.2.4. Anemi

Kronik hemolitik anemilerle hiperkoagülabilité arasındaki ilişki zamanla daha iyi anlaşılmaktadır. Hemolitik anemilerden orak hücreli anemi, beta talasemi, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve otoimmün hemolitik anemilerde tromboz riski artmıştır. Bu hastalıklarda trombin ve fibrin üretiminin artması, doku faktör aktivitesinin artması, platelet aktivasyonun artması, nitrik oksit sentezinin azalması, PC ve PS seviyelerinin düşmesi ve endotel aktivasyonu, trombotik komplikasyonları artıran mekanizmalardır.

Hemolitik anemilerde venöz tromboemboli, pulmoner tromboz ve inme görülebilmektedir. Bu olgularda tromboembolik komplikasyonlar

splenektomi sonrası artma eğilimindedir. Hemolitik anemilerde profilaktik antikoagülan kullanımı tartışmalıdır ve henüz yeterli veri yoktur (127).

Demir eksikliği anemisi ile tromboz arasında da ilişki olduğu düşünülmektedir. Demir eksikliği anemisinin trombozla ilişkisi trombositoya bağlansa da; trombosit sayısı normal olan iki demir eksikliği anemisi vakasında serebral sinovenöz tromboz saptanmıştır (128). Trombosit sayısı ile birlikte demir eksikliğin antioksidan savunmayı azalttığı ve trombosit agregasyonunda artmaya neden olduğu belirtilmektedir. Ayrıca demir eksikliğin kan akımını yavaşlattığı ve deformabilitenin azalması nedeni ile mikrositer eritrositlerin kan viskozitesini artırdığı düşünülmektedir. Demir eksikliği olan olgularda santral retinal ven oklüzyonu, serebral sinovenöz tromboz, inme, DVT görülebilmektedir (129).

2.3.2.5. Konjenital Kalp Hastalığı

Konjenital kalp hastalığı bulunan olgularda tromboz sıklığı artmıştır. Trombozdan sorumlu olarak da eritrositoz, hipervisközite, endotel hasarı, trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi, endotelial nitrik oksit ve prostasiklin salınımının azalması sorumlu tutulmaktadır (136–139).

Şantın olmadığı konjenital kalp hastalıklarında tromboz sıklıkla arteriyel sistemde inme, venöz sistemde ise pulmoner emboli olarak görülür. Şanti olan veya pulmoner ve sistemik dolaşımın intrakardiyak karıştığı hastalarda ise hayatı tehdit eden trombozlar görülebilir (140).

Epidemiyolojik çalışmalara göre infant ve çocuklar, erişkinlerle göre daha az tromboz riski taşımaktadırlar. Giglia ve ark, çocuk hastalarda kardiyak operasyonlarla trombotik olay ilişkisini inceleyen çalışmalarında tromboz insidansını kardiyak operasyonlarda %30 civarında bulmuşlardır. Bu olgularda tromboz için ortalama yaş 2,5 ay ve en sık operasyondan sonraki 21 gün içinde görülmektedir. Tromboz görülen hastaların %35 inde tek ventrikül ve %41'inde santral venöz yol mevcuttur (141). Manlhiot ve ark. 2011 deki çalışmasına göre de kardiyak operasyondan sonra tromboz gelişimi için risk faktörleri; 31 gün altındaki çocuklar, bazal oksijen saturasyonunun %85 altında olması, geçirilmiş tromboz, kalp

transplantasyonu, derin hipotermide dolaşım arresti, uzamış santral venöz kateter süresi ve operasyon sonrası ECMO uygulamasıdır (142).

2.3.2.6. Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir hastalıktır. Masif proteinüri ve şiddetli hipoalbuminemi tromboz riskini artıran faktörlerdir. Koagülasyon kaskatında görülen bozukluklar arasında; antitrombotik proteinlerden olan AT üriner kaybı ve trombosit reaktivasyonuna bağlı hiperkoagülabilitede artış gösterilmiştir (130). Albümin seviyelerinin düşmesi ile AT seviyelerinin düşmesi arasında da pozitif bir ilişki bulunmuştur. NS'lu çocuklarda tromboemboli riski yaklaşık %4 olarak bildirilmiştir (130). Hastaların %1,5'inde derin ven trombozu, %0,5'inde ciddi pulmoner emboli ve daha az oranda da renal ven trombozu görülmüştür. Serum albumin düzeyinin 2 gr/dl altına ve AT seviyesinin normalin %75 altına düşmesi ile tromboembolik olay riski artmaktadır.

NS'lu hastalarının tromboz açısından değerlendirilmesi önerilse de rutin profilaktik antikoagülasyon önerilmemektedir (131).

2.3.2.7. Antifosfolipid Antikor Sendromu

Antifosfolipid antikor sendromu, tekrarlayan arteriyel ve/veya venöz trombozlar, başka nedenlerle açıklanamayan fetal kayıplar (tekrarlayan abortus ve/veya ölü doğum), trombositopeni, livedo retikülaris, kardiyak, nörolojik semptomlar ve serumda antifosfolipid antikor (AFA) varlığı ile karakterize bir sendromdur. AFA'lar heterojen bir grup olup başta antikardiyolipin antikor ve lupus antikoagülanı olmak üzere fosfatidilserin, fosfatidilinozitol ve fosfatidik asit gibi negatif yüklü fosfolipidlere ve nötral fosfatidiletanolamine karşı oluşan antikorlardır.

Antifosfolipid sendrom başlıca iki klinik tabloda ortaya çıkar;

- ❖ Altta yatan bir hastalık bulunmaz ise "primer AFAS".
- ❖ Sıklıkla SLE daha az diğer otoimmün hastalıklar, infeksiyonlar, ilaç kullanımı (kinidin, prokain amid, hidralazin) ve malignitelerle birlikte olan "sekonder AFAS".

Her iki AFAS formu arasında klinik ve serolojik özellikler açısından önemli bir farklılık yoktur. Çok sayıda organda akut damar tıkanıklığı ve çoklu

organ yetmezliği ile ağır seyirli ve çoğu zaman mortalite ile sonlanan ve nadir görülen diğer bir AFAS formu “Katastrofik AFAS”tır (145). Çocuklarda ilk kez 1973 yılında Olive ve ark. (133) tarafından bildirilmiştir.

Klinik Kriterler

- ❖ **Tromboz:** Herhangi bir doku veya organda arteriyel, venöz veya küçük damar trombozuna yol açan bir veya daha fazla klinik atak olmasıdır.
- ❖ **Gebelik morbiditesi:**
 - ✓ Bir veya daha fazla sayıda, 10. gestasyon haftası ve daha ileri dönemde, morfolojik olarak normal olduğu ultrason veya direkt muayene ile gösterilmiş fetüs kaybı,
 - ✓ Ağır preeklampsi, eklampsi veya plasental yetersizlik nedeniyle 34. gestasyon haftası veya daha ileri dönemde, morfolojik anomalisi olmayan, bir veya daha fazla prematüre doğum olması,
 - ✓ Üç veya daha fazla sayıda 10. gestasyon haftasından önce açıklanmayan spontan düşüklere olması (kromozom anomalisi, annede hormonal veya anatomik bir patoloji saptanmamalı)

Laboratuvar kriterleri

- ✓ Antikardiyolipin antikörleri (IgG/IgM) orta-yüksek titrede olması (12 hafta ara ile iki kez)
- ✓ Beta-2 glikoprotein-1 bağımlı antikörlerin yüksek titrede yüksek olması
- ✓ Lupus antikoagülanın 12 hafta ara ile 2 kez (+) saptanması

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz birliği rehberine göre lupus antikoagülanı taraması aşığıdaki aşamaları içermelidir:

- i. aPTZ, kanın pıhtılaşma zamanının uzadığının gösterilmesi
- ii. Hasta plazması ile normal plazmanın eşit oranda karıştırılıp ölçüm yapıldığında tarama testinin düzeltilememesi
- iii. Uzamış tarama testinin fosfolipidin eklenmesi ile kısalması veya normale dönmesi
- iv. Diğer koagülopatilerin (heparin kullanımı, faktör inhibitörü vb) dışlanması gerekir.

Tanı için en az bir klinik ve bir laboratuvar kriteri olmalıdır (134). Hemen tüm klinik bulgular erişkinlerdeki gibidir. Elli vakalık pediatrik

AFAS'lı hasta serisinde; tanı yaşı 8 ay-16 yaş olan olguların çoğu sistemik otoimmün hastalığa ikincil AFAS tanısı almıştır. Birincil ve ikincil tanı AFAS'larda klinik bulguların benzer olduğu gözlenmiştir. Toplamda venöz trombozlu vaka sayısı daha fazla iken, arteriyel tromboz küçük yaştaki hastalarda daha siktir (135). Alt ekstremitenin derin ve yüzeysel venleri en sık tutulan venöz tromboz bölgeleridir. Pulmoner emboli gelişen vakalar mevcuttur. Ayrıca vena kava inferior ve superiorun yanında renal, mezenterik, hepatic ve retinal ven trombozları da bildirilmiştir. Serebral arterler pediatrik grupta en sık tutulan arteriyel tromboz bölgesidir. Bu vakalarda felç ve geçici iskemik atak görülür. Livedo retikularis en sık görülen cilt bulgusudur. Bacak ülserleri daha fazla tibia ön yüzünde ve ayak bileğindedir. Ülserler ağrılı ve keskin sınırlı olup nekrotik bir merkezi vardır (135,136). Katastrofik AFAS tedavisinde yüksek doz kortikosteroidler, siklofosfamid, plazmaferez, immunoglobulin ve antikoagülanlar kullanılabilir. İmmün baskılayıcı tedaviler sadece hayatı tehdit eden komplikasyonlar geliştiğinde önerilir. Bu tedaviler tromboz gelişme riskini engellemeyeceği gibi tedavi kesiminde otoantikör pozitifliği yeniden saptanmaktadır (135).

2.3.2.8. Hiperlipidemi

Hiperlipidemi ateroskleroz etyolojisinde major faktörlerdendir. Fibrinolitik aktiviteyi azaltması ve prokoagülan aktiviteyi artırması gibi protrombotik etkileri vardır (137). Amerikan Ulusal Kalp, Akciğer ve Damar Enstitüsü çocukluk çağında total kolesterol 200 mg/dl, LDL kolesterol 130 mg/dl ve trigliserit düzeylerini 100 mg/dl üzerindeki değerleri kardiyovasküler risk açısından yüksek riskli olarak değerlendirmektedir (151).

Albisetti ve ark. 36 asemptomatik hiperlipidemili çocuk hastada yaptığı çalışmada doku plazminojen aktivatörü düzeyini düşük; plazminojen, alfa-2 makroglobulin ve fibrinojen düzeyini yüksek saptamıştır. Bu da endotelial disfonksiyonunu yansıttığını belirtilmiştir (138).

2.3.2.9. İnflamatuvar Barsak Hastalığı

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) sindirim sistemini tutan fakat bağırsak dışı sistemik bulguları da olan; etyolojisinde genetik ve çevresel

etkenlerin birlikte rol oynadığı kronik inflamasyonla seyreden bir hastalık grubudur (139). Her yaşta ortaya çıkabilir; fakat hastalık başlangıcı en sık geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde görülmektedir (140). Tromboembolizm İBH'nin bilinen, fakat oldukça nadir rastlanan bağırsak dışı komplikasyonudur ve tüm İBH hastalarının %1,3-6,7'sinde gözlenmektedir (141). Guerra Montero ve ark. (142) 515 hastada geriye dönük araştırmasında tromboembolik komplikasyon oranını %2,9; bu nedene bağlı ölüm oranını ise %6,7 olarak bulmuştur. Tromboz genellikle pelvik, pulmoner, periferik arter ve venlerde gelişmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalarının yoğun bakıma yatış nedenleri arasında %17 oranı ile üçüncü sırada yer almaktadır (143). Daha az sıklıkta görülmesine rağmen merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu ve buna bağlı nörolojik komplikasyonlar da yüksek ölüm ve sekel riski taşımaktadır (144). İBH'ı olan olgulardaki tromboza yatkınlığın mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Ancak protrombotik etkenler, endotelial aktivasyon, doku faktörü ekspresyonunda artış ve pıhtılaşmanın engellenmesindeki bozulma etyolojide rol oynayan nedenler olarak ileri sürülmektedir (139,145). Aktif İBH olan olgularda artan enflamatuvar yanıtı bağı olarak trombositoz, fibrinojen, faktör V, faktör VIII düzeylerindeki artış ve azalmış antitrombin düzeyi bildirilmektedir (145). Ayrıca aktif hastalık döneminde artan endojen trombin potansiyeli trombin oluşumunu hızlandırarak doğal antikoagülan yollarda işlev bozukluğuna neden olur ve tromboza eğilimi arttırmaktadır (146). TNF- α üretiminde artış, bağırsaktaki glikozaminoglikan üretiminde azalma da prokoagülan etki yapabilir (147). Antikardiyolipin antikor yüksekliği, protrombin 20210 mutasyonu, yüksek doz kortikosteroid tedavisi de trombozu tetikleyebilmektedir (17,148). Tromboz gelişen İBH olgularında Guerra Montero ve ark. (142) çalışmalarında %53,3'ünün, Barclay ve ark. (149) çocuk hasta grubundan oluşan araştırmalarında ise %100'ünün aktif hastalık döneminde olduğu bildirmiştir.

2.3.2.10. Romatizmal Hastalıklar

Sistemik inflamasyon fibrinolizi baskılayarak prokoagülanları arttırarak ve antikoagülanları azaltarak trombotik mekanizmaları modüle etmektedir. Otoimmün hastalıklardan SLE, İBH, Behçet sendromu venöz

tromboemboli riskini arttırmaktadır (150). SLE en sık 15-40 yaşları arasında görülür. Kızlarda erkeklerden daha sıktır. Venöz tromboembolizm yüksek sıklıkta görülür. SLE ateroskleroz ile de ilişkilidir. Antifosfolipit antikoru tromboembolizm için en önemli risk faktörüdür. PS eksikliği ve mikropartiküller de tromboemboli açısından diğer mekanizmalardır. Yapılan bir çalışmada tanı konduktan sonraki ilk 30 günde tromboemboli riskinin en yüksek olduğu bildirilmiştir. İngiltere’de klinikte yatan hastalarda yapılan diğer bir çalışmada SLE hastalarında kontrol grubuna göre tromboemboli riskinin 3,7 kat daha fazla olduğu görülmüş. Romatoid artrit ve tromboemboli ilişkisi SLE ile olan ilişki kadar bilinmese de İngiltere, İsveç ve Danimarka’da yapılan çalışmalarda romatoid artritin tromboemboli açısından risk oluşturduğu belirtilmiştir (150). Sonuç olarak romatizmal hastalıklarda inflamasyon ve antifosfolipit antikoru nedeniyle tromboemboli riski fazladır (150).

2.3.2.11. Travma

Travmalı hastalarda pulmoner emboli ve DVT normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Yapılan birçok otopside travma sonrası özellikle alt ekstremitelerde tromboz saptanmış olup son dönemde profilaktik tedaviler sayesinde premortem tanı oranı artmıştır (152). Godat ve ark. (153) 2015 yılında yaptığı 1999-2010 yılları arasında 267 743 travma hastasında yapılan çalışmada (%5’i 5-19 yaş) spinal kord travmaları ve pelvik fraktür venöz tromboz açısından en riskli grup olarak değerlendirilmiştir. Servikal, torasik ve lomber vertebra yaralanması arasında fark saptanmamıştır. Travma sonrası trombüs gelişme riski ilk 3 ayda %10,28, sonraki 6,12 ve 18.ci aylarda %0,5, %0,24, %0,18 olarak belirtilmiştir (154).

2.3.2.12. Yenidoğan Döneminde Tromboz

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YDYBÜ) düşük doğum ağırlıklı bebeklerin daha uzun süre yaşatılabilmesi ve kateter uygulamalarındaki artış tromboembolik komplikasyonları da beraberinde getirmiştir. Semptomatik tromboz sıklığı YDYBÜ’de yatan yenidoğanlarda 24/10 000 ve tüm yenidoğanlarda 0.29-0.51/10 000 arasında bildirilmektedir (30,96,155).

Yenidoğanda pıhtılaşma sistemi fizyolojik olarak immatürdür. Buna bağlı olarak;

1. Trombin yapımı azdır; Yaşamın ilk altı ayında özellikle K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (Faktör II, VII, IX, X) ve kontakt faktörlerinin (FXII, FXI, prekallikrein, HMWK) plazma düzeyleri erişkinlere göre fizyolojik olarak düşüktür. Heparin sülfat, glikozaminoglikan ve alfa2 makroglobulin düzeyi artmıştır.

2. PC, PS ve AT gibi antikoagülan düzeyleri düşüktür.

3. Düşük plazminojen düzeyi ve doku plazminojen aktivitesi, yüksek PAI-1 ve alfa2-makroglobulin düzeyi nedeniyle fibrinolitik aktivite azalmıştır.

Bu nedenle tromboza eğilim vardır ve son iki durum trombin yapım azlığına göre biraz daha ön plandadır. Ancak bu sistemler yenidoğanda denge halindedir. Bu dengeyi bozan kalıtsal ve/veya edinsel protrombotik risk faktörlerinin varlığında yenidoğanda da tromboz gelişir (1,71).

2.3.2.12.1. Yenidoğanda Tromboz Yerleşimi

Yenidoğanda oluşan tromboembolik komplikasyonların yarısını venöz, diğer yarısını ise arteriyel sistemdeki olaylar oluşturur. Yenidoğanlarda vena kava inferior ve superior trombozları sıklıkla (%80) santral ven kateterizasyonu sonrası görülür. Venöz trombozların en sık görülen uzun dönem komplikasyonları ciltte belirgin kollateral dolaşım, şilotoraks, şiloperikardiyum ve hipertansiyondur (169).

RVT trombozların %20'sini oluşturur. Maternal diyabet, perinatal asfiksi, dehidratasyon, şok, polisitemi, konjenital kalp hastalığı ve sepsis varlığında RVT riski yüksektir. RVT'nin erkek cinsiyet ve prematürite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (170). Hematüri, proteinüri, trombositopeni, karında kitle ve/veya hipertansiyon ile kendini gösterir (171). Almanya Pediatrik Trombofili Çalışma Grubu'nun verilerine göre yenidoğanlarda RVT için en önemli protrombotik risk faktörleri FVL mutasyonu ve Lp (a) yükseklidir (102). RVT'da tedavi tartışmalıdır. Tek taraflı tromboz varlığında, üremi yoksa ve tromboz vena kava inferiora yayılım göstermiyorsa koruyucu tedavi denenir. Bununla birlikte, bilateral renal ven trombozu ve renal yetmezlik varsa trombolitik tedavi önerilmektedir (172).

Umbilikal ven kateterizasyonuna bağlı portal ven trombozu (PVT) oranının %1-43 arasında olduğu bildirilmektedir (173). Trombozların çoğunluğunun asemptomatik olduğu ve spontan iyileşme gösterdiği saptanmıştır (174). Umbilikal kateter ile ilişkili PVT'nin en önemli klinik sonucu yıllar sonra karaciğer hastalığı bulunmaksızın oluşan splenomegali, portal ven akımının tersine dönüşü, gastrik ve özefageal varisler ile karakterize portal hipertansiyondur (172). Tüm çocuklarda sinovenöz tromboz (SVT) sıklığı 0.67/100 000' dir (175). Yenidoğanların en fazla etkilenen yaş grubunda olduğu ve hastaların %43'ünü oluşturduğu bildirilmektedir (162,163). Yenidoğanda arteriyel tromboz sıklıkla kateter takılması sonrasında görülür. Tromboz, asemptomatik olabileceği gibi ekstremitte gangreni ile de sonuçlanabilir. Umbilikal arter kateterizasyonu sonrası gelişen trombozlar yenidoğanlardaki ağır semptomatik damar tıkanıklıklarının %1-5'ini oluşurmaktadır (177).

2.3.2.13. Diğer Akkiz Risk Faktörleri

- Yaygın damar içi pıhtılaşma,
- Hemolitik Üremik sendrom,
- İmmobilizasyon,
- Transplantasyondur.

2.4. Çocukluk Çağında Tromboz Tanısı

Tromboz tanısı öykü ve fizik muayene sonrasında laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile desteklenmelidir.

2.4.1. Trombozda İstenmesi Gereken Laboratuvar Tetkikleri

Trombozun varlığını doğrulamak, sonrasında ise tromboz etyolojisini belirlemek amacı ile çeşitli laboratuvar tetkikleri kullanılır (1,6,178).

2.4.1.1. Venöz Trombozda İstenecek Laboratuvar Tetkikleri

- ✓ Tam kan sayımı
- ✓ Protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), fibrinojen, D-dimer, fibrin yıkım ürünleri
- ✓ FV Leiden mutasyonu
- ✓ Protrombin G20210A mutasyonu

- ✓ AT düzeyi
- ✓ PC aktivitesi
- ✓ PS aktivitesi, serbest antijen düzeyi
- ✓ Açlık homosistein düzeyi
- ✓ Plazma Lp (a) düzeyi
- ✓ AFA, lupus antikoagülanı
- ✓ Plazma FVIII düzeyi, vWF Ag düzeyleri
- ✓ APC rezistansı
- ✓ Disfibrinojenemi
- ✓ Faktör IX, faktör XI aktivitesi (1,7)

2.4.1.2. Arteriyel Trombozda İstenecek Laboratuvar Tetkikleri

Venöz tromboz tetkiklerine ilave olarak;

- ✓ Sedimentasyon, C reaktif protein,
- ✓ Metabolik tarama (laktat, pirüvat, karnitin, idrar organik asit ve serum aminoasit paneli),
- ✓ Antinükleer antikor,
- ✓ Viral markerlar (suçiçeği, Ebstein-Barr virüs, parvovirüs),
- ✓ Lipid profili,
- ✓ Hemoglobin elektroforezi,
- ✓ Elektrokardiyografi istenebilir (1,7).

2.4.2. Çocukluk Çağı Trombozlarında Trombofili Taraması

Çocuklarda tromboz gelişmedikçe kanser, kateter varlığı gibi yüksek akkiz risk faktörü olsa bile rutin tarama önerilmemektedir. VTE sıklığının arttığı adolesan dönemde aile öyküsü olan olgularda tarama istenebilir (15). Çocukluk çağındaki trombozda hangi durumlarda trombofili araştırılacağı tam olarak netleşmemiştir. Bu konuda bazı kılavuzlar yayınlanmış olsa da tam bir uzlaşma yoktur (4). Manco Johnson ve ark. arteriyel ve venöz trombozlu tüm pediatrik hastaların tam panel değerlendirilmesini önermektedirler. Birden fazla edinsel risk faktörü bulunsa bile, tromboz atağı olan çocuklarda kalıtsal risk faktörlerinin bulunma olasılığının yüksek olduğunu belirtmektedir (7).

2.4.3. Çocukluk Çağı Trombozlarında Görüntüleme Yöntemleri

Öykü ve fizik muayene sonrasında tromboz düşünülen olgularda tanı koymak ya da mevcut tanıyı desteklemek amacı ile görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Trombozun yerine, hastanın kliniğine göre kullanılması planlanacak görüntüleme yöntemleri Tablo- 2'de özetlenmiştir (1).

Tablo- 2: Trombozda tanı için görüntüleme yöntemleri (1)

Venografi	Derin ven trombozunda istenebilir, subklaviyen ven trombozunda yararlıdır
Renkli doppler usg	Periferik/derin ven trombozlarında
Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi	Pulmoner emboli
BT, BT anjiyografi, MRG, MRG venografi	Pelvik/abdominal trombozlar, serebral sinovenöz tromboz
BT anjiyografi, MRG anjiyografi	Arteriyel tromboz
Ekokardiyografi	Kardiyak anormaller, intrakardiyak veya arteriyel trombozlar, katetere bağlı trombozlar, VCS trombozları

BT: Bilgisayarlı tomografi, **MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme, **VCS:** Vena kava superior

2.4.4. Testler İçin Doğru Zaman Nedir?

- Akut atak sırasında PC, PS ve AT düzeylerinin düşük bulunacağı,
- Enfeksiyonlar sırasında AFA'da geçici pozitiflik saptanabileceği,
- Enflamasyon sürecinde FVIII aktivitesi ile Lp (a) düzeylerinin artabileceği, serbest PS düzeylerinin azalabileceği,
- NS'li olgularda PC ve PS düzeylerinin düşeceği, lipoprotein (a) düzeylerinin artabileceği,
- Kompleks doğumsal kalp hastalıklarında (tek ventrikül gibi) PC, PS ve AT düzeylerinin düşebileceği,
- L-asparaginaz tedavisinin AT seviyelerini düşüreceği,
- Kronik karaciğer hastalıklarında PC, PS ve AT düzeylerinin düşeceği,
- Varfarin tedavisi alan hastalarda PC ve PS düzeylerinin düşeceği,

- Heparin tedavisi altındaki hastalarda ise AT düzeyleri düşeceği,
- Nutrisyonel bozukluklarda homosistein düzeylerinin artacağı,
- Hamilelik sırasında PS düzeyleri daha düşük bulunacağı,
- Yenidoğanda PC, PS, AT erişkin yaşa göre anlamlı düşük olacağı unutulmamalıdır.

D-dimer tromboz tanısında değerli bir laboratuvar tetkikidir ve normal saptanması halinde tromboz tanısına şüphe ile bakılabilir. Sepsis, infeksiyon, kanser durumlarında D-dimer düzeyinde yalancı yükseklik olabileceği unutulmamalıdır (1,4,166).

PC ve PS düzeyleri akut tromboembolide azalırken varfarin tedavisi alan hastalarda ölçülememektedir. Aynı zamanda AT düzeyi de akut tromboembolide ve heparin tedavisi alınan dönemde azalır (Tablo- 3). Bu nedenle, bu eksiklik durumları için testler trombotik olayı takiben antikoagülan tedavinin tamamlanmasından en az iki hafta sonra yapılmalıdır. Ancak AT, PC ve PS plazma düzeylerine başlangıçta bakılmış ve normal sınırlarda bulunmuşsa bu proteinlerin eksikliği ekarte edilir (1). Genetik testler ise örneğin gönderildiği zamandan ya da tedavilerden etkilenmemektedir.

Tablo- 3: Trombozun ve antikoagülan tedavinin trombofili testlerine etkisi (1)

Test edilecek durum	Akut tromboz	Heparin tedavisi	Varfarin tedavisi
Faktör V Leiden	Değişmez	Değişmez	Değişmez
Protrombin mutasyonu	Değişmez	Değişmez	Değişmez
Antitrombin eksikliği	Azalabilir	Azalır	Değişmez, nadiren artar
Protein C eksikliği	Azalabilir	Değişmez	Ölçülemez
Protein S eksikliği	Azalabilir	Değişmez	Ölçülemez
Lupus antikoagülan	Değişmez	Ölçülemez	Muhtemel yanlış pozitif
Antifosfolipid antikorlar	Değişmez	Değişmez	Değişmez
Faktör VIII aktivitesi	Akut faz reaktanı olduğundan inflamasyon varken test yapılmamalıdır.		

2.5. Çocukluk Çağında Tromboz Tedavisi

Çocukluk çağı tromboz tedavisi büyük oranda erişkin hastalarda yapılan çalışmalara dayanmakla birlikte zaman içinde Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Hemostaz, Tromboz ve Hemofili Alt Komitesi 2014 yılında çocukluk çağı trombozları için bir rehber oluşturulmuştur (7). Çocuklarda tromboembolik olayların tedavisini; destek tedavisi, antitrombotik tedavi, trombolitik tedavi ve trombektomi oluşturmaktadır.

2.5.1. Destek Tedavi

Mobilizasyon, fizik tedavi ve rehabilitasyon desteği, özellikle suçiçeği başta olmak üzere viral enfeksiyonlara yönelik aşılama, dehidratasyon ve ateş yüksekliğinden korunma, obezite ve komplikasyonların tedavisi başlıca destek tedavileridir. Adölesanlarda alt ekstremitte venöz trombozlarında varis çorabı gibi tedaviler önerilmektedir (5).

2.5.2. Antitrombotik Tedavi

Sıklıkla kullanılan antikoagülan ilaçlar klasik heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve varfarindir (7).

2.5.2.1. Klasik Heparin

Heparinin antikoagülan etkisi pıhtılaşmanın fizyolojik inhibitörü olan AT ile bağlanmasına dayanır. İnaktif durumda bulunan ve karaciğerde K vitaminine bağımlı olarak sentez edilen AT'ü aktif duruma getirir. AT; moleküllerin enzimatik aktif merkezinde reaktif serin rezidüsü bulunan, aktive edilmiş bütün enzimatik pıhtılaşma faktörlerini (trombin, Faktör XIIa, XIa, Xa, IXa ve kallikrein gibi) inhibe eder (179).

Küçük çocuklarda standart heparinin (anfraksiyone heparin, UFH) klirensi daha yüksektir. Heparin tedavisi öncesinde tam kan sayımı, PZ, aPTZ ve tromboz etyolojisine yönelik tetkikler için kan numunesi alınmalıdır. Heparin 10 kg altında 80 u/ml, 10 kg üstünde 40 u/ml konsantrasyonda hazırlanmalıdır. Heparin 75-100 u/kg (intravenöz 10 dakika) bolus yükleme dozu ile %90 hastada tedavinin 4-6.saatinde terapötik aPTZ değerlerine ulaşılır. İdame dozu yaşa bağlıdır;

-1 yaş ve altında 28 ü/kg/saat,

-1 yaş üstünde 20 ü/kg/saat,

-Daha büyük çocuklarda 18 ü/kg/saattir. Optimal profilaktik UFH'nin dozu ile ilgili çok az çalışma vardır, genellikle 10 u/kg/saat infüzyon dozu önerilir. Tedavinin 4. saatinde aPTZ bakılır, hedef değer 60-85 sn arasında olmalıdır. Terapötik düzey sağlanınca günlük kan sayımı, PZ, aPTZ kontrolleri yapılmalıdır. UFH'nin doz ayarlanmasında uygulanacak tedaviyi bekletme süresi ve doz değişikliği Tablo-4'de gösterilmiştir. aPTZ değeri yükselmiyorsa veya bir yaş altı aPTZ güvenilir olmadığından anti faktör 10-a (anti- FXa) düzeyi ile izlem yapılmalıdır ve istenen düzey 0,35-0,7 ü/ml olmalıdır (5).

Tablo- 4: Klasik heparin dozunun ayarlanması (180)

aPTZ	Doz değişikliği	aPTZ tekrarı (saniye)
<50	%20 arttır	4 saat sonra
50-59	%10 arttır	4 saat sonra
60-85	0	24 saat
86-95	%10 azalt	4 saat sonra
96-120	%10 azalt	4 saat sonra
>120	%15 azalt	4saat sonra

UFH'in venöz tromboembolizm için 3-5 gün kullanılıp, DMAH veya varfarine geçilmesi önerilir. Trombosit sayısı tedavi başlangıçına göre %50'den fazla düşüyorsa veya trombosit sayısı <100 000 mm³ ise heparinin tetiklediği trombositopeni (HİT) düşünülüp tedavi kesilmelidir. HİT gelişen çocuklarda alternatif olarak danaparoid, hirudin ve argatroban kullanılabilir.

Heparin tedavisi esnasında intramusküler enjeksiyon, arteriyel kan alımı ve asetil salisilik asit kullanımından kaçınılmalıdır. Cerrahi girişim veya lomber ponksiyon planlanıyorsa 6 saat önce heparin tedavisi kesilmeli ve aPTZ değerleri normal sınırlarda ise girişim yapılmalıdır.

Heparinin kullanımına bağılı kanamadan dolayı UFH'e devam edilmeyecekse, renal klirensi hızlı olduğu için infüzyonun sonlandırılması yeterlidir. Ancak etkinin hemen tersine çevrilmesi isteniyorsa protamin sülfat kullanılmalıdır ve dozu son 2 saatte alınan UFH miktarına göre ayarlanmalıdır (Tablo- 5)(180).

Tablo- 5: Heparin dozu ve geçen süreye göre protamin sülfat dozu (180)

Son heparin dozundan sonra geçen süre	Protamin dozu (mg/100 Ü heparin)
< 30 dakika	1
30-60 dakika	0,5-0,75
60-120 dakika	0,375-0,5
>120 dakika	0,25-0,375

2.5.2.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Ortalama molekül ağırlığı 5000 Dalton olup anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilir. Düşük molekül ağırlığından dolayı plazma proteinlerine ve hücrelere daha az bağlanırlar. Anfraksiyone heparin gibi faktör Xa' yı inaktive eder ve plazma proteinlerine daha az bağlandığı için daha düşük dozda daha belirgin etki gösterir. Buna karşılık heparin, trombin, antitrombinden oluşan kompleks oluşumu için yeterli sakkarit ünitesi içermediğinden DMAH'lerin trombin üzerine etkisi azdır (179).

Pediyatrik olgularda deneyimin artmasıyla birlikte kullanım alanı genişlemiştir. Başta enoksaparin olmak üzere daha az olarak reviparin, dalteparin ve tinzaparin ile ilgili çalışma sonuçları vardır. Son yıllarda fondaparinuksun 0,1 mg/kg dozunda (günde tek doz) çocuklarda da etkin olduğuna dair çalışmalar bildirilmiştir. Tablo- 6'da enoksaparin ve reviparin tedavi ve profilaksi dozları belirtilmiştir (180).

Tablo- 6: Enoksaparin ve Reviparin tedavi ve profilaksi dozları (181)

	Yaş/kg	Tedavi dozu	Profilaksi dozu	Süresi
Enoksaparin	< 2 ay	1,5 mg/kg/doz	0,75 mg/kg/doz	12 saatte bir
	>2 ay	1 mg/kg/doz	0,5 mg/kg/doz	12 saatte bir
Reviparin	< 5 kg	150 ü/kg/doz	50 ü/kg/doz	12 saatte bir
	> 5 kg	100 ü/kg/doz	30 ü/kg/doz	12 saatte bir

DMAH tedavisinin takibinde anti-FXa düzeyine göre doz ayarlanır ve düzeye göre yapılması gereken değişiklikler Tablo- 7’de belirtilmiştir (7,180).

Tablo- 7: Enoksaparin dozunun anti-FXa düzeyine göre ayarlanması (7,180)

Anti-faktör Xa düzeyi (ü/ml)	Sonraki dozu bekletme	Doz değişikliği	Anti-faktör Xa düzeyi tekrarı
<0,35	Hayır	%25 arttır	Bir sonraki dozdan 4 saatsonra
0,35-0,49	Hayır	%10 arttır	4 saat sonra
0,5-1,0	Hayır	0	Bir gün sonra/ haftada bir
1,1-1,5	Hayır	%20 azalt	Bir sonraki dozdan önce
1,6-2,0	3 saat	%30 azalt	Bir sonraki dozdan önce, takiben bir sonraki dozdan 4 saat sonra

Yenidoğan ve çocuklarda günde bir veya iki kez DMAH kullanımı önerilir. Subkutan uygulamadan sonra alınan anti-FXa aktivite düzeyinin 4-6. saatte 0,5-1 ü/ml veya 2-6. saatte 0,5-0,8 ü/ml arasında olması hedeflenir. Tedavi dozu alırken düzey 0,5-1,0 ü/ml, profilaksi dozu alırken 0,1-0,3 ü/ml arasında yenidoğanda ise 0,5-1,0 ü/ml arasında olması önerilir.

DMAH avantajı subkutan/intravenöz uygulanabilir olması ve sürekli damar yolu gerekmemesidir. Diyetten etkilenmez. Komplikasyonlar daha az ve monitorizasyonu kolaydır. Yarılanma ömrü uzundur (yaklaşık 6 saat) ve plazma proteinlerine minimal düzeyde bağlanır. DMAH'nin antikoagülan

etkinliğinin sonlandırılması gerektiğinde ilacın kesilmesi genellikle yeterlidir, ancak daha hızlı bir etki isteniyorsa tedavinin 3-4 saati içinde uygulanan protamin sülfat tedavisi etkilidir. DMAH'nin her 100 ünite veya 1 mg'ye karşılık 1 mg protamin verilecek şekilde doz ayarlaması yapılabilir. Protamin sülfat ile anti-FXa aktivitesinde sadece kısmi nötralizasyon sağlanır. Böbrek yetmezliği olan olgularda, özellikle kreatinin klirensi <30 ml/dk'nın altında olduğu durumlarda kullanılmamalıdır. Kullanılması gerekiyorsa %50 dozlarda uygulanmalıdır.

DMAH tedavisi sırasında intramusküler enjeksiyon, lomber ponksiyon, intratekal tedavi ve arteriyel kan örneği alma gibi işlemler yapılmamalıdır. Ancak lomber ponksiyon veya epidural uygulama yapma zorunluluğu varsa, girişim öncesindeki DMAH dozu yapılmamalı, uygulama öncesi anti-faktör Xa düzeyine bakılmalı, kanama açısından yakın izlenmelidir. Cerrahi girişim gereken olgularda en az 12 saat önce ilaç kesilmiş olmalıdır (5).

2.5.2.3. Oral Antikoagülan Tedavi (Varfarin)

K vitamini antagonistleri arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç "sodyum varfarin" dir. Karaciğerde yapılan K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri olan protrombin (faktör II), faktör VII, faktör IX ve faktör X sentezinin son (karboksillenme) basamağını inhibe ederek etki gösterirler. Ayrıca bu faktörlerin sentez edilen miktarlarında da terapötik dozlarda %30-50 oranında azalma yaparlar (179).

Yenidoğanda kullanımı önerilmez. Varfarin tedavisi öncesinde tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, PZ, INR ve aPTZ tetkik edilmelidir. Yükleme dozu 0,2 mg/kg'dır ve tedavinin 2-4. günündeki INR sonucuna göre doz ayarlaması Tablo- 8 ve 9 da gösterilmiştir. Hedeflenen INR düzeyi; 2-3, mekanik kalp kapakçığı olanlarda 2,5-3,5, PC eksikliğinde 3-4,5'tur. Vitamin K bağımlı faktörlerin yarı ömrü 6-72 saat olduğu için varfarin etkisi 2-3. gün de başlar. Bu nedenle 3 gün UFH ya da DMAH kullanıldıktan sonra tek başına kullanılmalıdır (1).

Tablo- 8: Varfarin tedavisinin 2-4. gündeki INR göre doz ayarlaması (180)

INR	Varfarin doz değişikliği
1,1-1,3	Başlangıç yükleme dozunu tekrarla
1,4-1,9	Başlangıç yükleme dozunun %50'si
2.0-3,0	Başlangıç yükleme dozunun %50'si
3.1-3,5	Başlangıç yükleme dozunun %25'i verilir.
>3,5	INR<3,5 olana dek tedavi kesilir; istenen düzeye indiğinde bir önceki dozun %50'si ile tedavi tekrar başlanır

Tablo- 9: Varfarinin 4. günden sonra INR sonucuna idamesi (180)

INR	Varfarin doz değişikliği
1,1-1,3	Dozu %20 arttır
1,5-1,9	Dozu %10 arttır
2,0-3,0	Doz değişikliği yapma
3,1-3,5	Dozu %10 azalt
>3,5	INR <3,5 olana dek tedavi kesilir; istenen düzeye indiğinde bir önceki doz %20 azaltılarak tedavi başlanır

Varfarin kullanımının sınırlaması metabolizmasının diyetteki vitamin K içeriğinden ve metabolizmasını sağlayan enzimlerin diğer ilaçlarla etkileşimidir. Sitokrom P450 ve vitamin K epoksid redüktaz enzimini etkileyen ilaçlar varfarinin etkinliğini ya azaltmakta ya da arttırmaktadır.

Varfarinin kanama yan etkisi fazla olup INR'de her 0,5'lik artış majör kanama riskini 1,4 kat arttırmaktadır. Deri nekrozları, alopesi, gastrointestinal sistem komplikasyonları, trakeal kalsifikasyon, osteoporoz, teratojenik etkiler diğer yan etkileridir (5).

2.5.2.4. Antitrombosit İlaçlar ve Trombin İnhibitörleri

Aspirin TxA2 oluşumunu azaltan prostaglandin inhibitörüdür. Dipiridamol ise fosfodiesteraz enzimi inhibe eder. Böylece siklik AMP düzeyi yükselir ve platelet agregasyonunu inhibe eder. Trombositlerde siklik AMP düzeyinin artması antigregan etkiyi ortaya çıkarır (179).

Asetilsalisilik asit (ASA) 1-5 mg/kg/gün dozunda, dipiridamol 2-5 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Venöz tromboemboli tedavi ve profilaksisinde ASA'ın yeri yoktur. Kalp hastalıkları, arteriyel serebrovasküler olaylar, Kawasaki hastalığında kullanılmaktadır. Ayrıca klopidogrel (0,2 mg/kg tek doz) kullanılabilir. Lepirudin, bivaluridin, dabitagran ve argotroban çocuklarda kullanılmış direk trombin inhibitörleri olmakla birlikte rutin kullanım için yeterli veri henüz yoktur (7,180).

2.5.3. Trombolitik Tedavi

Organ veya ekstremitenin canlılığını tehdit eden trombozlarda, yaygın pulmoner embolide, arter oklüzyonlarında ve akut yaygın DVT'de önerilmektedir. Doku plazminojen aktivatörü (t-PA), streptokinaz ve ürokinaz trombolitik olarak kullanılmaktadır. Çocuklarda seçilecek ajan tPA'dır. Çünkü streptokinaz alerjik reaksiyonlara neden olur. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ürokinaz kullanımına ait uyarılar mevcut olup tPA'nın ürokinaza göre pıhtı eritmek için in vitro etkinliği fazla ve fibrin spesifitesi yüksektir.

Trombolitik ajanlar için terapötik aralık belirlenmemiş olup tek ve en faydalı test fibrinojen seviyesidir (100 mg/dl alt sınırdır). Fibrin yıkım ürünleri veya D-dimer düzeyi fibrinolitik etkinliği saptamaya yardımcı olur. Trombolitik tedavi sırasında trombosit sayısı $100 \times 10^9/\text{mm}^3$ üzerinde tutulması önerilmektedir (180). Heparin tedavisi başlanacaksa bolus doz yapılmadan başlanmalı ve izlemde fibrinojen düzeyi 100 mg/dl üzerinde tutulacak şekilde doz ayarlanmalıdır. Hasta yoğun bakıma alınmalı, eritrosit süspansiyonu, antifibrinolitik ve fibrinojen içeren preparatlar hazır bulundurulmalıdır. Dozu 0,5 mg/kg/saat olup 6 saatlik infüzyon şeklinde uygulanır (1,7).

Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları; gastrointestinal kanama, yakın zamanda geçirilmiş kanama, son 10 gün içinde major cerrahi, trombositopeni, MSS lezyonu (geçirilmiş serebrovasküler olay, kafa travması, son üç hafta içinde beyin ameliyatı, beyin tümörleri) ve trombositopenidir (5).

2.5.4. Trombektomi

Çocuklarda spesifik kılavuzlar yoktur. Ancak tromboemboli tekrarlama oranı ve uzun dönemde vasküler hasar riskinin yüksek olduğu yönündedir. Trombektomi endikasyonları;

- Wilms tümörlü olguda vena kava inferiorda tromboz,
- Konjenital kalp hastalığında BT şant sırasında gelişen tromboz,
- Hayatı tehdit eden intrakardiyak tromboz, prostatik kapak trombozları,
- Septik tromboz,
- Yenidoğanda katetere bağlı arteriyel tromboz,
- Organ kaybına neden olabilecek akut trombüstür (7).

2.6. Venöz Tromboz Devamlılığı veya Tekrarı için Risk Faktörleri

Venöz trombozlarda hasta ve trombüs özellikleri izlem ve tedavi süresi açısından önemlidir.

A. Hasta özellikleri

- ✓ Düşük risk;
 - Tetikleyici etkenin düzelmesi/ortadan kalkması
 - Kateter varlığı
 - Altta yatan medikal durumun geçici olması, tromboza yatkınlık yapan NS, SLE gibi bir hastalık olmaması.
- ✓ Standart risk;
 - Faktör VIII düzeyinin 150 U/dl veya altında olması
 - D-dimer düzeyinin 500 ng/ml veya altında olması
 - Trombofili için risk faktörü sayısının 3'ün altında olması
 - İnflamasyon, hormonal tedavi, genetik trombofili varlığı gibi altta yatan protrombotik risk faktörü olanlar.
- ✓ Yüksek risk;
 - F VIII düzeyinin 150 ü/dl veya üstünde olması
 - D-dimer düzeyinin 500 ng/ml veya üstünde olması
 - Dirençli AFA varlığı
 - Trombofili için risk faktörü sayısının en az 3 olması, kombine genetik risk faktörlerinin bulunması.

B. Tromboz özellikleri

- ✓ Düşük risk;
 - Altı hafta içinde trombozun kaybolması
- ✓ Standart risk;
 - Atriyal tromboz
 - Tıkayıcı olmayan DVT
- ✓ Yüksek risk;
 - Dirençli vena kava trombozu varlığı
 - Tam tıkayıcı pıhtı, pıhtı dirençliliği
 - Tanıda veya sonraki 3-6 ay antikoagülan tedavi süresince, faktör VIII ve D-dimer yüksekliğidir (1).

Antikoagülan tedavi idame süresinin belirlenmesinde Münster protokolü yardımcı olabilir. Risk faktörlerine göre puanlamada pozitif aile öyküsü, spontan DVT, tek kalıtsal trombofili, kombine kalıtsal trombofili ve AFAS kullanılmaktadır. Düşük risk ≤ 2 puan, orta risk 3-5 puan ve yüksek risk ≥ 6 puan olarak belirlenmiştir. Antikoagülan tedavi risk faktörlerine göre profilaktik tedavi süresi; düşük riskte >3 ay, orta riskte 6-12 ay, yüksek riskte en az 12 ay olarak önerilmiştir (Tablo-10) (181).

Tablo- 10: Antikoagülan tedavide idame süresi (Münster protokolü) (181)

Risk	Puan
Pozitif aile öyküsü	1
Spontan DVT	2
Tek kalıtsal trombofili	1
Kombine kalıtsal trombofili/antifosfolipid sendromu	2
Baldır/bacak/pelvis veya pulmoner emboli/serebral VT	0 /1/ 2 /3
Venöz açıklık: tam /parsiyel /yok	0 /1 /2
Risk Grubu	Tedavi Süresi
Düşük risk (puan ≤ 2)	3 ay
Orta risk (puan 3-5)	6-12 ay
Yüksek risk (puan ≥ 6)	> 12 ay ve ömür boyu

2.7. Spesifik Klinik Durumlarda Tedavi Önerileri

- İlk VTE atağı olan çocuklarda (kateter ilişkili veya ilişkisiz) UFH veya DMAH ile tedavi önerilmektedir. Başlangıç tedavisi en az 5 gün olmalıdır ve tedavinin devamında da UFH veya DMAH kullanılmalıdır (180).
 - İdiyopatik VTE'de antikoagülan tedavi 6-12 ay boyunca ve sekonder VTE'de ise risk faktörü ortadan kaldırılabiliriyse antikoagülan tedavi 3 ay boyunca önerilir (180).
 - Tekrarlayan idiyopatik VTE'si olan çocuklarda süresiz vitamin K antagonistleri ve rekürren sekonder VTE'si olan ve tromboz için reversibl risk faktörü olan çocuklarda, tetikleyici faktör yok olana kadar minimum 3 ay olmak üzere antikoagülan tedavi önerilir (180).
 - Santral venöz kateteri ve VTE'si olan çocuklarda kateter gerekli değil veya fonksiyonel değilse kateterin çıkarılması önerilir. Kateter çıkarılmadan önce 3-5 gün süreyle antikoagülan tedavi önerilmektedir. Kateterin kalması gerekiyorsa hastaya antikoagülan tedavi verilmelidir (180).
 - SVK'e bağlı VTE'si olan ve kateterin çıkarılmadığı çocuklarda 3 aylık başlangıç tedavisi sonrasında, kateter çıkarılana kadar profilaktik dozda vitamin K antagonistleri (INR:1,5-1,9) veya DMAH verilmelidir. Profilaktik tedavi alırken rekürren trombüs meydana geldiğinde, VTE sonrası en az 3 ay devam edecek şekilde, kateter çıkana kadar terapötik dozda devam edilmelidir (180).
 - Çocuklarda serebral sinovenöz trombüsde intrakraniyal kanama yoksa başlangıçta UFH ya da DMAH ile antikoagülan tedavi ve sonrasında DMAH veya vitamin K antagonistleri ile en az 3 ay süreyle tedavi önerilir. Üç aylık tedaviden sonra serebral SVT'de oklüzyonu ya da devam eden semptomları olan hastalarda 3 ay daha antikoagülan tedavi önerilir (1).
 - Çocukluk çağı arteriyel iskemik inmede (Aİİ) antitrombosit, antikoagülan ve diğer tedaviler, altta yatan risk faktörleri ve arteriyel tromboz mekanizmaları temel alınarak uygulanır. Asetilsalisilik asit tedavisi başarısız olduğunda ya da tolere edilemediğinde klopidogrel sıklıkla kullanılır. t-PA kullanımının etkisi ve güvenliği ile ilgili kısıtlı veri bulunmaktadır. Literatürde bu tedavi ile ilişkili sonuçlar genellikle izole olgu sunumlarını içermektedir (1).

- Moya moya hastalığı çocukluk çağı serebral vaskülopatileri arasında en ağır olanı olup internal karotis arterin terminal ucunda, ağır stenoz veya oklüzyona bazal kollateral damarların eşlik ettiği, progressif, bilateral intrakraniyal serebral arteriyopati ile birlikte olan bir hastalıktır. Moya moya hastalığına sekonder olarak gelişen Aİİ'si olan çocuklarda başlangıç tedavisinde aspirin önerilir (7).

2.8. Hayat Boyu Antikoagülan Tedavi Gerektiren Durumlar

Hayat boyu antikoagülan tedavi gerektiren durumlar aşağıda belirtilmiştir;

- ❖ Trombotik risk faktörü 1 veya 2 olan küçük çocuklar
- ✓ Tekrarlayan tromboza sahipse
- ✓ Ailede tekrarlayan venöz tromboz öyküsü varsa
- ✓ On iki aylık antikoagülan tedavi sonrası persistan D-dimer yüksekliği varsa
- ❖ Antifosfolipid sendromu olanlarda tedavi kesildiğinde tekrarlama olursa (tekrarlama riski çok yüksektir) hayat boyu antikoagülan tedavi gerekir. Venöz tromboz tanısında Doppler ultrasonografi en çok kullanılan yöntemdir. Kontrastlı BT üst ekstremiteler, abdominal, pelvik, kardiyak ve vena kava trombozu tanısında kullanılmaktadır. Teknik zorluktan dolayı kateter venografi sıklıkla kullanılmaz. D-dimer ve faktör VIII düzeyleri tedavi izlemi için kullanışlıdır (1).

GEREÇ ve YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde 2005-2015 yılları arasında çeşitli yakınmalarla yatan 37 059 hastadan tetkik ve muayene sonucunda tromboz saptanan 150 olgunun dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait verilere ulaşabilmek için elektronik dosya kayıtları tarandı ve aşağıdaki özellikler;

1. Tanı yaşı (ay olarak),
2. Cinsiyeti,
3. Başvuru yakınması,
4. Aile öyküsü,
5. Trombozun yeri,
6. Tromboza yatkınlık oluşturan kazanılmış ve konjenital faktörler,
7. Tromboz tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri,
8. Primer tedavi ve süresi,
9. Profilaksi alan hastalar için profilaksi seçeneği ve süresi,
10. Tedavi ve tromboza bağlı oluşan komplikasyonlar,
11. Tekrar tromboz gelişip gelişmediği incelendi.

Verilerin toplanması için trombozlu hasta çalışma formu (EK-4) hazırlandı ve dosya kayıtları incelenerek veriler kaydedildi. Tromboza neden olan kalıtsal risk faktörleri (FVL mutasyonu, MTHFR mutasyonu, PT gen mutasyonu, PAI mutasyonu, PC ve PS eksikliği, AT eksikliği, disfibrinojenemi vs.) ve kazanılmış risk faktörleri (santral venöz kateter varlığı, sistemik enfeksiyonlar, sepsis, kanser, dehidratasyon, NS vs.) yönünden incelendi. Ayrıca 2000-2005 yılları arasında yapılan benzer çalışmamızla beraber değerlendirilerek risk faktörlerinde değişiklik olup olmadığı araştırıldı.

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 11.08.2015 tarih ve 2015-15/14 sayılı başvuru onayı alındıktan sonra başlatıldı.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmamızda betimleyici istatistikler sürekli değişkenler için medyan (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde olarak verilmiştir. Analizler IBM SPSS v.20 programında yapılmıştır. İstatistikler için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalından destek alınmıştır.



BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde 2005-2015 yılları arasında çeşitli nedenlerle yatan 37 059 hastadan 150 trombozlu olgu değerlendirildi. Hastaneye yatan hastalar arasında tromboz sıklığı 40/10 000 olup hastaların %60'ı (n:90) erkek, %40'ı (n:60) kız cinsiyetteydi. Sıfır ay olarak belirtilen 13 (%8,6) hasta yenidoğan dönemindeydi ve ortalama yaş grubuna dahil edilmedi. Hastaların ortalama yaşı 83 ay (0-338 ay) idi. Yenidoğan hastaların demografik özellikleri Tablo-11'de belirtilmiştir.

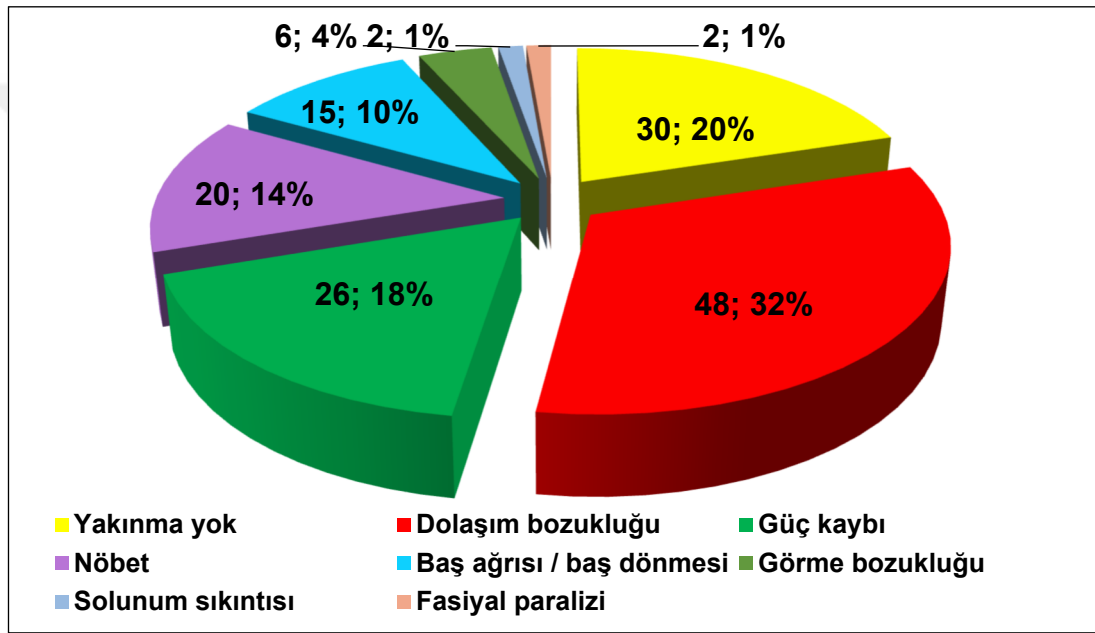
Tablo- 11: Yenidoğan dönemindeki hastaların demografik verileri

	Yakınma	Tromboz yeri	Kazanılmış risk faktörü	Genetik risk faktörü	Primer tedavi	Profilaksi
1	Nöbet	Kranial	Yok	Yok	Yok	Yok
2	Dolaşım bozukluğu	Alt ekst	Yok	PAI Htz	DMAH	DMAH
3	Yok	Kardiyak	Kateter,sepsis	Yok	DMAH	Yok
4	Dolaşım bozukluğu	Üst ekst	Yok	PAI Hmz	Standart heparin	Yok
5	Dolaşım bozukluğu	Üst ekst	Kateter,sepsis	Bakılamadı	DMAH	Yok
6	Dolaşım bozukluğu	Alt ekst	Kateter,sepsis	PAI Htz	Yok	Yok
7	Dolaşım bozukluğu	Alt ekst	Kateter,sepsis opere KKH	FVLHtz MTHFR Hmz	DMAH	ASA
8	Yok	Kardiyak	Kateter, KKH	Bakılamadı	DMAH	Yok
9	Dolaşım bozukluğu	Alt ekstr	Kateter,sepsis	PAI Htz	DMAH	Yok
10	Yok	Kardiyak	Kateter,sepsis	MTHFR Hmz PAI Htz	DMAH, Trombektomi	DMAH
11	Dolaşım bozukluğu	Alt ekst	KKH	MTHFR Hmz PAI Htz	DMAH	DMAH
12	Dolaşım bozukluğu	Alt ekst	Yok	Yok	Standart heparin, DMAH	DMAH
13	Yok	Portal ven	Kateter, sepsis	MTHFR Hmz PAI Htz	DMAH	Yok

ASA: Asetil salisilik asit, **DMAH:** Düşük molekül ağırlıklı heparin, **Ekst:** Ekstremit, **FVL:** Faktör V leiden, **Hmz:** Homozigot, **Htz:** Heterozigot, **KKH:** Konjenital kalp hastalığı, **MTHFR:** Metilentetrahidrofolat redüktaz, **PAI:** Plazminojen aktivatör inhibitörü

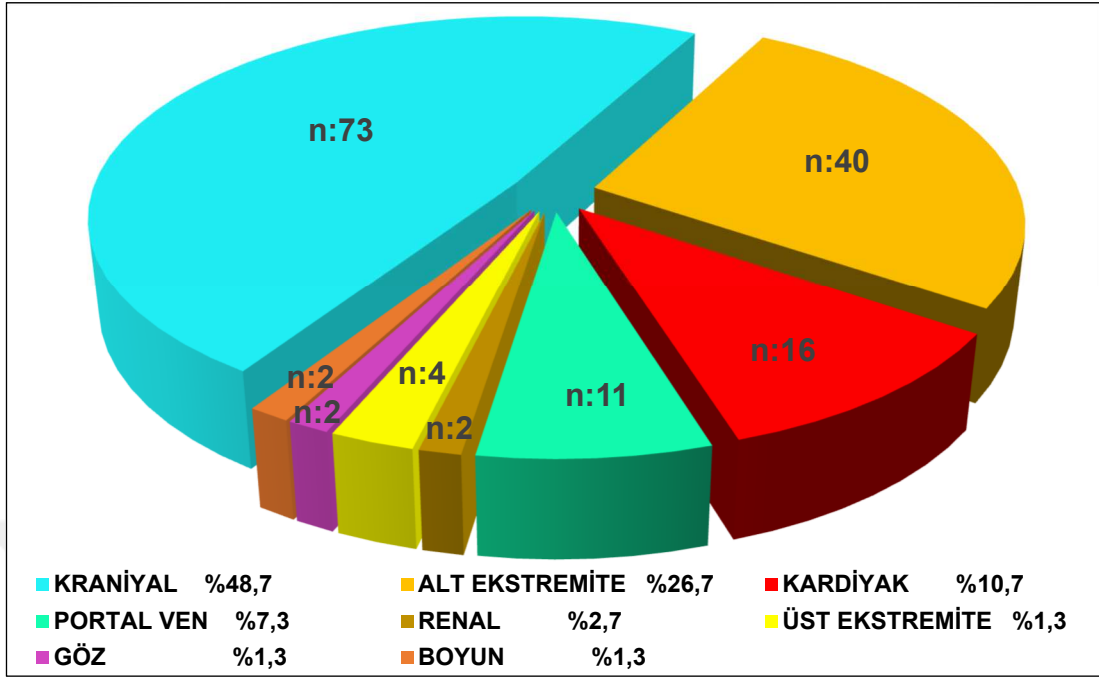
Hastaların %89'unda (n:133) aile öyküsü yok iken %11'inde (n:17) aile öyküsü mevcuttu.

Olguların başvuru yakınmaları en sık dolaşım bozukluğu olup %32 (n:48) idi. Yakınması olmayan hasta sayısı 30 (%20) olup rutin EKO kontrolünde veya farklı nedenlerle yapılan görüntüleme sonuçlarında saptanan olgulardı. Hastaların %18'i (n:26) ekstremitelerde güç kaybı, %14'ü (n:20) ise nöbet nedeni ile başvurmuştu. Diğer başvuru yakınmaları Şekil-12'de gösterilmiştir.



Şekil- 12: Başvuru yakınmaları

Trombozlu hastalarda saptanan tromboz yeri öncelikle arter ve ven olarak gruplandırıldı. Olgularda ven kaynaklı tromboz %88,7 (n:133) iken arteriyel kaynaklı tromboz %11,3 (n:17) olarak saptandı. Tromboz lokalizasyonu açısından incelendiğinde en sık kraniyal bölgede %48,7 (n:73) olarak saptandı. Diğer lokalizasyonlar sırasıyla; alt ekstremitede %26,7, kardiyak %10,7, portal ven %7,3 idi. Tromboz lokalizasyonları Şekil-13'de gösterilmiştir.



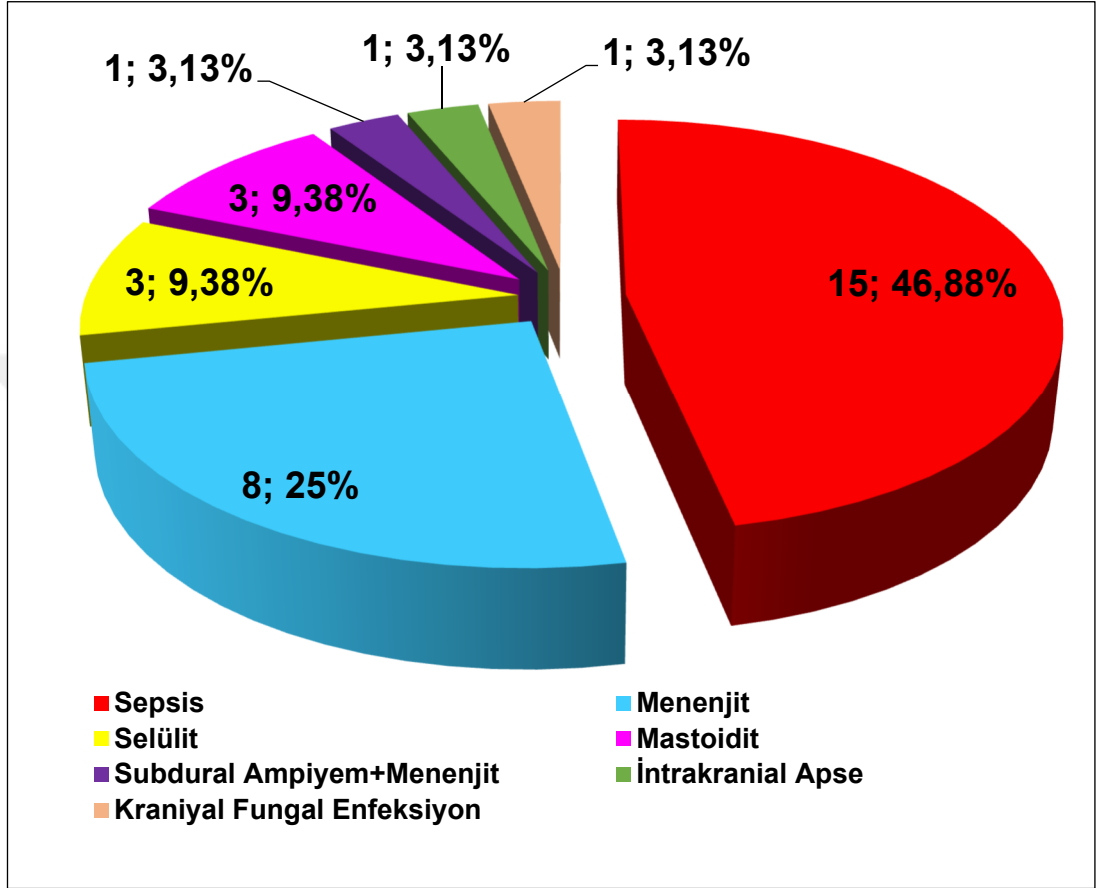
Şekil- 13: Tromboz lokalizasyonu

Tromboz tanılı 150 olgunun %56,7'inde (n:85) kazanılmış risk faktörü varken %43,3'inde (n:65) yoktu. Bu olgularda enfeksiyon %37,6 (n:32) oranında ilk sırada yer almaktaydı (Tablo- 12).

Tablo- 12: Kazanılmış risk faktörlerin değerlendirilmesi

Kazanılmış risk faktörü	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Enfeksiyon	32	37,6
Kateter	29	34,1
Konjenital kalp has.	28	32,9
Malignite	9	10,5
Renal hastalık	5	5,9
Operasyon	5	5,9
Talasemi major	3	3,5
İmmobilite	3	3,5
Antifosfolipid antikor sendromu	3	3,5
Travma	2	2,4
Moya moya hastalığı	1	1,2

Enfeksiyonu olan olgular değerlendirildiğinde ise sepsis %46,8 (n:15) oranında ilk sıradaydı. Sonrasında menenjit %25, mastoidit %9,38, subdural ampiyem ve menejit %3 saptandı diğer enfeksiyon odakları şekil-14'de verilmiştir.



Şekil- 14: Enfeksiyonu olan olguların değerlendirilmesi

Hastaların 29'unda (%19,3) tanı anında kateter mevcuttu. Hastaların 13'ünde femoral kateter, 11'inde ise umbilikal kateter bulunmaktaydı. Kateteri olan hastaları diğer özellikleri Tablo-13'de gösterilmiştir.

Tromboz vakalarına eşlik eden konjenital kalp hastalıklarının değerlendirildiğinde 150 hastanın 28'inde (%18,6) konjenital kalp hastalığı görülmekteydi. Bunlar arasında en sık görülen %35,7 oranında (n:10) VSD olup diğer KKH olan hastaların özellikleri Tablo-14'te gösterilmiştir.

Tablo- 13: Kateteri olan olguların değerlendirilmesi

	Yaş (ay)	Kateter	Tromboz yeri	Kazanılmış risk faktörü	Genetik risk faktörü
1	12	Femoral	Alt ekst	KKH	MTHFR Hmz, PAI Hmz
2	168	Femoral	Alt ekst	Operasyon, immobilité	FVL Htz
3	3	Femora	Alt ekst	Operasyon, KKH	PAI Htz
4	47	Femoral	Alt ekst	İntrakraniyal apse	Yok
5	11	Femoral	Alt ekst	KKH, operasyon	FVL Htz, PAI Hmz
6	29	Femoral	Alt ekst	Stevens Johnson sendromu	PAI Hmz
7	117	Femoral	Kardiyak	DKMP, sepsis	Bakılmadı
8	1	Femoral	Alt ekst	KKH	PAI Hmz
9	13	Femoral	Alt ekst	ALL	MTHFR Htz, PAI Hmz
10	23	Femoral	Kraniyal	Menenjit	MTHFR Hmz, PAI Htz
11	31	Femoral	Alt ekst	ALL	FVL Htz, PAI Htz
12	207	Femoral	Alt ekst	Travma	FVL Hmz, MTHFR Hmz
13	5	Femoral	Kraniyal	AK, DKMP	MTHFR Hmz, PAI Hmz
14	0	Umblikal	Alt ekst	Yok	PAI Htz
15	0	Umblikal	Portal ven	Sepsis	MTHFR Hmz, PAI Htz
16	1	Umblikal	Renal arter	Sepsis	FVL Htz
17	0	Umblikal	Üst ekst	Sepsis	Bakılmadı
18	0	Umblikal	Alt ekst	Sepsis	PAI Htz
19	0	Umblikal	Portal ven	Sepsis	PAI Htz
20	0	Umblikal	Alt ekst	Operasyon, KKH	FVL Htz, MTHFR Hmz
21	0	Umblikal	Kraniyal	Sepsis	Bakılmadı
22	0	Umblikal	Kardiyak	KKH	Bakılmadı
23	1	Umblikal	Alt ekst	Yok	PAI Htz
24	0	Umblikal	Kardiyak	Sepsis	MTHFR Hmz, PAI Htz
25	60	Hemodiyaliz	Üst ekst	KBY	FVL Htz
26	24	Port	Kardiyak	ALL	Bakılmadı
27	187	Port	Juguler ven	KBY, selülit	MTHFR Hmz, PAI Hmz
28	75	Port	Kraniyal	ALL	Bakılmadı
29	179	Subklaviyan	Kraniyal	KBY, DKMP	PAI Htz

AK: Aort koarktasyonu, **ALL:** Akut lenfositler lösemi, **DKMP:** Dilate kardiyomiyopati, **Ekst:** Ekstremité, **FVL:** Faktör V leiden, **Hmz:** Homozigot, **Htz:** Heterozigot **KKH:** Konjenital kalp hastalığı, **KBY:** Kronik böbrek yetmezliği, **MTHFR:** Metiltetrahidrofolat redüktaz, **PAI:** Plazminojen aktivatör inhibitör

Tablo- 14: Konjenital kalp hastalıklı olguların demografik verileri

	Yaş (ay)	Tanı	Tromboz yeri	Kazanılmış risk faktörü	Genetik risk faktörü	Primer tedavi	Profilaksi
1	12	VSD	Kardiyak	Yok	PAI Htz	DMAH	ASA
2	12	AK	Alt Ekst	Kateter	MTHFR Hmz, PAI Hmz	DMAH	Yok
3	16	VSD	Kardiyak	Yok	Yok	r-tPA	Yok
4	11	ASD	Kardiyak	Sepsis	Bakılamadı	r-tPA	Yok
5	110	VSD	Kardiyak	Yok	PAI Htz	DMAH	Yok
6	3	TAPVD	Alt Ekst	Operasyon	PAI Htz	DMAH	DMAH
7	126	FT	Kardiyak	Yok	Bakılamadı	r-tPA	Yok
8	5	DKMP, AK	Kranial	Yok	MTHFR Hmz	DMAH	Yok
9	24	AS	Alt Ekst	Operasyon	FVL Htz, PAI Htz	DMAH	DMAH
10	1	PDA, Septal hipertrofi	Kranial	Yok	MTHFR Htz, PAI Hmz	Yok	Yok
11	250	VSD	Alt Ekst	Yok	FVL Htz	DMAH	Yok
12	203	ASD	Kardiyak	Yok	PAI Htz, Lip (a) yüksek	DMAH	ASA
13	166	FT	Kardiyak	Yok	Bakılamadı	r-tPA	Yok
14	7	VSD	Kardiyak	Yok	PAI Hmz	DMAH	DMAH
15	67	VSD	Kardiyak	Yok	Bakılamadı	DMAH	Yok
16	203	VSD	Kranial	Yok	PAI Htz	Yok	Yok
17	11	VSD, ÇÇSV	Alt Ekst	Operasyon	MTHFR Hmz, PT Hmz	Trombektomi, DMAH	Varfarin
18	205	HKMP	Kranial	Yok	FVL Htz, PAI Hmz	DMAH	ASA, Varfarin
19	22	FT	Alt Ekst	Operasyon	PAI Hmz	DMAH	Yok
20	0	PA	Alt Ekst	Operasyon	FVL Htz, MTHFR Hmz	DMAH	ASA
21	179	DKMP	Kranial	Yok	PAI Htz	DMAH	Yok
22	0	PS	Kardiyak	Kateter	Bakılamadı	DMAH	Yok
23	1	SVH	Alt Ekst	Kateter, Sepsis	PAI Hmz	DMAH	Yok
24	32	ASD	Kranial	Yok	MTHFR Hmz, PAI Htz	DMAH	Yok
25	0	VSD	Alt Ekst	Yok	PAI Htz	DMAH	Yok
26	28	FT	Alt Ekst	Yok	Yok	DMAH	Yok
27	4	VSD	Kranial	Yok	Lip (a) yüksek	DMAH	Yok
28	117	DKMP	Kardiyak	Yok	Bakılamadı	DMAH	Varfarin

AK: Aort koarktasyonu, **ASA:** Asetil salisilik asit, **ASD:** Atriyal septal defekt. **ÇÇSV:**Çift çıkışlı sağ ventrikül, **DKMP:** Dilate kardiyomyopati **DMAH:** Düşük molekül ağırlıklı heparin, **Ekst:** Ekstremiteler, **FT:** Fallot tetralojisi, **FVL:** Faktör V leiden, **HKMP:**Hipertrofik kardiyomyopati, **Hmz:** Homozigot, **Htz:**Heterozigot, **Lip (a):** Lipoprotein a, **MTHFR:** Metiltetrahidrofolat redüktaz, **PAI:** Plazminojen aktivatör inhibitörü, **PT:**Protrombin, **PDA:** Patent duktus arteriyozus, **r-tPA:** Rekombinant doku plazminojen aktivatörü, **SVH:** Sol ventrikül hipoplazisi, **VSD:** Ventriküler septal defekt

Kanserli olgular değerlendirildiğinde tromboz 9 olguda saptandı. Bu olgular; ALL (n:7), osteosarkom (n:1), ve karsinoid tümör (n:1) tanılı idi. Kanser tanılı hastaların üçünde santral kateter ve birinde de kraniyal fungal enfeksiyon vardı. Bu olguların özellikleri Tablo-15'de gösterilmiştir.

Tablo- 15: Kanserli olguların değerlendirilmesi

	Kanser türü	Tromboz yeri	Kazanılmış faktör	Genetik mutasyon	Tekrar varlığı
1	ALL	Kraniyal	Port kateteri	MTHFR heterozigot PAI-1 heterozigot	Yok
2	ALL	Kardiyak	Yok	Çalışılmadı	Yok
3	ALL	Üst Ekstremitte	Yok	FVL heterozigot MTHFR heterozigot PAI-1 heterozigot	Yok
4	ALL	Alt Ekstremitte	Yok	FVL heterozigot MTHFR heterozigot	Yok
5	ALL	Kraniyal	Port kateteri	PAI-1 heterozigot	Yok
6	ALL	Alt ekstremitte	Femoral kateter	Çalışılmadı	Yok
7	ALL	Kraniyal	Kraniyal fungal enfeksiyon	MTHFR heterozigot PAI-1 homozigot	Yok
8	Osteosarkom	Alt ekstremitte	Yok	MTHFR heterozigot PAI-1 heterozigot	Yok
9	Karsinoid tümör	Kraniyal	Yok	MTHFR homozigot	Yok

ALL: Akut lenfositler lösemi, **FVL:** Faktör V Leiden, **MTHFR:** Metiltetrahidrofolat redüktaz, **PAI:** Plazminojen aktivatör inhibitörü

Tromboz etyopatogenezinde renal hastalıklı olgular değerlendirildiğinde; 2 hasta da kraniyal tromboz olup diğerlerinde ekstremiteler ve boyun venlerinde trombüs vardı. İki olguda tromboz tekrarı görüldü. Genel özellikleri Tablo-16'da belirtilmiştir.

Tablo- 16: Renal hastalıklı olgular

	Tromboz yeri	Akkiz nedenler	Genetik mutasyon	Tekrar
1	Üst ekstremitte	Arteryovenöz fistül operasyonu, kateter	FVL heterozigot	Var
2	Alt ekstremitte	Parapleji, selülit	MTHFR homozigot PAI-1 heterozigot	Yok
3	Boyun	Selülit, port kateteri	MTHFR homozigot PAI-1 homozigot	Yok
4	Kraniyal	Kateter	Yok	Yok
5	Kraniyal	DKMP	PAI-1 heterozigot	Var

DKMP: Dilate kardiyomyopati **FVL:** Faktör V leiden, **MTHFR:** Metiltetrahidrofolat redüktaz, **PAI:** Plazminojen aktivatör inhibitörü

Tromboz tanılı 150 olgunun 21'nde genetik test için kitlerin olmaması ya da hasta uyum problemlerinden dolayı tetkikleri gönderilememiştir. Bu hastalar konjenital risk faktörü değerlendirmesine alınmadı. Geriye kalan 129 hasta değerlendirmeye alındı ve %55,8'inde (n:72) konjenital risk faktörü saptandı (Tablo-17).

Tablo- 17: Konjenital risk faktörü varlığı

Konjenital risk faktörü	Sıklık	Yüzde (%)
Yok	57	44,2
Var	72	55,8
Çalışan vaka	129	100
Çalışılmamış vaka	21	
Toplam vaka	150	

Hastaların %20,2 (n:26)'sında FVL mutasyonu varken %79,8 (n:103) olguda FVL mutasyonu yoktu (Tablo- 18).

Tablo- 18: FVL mutasyonlu olgular

FVL mutasyonu	Sıklık	Yüzde (%)
Negatif	103	79,8
Pozitif	26	20,2
Geçerli vaka	129	100
Toplam vaka	150	

MTHFR için 129 hastanın, %25,6'ünde (n:33) homozigot mutasyon saptandı. MTHFR heterozigot olan olguların %1,6'sinde (n:2) homosistein düzeyi yüksek bulundu (Tablo-19) .

Tablo- 19: MTHFR mutasyonu gönderilen olguların değerlendirilmesi

MTHFR mutasyonu	Sıklık	Yüzde (%)
Negatif	45	34,9
Heterozigot+homosistein yüksek	2	1,6
Homozigot	33	25,6
Geçerli vaka	129	100

Heterozigot protrombin gen mutasyonu %1,6'sında (n:2) , homozigot PAI gen mutasyonu %18,6'ünde (n:24) pozitif saptandı (Tablo 20-21).

Tablo- 20: Protrombin gen mutasyonunun değerlendirilmesi

Protrombin mutasyonu	Sıklık	Yüzde (%)
Negatif	127	98,4
Pozitif	2	1,6
Geçerli vaka	129	100

PAI mutasyonu olan homozigot olguların %41,7 (n:10) alt ekstremitede tromboz saptandı.

Tablo- 21: PAI mutasyonlu olguların değerlendirilmesi

PAI mutasyonu	Vaka sayısı	Yüzde (%)
Negatif	50	38,8
Homozigot	24	18,6
Heterozigot	55	42,6
Geçerli vaka	129	100

PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü

Olgularda MTHFR ve FVL mutasyonu birlikteliği incelendiğinde; FVL mutasyonu ve heterozigot MTHFR mutasyonuna homosistein yüksekliğinin eşlik ettiği olgu saptanmaz iken FVL mutasyonu ve homozigot MTHFR mutasyonlu olgular %4,7 (n:6) olarak saptandı (Tablo- 22).

Tablo- 22: FVL mutasyonu ve MTHFR mutasyonu birlikteliği

		MTHFR Mutasyonu					Toplam (n, %)
		Negatif	Heterozigot homosistein yüksek	Heterozigot homosistein düşük	Heterozigot homosistein normal	Homozigot	
FVL mutasyonu	Negatif	37 (% 28,6)	2 (% 1,6)	13 (% 10)	24 (% 18,7)	27 (% 20,9)	103 (% 79,8)
	Pozitif	8 (% 6,2)	0 (% 0)	4 (% 3,1)	8 (% 6,2)	6 (%4,7)	26 (%20,2)
Toplam (n,%)		45 (% 34,8)	2 (% 1,6)	17 (% 13,1)	32 (% 24,9)	33 (% 25,6)	129

MTHFR: Metilen tetrahidrofolat redüktaz, **FVL:** Faktör V Leiden

PC eksikliği 11, PS eksikliği 7, AT eksikliği 1 ve Lip (a) yüksekliği ise 5 olguda saptandı (Tablo-23).

Tablo- 23: Diğer genetik faktörlerin değerlendirilmesi

	Protein C eksikliği	Protein S eksikliği	Antitrombin eksikliği	Lipoprotein a yüksekliği
Negatif	82 (%88,2)	86 (%92,5)	80 (%98,8)	38 (%88,4)
Pozitif	11(%11,8)	7 (%7,5)	1(%1,2)	5 (%11,6)
Geçerli vaka	93	93	81	43
Çalışılmamış vaka	57	57	69	107
Toplam	150	150	150	150

Konjenital ve çevresel faktör saptanan hasta 39(%30,2) iken saptanmayan 27(%20,9) olarak bulundu (Tablo- 24).

Tablo- 24: Konjenital ve kazanılmış faktörlerinin birlikte değerlendirilmesi

		Konjenital faktörler		
		Pozitif	Negatif	Toplam
Kazanılmış faktörler	Pozitif	39 (%30,2)	30 (%23,3)	69 (%53,5)
	Negatif	33 (%25,6)	27 (%20,9)	60 (%46,5)
Toplam		72 (%55,8)	57 (%44,2)	129 (%100)

Merkezimizde tromboz tanısı için kullanılan görüntüleme yöntemleri;

- 1-Serebral trombozlarda MRG, Difüzyon MRG ve MRG anjiyografi,
- 2- Ekstremitte trombozlarında doppler USG,
- 3- Kardiyak trombozlarda ekokardiyografi,
- 4- İntratorasik büyük damar trombozlarında Ekokardiyografi ve BTanjiyografi,
- 5-İntraabdominal trombozlarda portal ven doppler USG, renal arter ve ven doppler USG, BT anjiyografidir.

Hastaların tanısında kullanılan tetkikler incelendiğinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi 68 (%45,3) olguda MRG idi (Tablo- 25).

Tablo- 25: Tromboz tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri

Tanı için yöntem	Vaka sayısı	Yüzde (%)
MRG	68	45,3
Doppler USG	59	39,3
EKO	15	10
MR anjio	6	4
BT anjio	2	1,3
TOPLAM	150	100

BT: Bilgisayarlı tomografi, **EKO:** Ekokardiyografi, **MR:** Manyetik rezonans, **MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme, **USG:** Ultrasonografi

Tedavide; destek tedavisi ile beraber klasik heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), doku plazminojen aktivatörü (r-TPA), Asetil salisilik asit (ASA) ve trombektomi kullanıldı. Olgularımızın 39 tanesine kraniyal kronik enfekt, kronik dönemde tromboz veya trombozla birlikte kanamanın olması nedeniyle tedavi başlanamadı (Tablo-26).

Tablo- 26: Hastaların tedavi seçenekleri

Primer tedavide kullanılan ilaçlar	Vaka sayısı	Yüzde (%)
Klasik heparin	10	9
DMAH	90	81,1
Doku plazminojen aktivatörü	4	3,6
Asetil salisilik asit	3	2,7
Trombektomi	3	2,7
DMAH ve trombektomi	1	0,9
Tedavi almayan vaka	39	
Toplam	150	

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

Olguların profilaksi tedavisinde DMAH, ASA ve varfarin kullanıldı. Olgulardan 66'sı profilaksi almadı. Bazı hastalarda ise ardışık olarak varfarin ve ASA veya DMAH ve varfarin kullanıldı (Tablo-27).

Tablo- 27: Profilaksidede kullanılan ilaçlar ve dağılımı

Profilaktik tedavi	Vaka sayısı	Yüzde (%)
Düşük molekül ağırlıklı heparin	52	61,9
Asetil salisilik asit	9	10,7
Varfarin	17	20,2
Varfarin ve asetil salisilik asit	2	2,4
Düşük molekül ağırlıklı heparin ve varfarin	4	4,8
Profilaktik tedavi alan	84	100
Profilaktik tedavi almayan	66	
Toplam	150	

Primer tedavi süresi ortalama 15 gün (1- 32 gün) ve profilaksi süresi ortalama 160 gün (9-2580 gün) olarak saptandı. Takip süresi ortalama 13 ay (1-120 ay) idi.

Hastaların 9 (%6) sında tedaviye bağlı komplikasyon gelişti. Bu komplikasyonlar burun kanaması (n:7), rektal kanama (n:1) ve kas içi hematom (n:1) idi.

Tromboza bağlı komplikasyonlar ise 24 (%16) olarak saptandı. Bunlar epilepsi (n:9;%6), hemipleji (n:9;%6), hemiparezi (n:4;%2,7), konuşma bozukluğu (n:1;%0,7) ve epilepsi ile birlikte hemipleji (n:1;%0,7) idi.

Hastaların takip süresince tekrar sıklığı araştırıldı ve 13 olguda (%8,7) tekrar saptandı. Tekrar olan olguların özellikleri Tablo- 28'de özetlenmiştir.

Tablo- 28: Tekrar olguların özellikleri

	İlk tromboz yeri	Çevresel risk faktörü	Konjenital risk faktörü	Tekrar sayısı	Tekrar yeri
1	Kraniyal	Tbc menenjit	PC eksikliği	1	Alt Ekst
2	Portal Ven	Kateter ve sepsis	MTHFR Hmz	1	Kraniyal
3	Alt Ekst	AFAS ve travma	Yok	2	Alt Ekst
4	Kraniyal	Yok	PAI-1 Hmz	1	Alt Ekst
5	Üst Ekst	KBY	FVL Htz	1	Alt Ekst
6	Alt Ekst	Talasemi major	PAI-1 Hmz	1	Alt Ekst
7	Alt Ekst	Yok	MTHFR Htz	1	Alt Ekst
8	Alt Ekst	KKH ve Anjio sonrası	MTHFR Hmz ve PT	2	Kraniyal, Kardiyak
9	Üst Ekst	Yok	MTHFR Hmz	1	Üst Ekstremitte
10	Kraniyal	Yok	Yok	1	Kraniyal
11	Kraniyal	KBY ve DKMP	MTHFR Hmz ve PAI Htz	5	Alt Ekst (2), Kraniyal(2), Pulmoner Emboli(1)
12	Alt Ekst	TOF, Anjio sonrası	MTHFR Hmz, PAI Htz	1	Kraniyal
13	Bilateral Alt Ekst	İmmobilizasyon	FVL Heterozigot	1	Alt Ekst

AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu, **DKMP:** Dilate kardiyomiopati, **Ekst:** Ekstremitte, **TOF:** Fallot tetralojisi, **FVL:** Faktör V Leiden, **Hmz:** Homozigot, **Htz:** Heterozigot, **KBY:** Kronik böbrek yetmezliği, **Lip (a):** Lipoprotein a, **MTHFR:** Metiltetrahidrofolat redüktaz, **PAI:** Plazminojen aktivatör inhibitörü, **PT:** Protrombin

Yaklaşık 147 ay takip ettiğimiz olgulardan, 5'i altta yatan esas hastalıklarına bağlı olarak kaybedildi. Bu olguların tanıları; KKH, yenidoğan sepsisi (n:2), relaps ALL ve DKMP idi.

TARTIŞMA

Tromboz; damar içinde anormal pıhtı oluşumu ve pıhtının damardaki kan akışını engellemesi olarak tanımlanır. Tromboz sanılanın aksine sadece erişkin hastalarda değil, çocukluk çağında da sık görülmektedir. Görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ile tromboz konusundaki farkındalık giderek artmaktadır. Kritik hastaların yaşam süresinin uzaması, tromboz tanısı alan çocuk sayısında son 15 yılda 3-10 kat artışa neden olmaktadır. Tromboz gelişen çocuk hastalarda %1,5-2 oranında mortalite ve ağır morbiditeye yol açabildiğinden erken tanı ve zamanında etkin tedavi yapılmalıdır (20).

Çalışmamızda 2005-2015 yılları arasında hastanemize başvuran ve tromboz tanısı alan 150 hasta değerlendirildi. Hastaneye yatan çocuklarda tromboz insidansını Özbek ve ark. (106) 88/10 000, Çolak Ü. (183) 17/10 000 olarak belirtmiş olup çalışmamızda benzer olarak 40/10 000 saptandı.

Tromboz tanısı alan hastaların ortalama yaşı 83 ay (0-338 ay) olup 13/150 (%8,6) olgu yenidoğan dönemindeydi. Kliniğimizde Güneş ve ark.(182) 2000-2005 yılları arasında 60 olguluk yaptığı çalışmada ise ortalama yaş 59 ay ve 3 (%5,3) olgu yenidoğan olarak belirtilmişti.

Çocukluk çağında tromboz etyolojisi genellikle multifaktöriyeldir. Erişkin hastaların yaklaşık %50'sinde herhangi bir risk faktörü saptanmazken çocuk hastalarda %70-90 oranında en az bir faktör saptanabilir (21). Çolak Ü. (183) 2005- 2015 yılları arasında yaptığı 128 olguluk çalışmasında; %67 hastada (n:49) hem genetik hemde kazanılmış risk faktörleri saptanırken, Güneş ve ark. %40 olarak saptamıştır. Çalışmamızda kazanılmış ve genetik risk faktörünün beraber bulunma sıklığı %30,2 (n:39) olup literatüre göre daha düşük oranda saptanmıştır. Bunun nedeni %14 (n:21) olguda bu dönemde test için kitlerin olmaması veya hasta uyum problemlerinden dolayı genetik testlerin çalışılmaması olabilir.

Tromboembolik olaylarda gözlenen semptom ve bulgular tromboz yerine göre değişkenlik göstermektedir. Semptomlar etkilenen damarın lokalizasyonuna ve büyüklüğüne göre değişkenlik gösterir (7).

Tromboz sıklıkla kraniyal bölgede görülür. Ören ve ark. (184) tromboz yerlerini; serebral %32,5, DVT %24, portal ven %10,3, intrakardiyak %8,9 ve pulmoner emboli %5,2 oranında belirtmiştir. Güneş ve ark. (182) çalışmasında %12,5 arteriyel, venöz trombozlardan ise %51 serebral, %32,6 DVT, %8,2 portal ven ve %8,2 intrakardiyak trombüs saptanmıştır. Çalışmamızda ise en sık tromboz literatür ile uyumlu olarak kraniyal bölgede olup %48,7 (n:73) oranında saptandı.

Trombozla ilgili yapılan çalışmalarda kazanılmış risk faktörleri olarak ilk üç sırada kanser, enfeksiyon, konjenital kalp hastalığı veya kateter saptanmıştır. Andrew ve ark. (18) çalışmalarında %22,6 kanser, %14,6 KKH ve %14,6 travma; Özbek ve ark.(106) %43,4 KKH, %32 SVK, %37 enfeksiyon; Ören ve ark.(184) %28,8 enfeksiyon, %17,7 kanser, %7,7 cerrahi kazanılmış risk faktörleri arasında ilk üç sırada belirtilmiştir. Güneş ve ark.(182) ise %58 enfeksiyon, %11 kateter, %8 kanser, %7 renal patolojiler, ve %4 oranında cerrahi nedenleri bildirmiştir. Çalışmamızda ise %37,6 oranında enfeksiyon, %34,1 kateter ve %32,9 konjenital kalp hastalığı saptandı ve literatür ile benzer orandaydı.

Sepsis tromboz için bilinen risk faktörüdür. Tromboz etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda sıklığı %7,3-46 arasında saptanmakta olup en sık nedenler arasında ilk üç sırada yer almaktadır (18,103,106,184). Güneş ve ark.(182) yaptığı çalışmada enfeksiyon %58 oranında saptanmış olup çalışmamızda %37,6 (n:32) arasında saptandı. Enfeksiyonu bulunan olguların ise %46,8 'ini (n:15) sepsis oluşturmaktaydı ve literatür ile uyumlu idi. Ayrıca olguların 12'sinde kateter birlikteliği de mevcuttu.

Tromboz santral venöz kateterlerin önemli komplikasyonlarından biridir (66,99). Tromboz etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda SVK %18-60 oranında etyolojiden sorumlu olduğu belirtilmiştir (106,184,185). Güneş ve ark. (182) çalışmasında katetere bağlı tromboz %11 iken çalışmamızda bu oran %34,1 (n:29) olup literatürle benzer idi. Bunun nedeni daha sık kateter kullanmamız ve kateter kullanımı artıça komplikasyonlarda artış olabilir. Üst ekstremitte trombozlarının %70-80 kadarı ve bütün venöz tromboembolilerin %10 kadarı santral venöz kateter ile ilişkilidir (100). Çalışmamızda ise kateter

bağlı üst ekstremitte trombozu olmayıp literatürle uyumlu değildi. Bunun nedeni ise takılan santral kateterlerin, subklaviyan kateter yerine femoral, port ve göbek kateteri olmasına bağlanabilir.

Santral venöz kateter ile ilişkili trombozlarda yaş küçüldükçe tromboz riskinin arttığını belirten çalışmalar vardır (18). Çalışmamızda kateter öyküsü olan 24 olgudan 9 tanesi yenidoğan dönemindeydi. Rekürrens olan olgulardan sadece 1 olguda kateter vardı.

Konjenital kalp hastalığı tromboz risk faktörleri içerisinde çeşitli çalışmalarda farklı sıklıkta olmakta birlikte genellikle en sık ilk üç akkiz neden arasında sayılmaktadır ve sıklığı %9-43,4 arasında değişmektedir (18,103,106,184). Bu olgularda eritrositoz, hipervisközite, endotel hasarı, trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi, endotelial nitrik oksit ve prostasiklin salınımının azalması trombozdan sorumlu tutulmaktadır (136-139). Güneş ve ark.(182) yaptığı çalışmada konjenital kalp hastalığı öyküsü yokken çalışmamızda %32,9 (n:28) oranında olup kazanılmış nedenler arasında üçüncü sıradaydı ve literatürle benzerdi.

Pediyatrik çalışmalarda tromboz hastalarında kanser sıklığı %4-25 arasında değişmektedir (18,106,127,184). Güneş ve ark.(182) yaptığı çalışmada %8 iken çalışmamızda %10,5 (n:9) olarak saptandı ve literatür ile uyumluydu. Literatürde sarkom ve lenfomada venöz tromboz görülürken ALL de sıklıkla kraniyal tromboz saptanmaktadır (126,186–188). Çocuklarda tromboz ile ilişkili en sık görülen kanser ALL'dir. Genel pediyatrik onkoloji popülasyonunda tanının nasıl konulduğuna bağlı olarak tromboz prevalansı %7,3-44 arasında, ALL'li olgularda ise %5-40 aralığında değişmektedir (18,23). AML'li 5394 erişkin hasta üzerinde yapılan çalışmada da venöz tromboz oranı %5,2 olarak bildirilmiştir (181). Tromboz riskini arttıran faktörler kanserin türü, hastanın yaşı, santral kateterin varlığı, pulmoner veya intratorasik hastalık ve kemoterapinin türüdür. (126). Lösemili hastalarda tromboz hastalığının kendisine, tedaviye ve genetik trombofilik faktörlerine bağlıdır (127). Kemoterapi protokolüne göre tromboz insidansı değişir. BFM 90 kemoterapi protokolü alan hastalarda Sutor ve ark. (128) tromboz insidansını %1,7, Korte ve ark. %14,3 olarak belirtmişlerdir. BFM 90/95

kemoterapi protokolü ile German Co-operative Study Group for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (COALL) 92/97 kemoterapi protokolü alan hastalarda tromboz insidansı kıyaslandığında BFM kemoterapi protokolü alan hastalarda tromboz sıklığını 10 kat fazla olduğu belirtilmiştir (123,124). ALL 'li hastalarda tromboemboli yer olarak %50 santral sinir sistemi,%43 derin ven trombozu, %3 arteriyel, %2 kardiyak ve %2 pulmoner emboli tespit edilmiştir. Santral sinir sistemi trombozlarının %52'si sinovenöz tromboz, %43,7'si parankimal lezyon, %4,3'de sinovenöz ve parankimal lezyon birlikte bulunur (125,126). Çalışmamızda kanserli olup tromboz saptanan 9 olgudan 7'si ALL, 1'i osteosarkom ve 1'karsinoid tümürlü hastalardı. Hastaların üçünde santral kateter ve birinde de kraniyal fungal enfeksiyon vardı. ALL'li olgularda tromboz yeri %42,9 kraniyal, %42,9 DVT ve %14,2 kardiyak tespit edildi. Literatüre benzerdi.

Trombozlu olgularda etyolojide böbrek hastalığı sıklığı %1-9 arasında değişmektedir (18,103,106,184,185). Güneş ve arkadaşları renal patolojiyi %7 saptanmıştır. Çalışmamızda 5 hastada renal patoloji mevcut olup kazanılmış risk faktörlerinin %6'unu oluşturmaktaydı ve literatür ile benzerdi. Hastaların 3'ü KBY, 2'si renal transplantlı olgulardı. Kronik böbrek hastalığında kanama ve tromboza yatkınlık olurken NS da ise tromboza yatkınlık daha fazladır (144,189). KBY 'de arteriyel tromboz yerleri periferik arter, serebral arter ve myokard iken venöz tromboz periferik venler ve kateter trombozu şeklindedir (190). KBY'li olgular değerlendirildiğinde; iki hastada kraniyal tromboz olup diğerlerinde alt ekstremitte, üst ekstremitte ve boyun venlerinde trombus vardı. Bir olguda genetik mutasyon saptanmadı. İki olguda rekürrens görüldü. NS'lu hastamız yoktu.

Tromboz etyolojisinde antifosfolipid antikor pozitifliği %3,3-12,5 oranında saptanmıştır (106,184). Çalışmamızda %3 oranında saptandı ve literatüre benzerdi. Olgulardan birinde trombozun tekrarlanması mevcuttu.

Tromboza yönelik yapılan çalışmalarda Van omen ve ark.(185) %2,9 oranında, Ören ve ark.(184) %5,1 oranında anemi saptanmıştır ve talasemi %4,4, orak hücreli anemi %0,7 oranında saptanmıştır. Yaptığımız çalışmada %3,5 oranında talasemi saptandı ve literatüre göre benzer sonuçtaydı.

Tromboz etyolojisinde genetik risk faktörleri; mutasyonlar, PC eksikliği, PS eksikliği, AT eksikliği sayılabilir. FVL mutasyonu sağlıklı popülasyonda %3-18,8 arasında değişmekte iken homozigot bireylerin prevalansı 1/5 000'dir (59–61).

FVL mutasyonunun trombozlu hastalarda sıklığı %12-29,5 arasında değişmektedir (191). Trombozlu olgularda FVL mutasyonunu; Akar ve ark. %29, Ören ve ark. %27, Özbek ve ark. %13 olarak belirtmiştir (54,55,184). Çalışmamızda FVL mutasyonu %20,2 (n:26) oranında olup literatür ile benzerdi. Çalışmamızda tromboz tekrarı olan olguların %15'inde FVL mutasyonu, %46'inde MTHFR homozigot mutasyonu mevcuttu.

Protrombin gen mutasyonu FVL'den sonra ikinci en sık genetik risk faktörüdür. Heterozigot bireylerin prevalansı %0-3 iken homozigot bireylerin prevalansı 1/10 000'dir (192). Akar ve ark. yaptığı çalışmada ülkemizde protrombin gen mutasyonu taşıyan heterozigot sağlıklı bireylerin prevalansı %2,7 saptanmıştır (89). Literatürdeki trombozlu hastalarda yapılan çalışmalarda protrombin mutasyonunun prevalansı; %4-9 arasında değişmekte olup Junker ve ark. (191) %4,2, Nowak ve ark. (181) %3,7, Güneş ve ark. (182) ise %9 olarak yüksek oranda saptamıştır. Çalışmamızda ise protrombin gen mutasyonlu olgu %1,6 olarak saptandı ve olgulardan biri heterozigot iken diğeri homozigot mutasyon mevcuttu.

Protrombin gen mutasyonu taşıyan hastalar derin ven trombozu, pulmoner emboli, serebral ven trombozu gibi venöz trombozlara yatkındırlar (192). Bunun dışında arteriyel tromboz riskini, serebral inme ve myokard infarkt riskini de artırmaktadır (63). Çalışmamızda protrombin heterozigot olguda kraniyal enfarkt mevcutken homozigot mutasyon olan olguda alt ekstremitede venöz trombüs saptandı ve ayrıca bu olguda MTHFR homozigot mutasyonu mevcuttu.

MTHFR C677T ülkemizde heterozigot bireylerin prevalansı %29-42, homozigot bireylerin prevalansı ise yaklaşık %11 olarak saptanmıştır (91,92). MTHFR C677T gen polimorfizminin venöz tromboemboli insidansında hafif artışa yol açtığı düşünülmektedir (193). Hiperhomosisteineminin tromboz riskini 2,5 kat arttırdığı bildirilmiştir (63,83,84). MTHFR gen polimorfizmi

hiperhomosisteinemi eşlik ettiği durumlarda risk faktörü olarak gösterilmektedir (85). Hiperhomosisteinemi olmadan tek başına MTHFR mutasyonları serebral tromboz ve DVT riskini artırmamaktadır (85,88).

Tromboz etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda MTHFR C677T mutasyonu %34-44 arasında değişmektedir. Heterozigot olguları Özbek ve ark. %34,1, Akar ve ark. %38,5; homozigot olguları ise Özbek ve ark. %3,3, Akar ve ark. %13,5 ve Ören ve ark. %0,6 olarak belirtmiştir (91,106,184). Güneş ve ark.(182) yaptığı çalışmada ise FVL mutasyonundan sonra ikinci sırada ve %32 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda MTHFR mutasyonu homozigot bireyler %25,6, heterozigot bireyler %39,6 oranında saptandı. Heterozigot olguların %1,6'sinde homosistein düzeyi yüksek saptandı. MTHFR homozigot bireylerin prevalansı literatüre göre daha yüksek oranda saptanmış olup heterozigot bireylerde homosistein düzeyinin bazı olgularda çalışılmamış olması bizim bu konuda daha dikkatli olmamızı gerektirmektedir. FVL ve MTHFR mutasyonu birlikteliği Güneş ve ark.(182) yaptığı çalışmada %9 oranında iken çalışmamızda FVL ve MTHFR mutasyonu birlikteliği (homozigot mutasyon ve homosistein yüksekliğinin eşlik ettiği heterozigot mutasyon) %4,7 oranında saptanmıştır.

PAI-1 mutasyonu (4G/5G polimorfizmi), artmış PAI düzeylerine neden olmakta ve trombofili etyolojisinde değerlendirilmektedir (194). Ülkemizde prevalans çalışması olmayıp vaka kontrol çalışmalarında İtalya'da %50,5, Doğu Asya ve Çin'de %48,2 olarak saptanmıştır (195). Çolak Ü'nün (183) 2015 yılında yaptığı çalışmada heterozigot bireylerin oranı %42,9 saptanmış olup bizim çalışmamızda ise bu oran oranı %42,6 olarak saptandı ve bu literatüre göre benzer orandaydı.

PAI ile tromboz lokalizasyonu incelendiğinde visseral organlarda tromboz riskini venöz ve serebral trombozlara göre arttığını gösteren çalışmalar vardır (87). Çalışmamızda PAI mutasyonu olan homozigot olguların %41,7 (10/24)'sında alt ekstremitede tromboz olup kraniyal, boyun, kardiyak ve üst ekstremitede sırasıyla 9/24 (%37,6), 2/24 (%8,3), 2/24 (%8,3) ve 1/24 (%4,1) olarak saptandı.

FVL, Protrombin, MTHFR ve PAI mutasyonlarından birden fazla mutasyona sahip kişilerde tekrarın arttığını belirten çalışmalar mevcuttur (183). Çalışmamızda ise tekrar olan 13 olgunun ikisinde MTHFR ve PAI birlikteliği varken bir olguda MTHFR ve protrombin gen mutasyonu birlikteliği mevcuttu.

PC eksikliğinin bilinen ırk ya da etnik köken ayırımı yoktur. Genel popülasyonda prevalansı %0,2-0,5 olarak değişmektedir. PS eksikliği ise %0,03-0,1 arasındadır, Japon ve Çin ırkında hafif yüksek olduğu bildirilmiştir (58,59,67,70,71). Çalışmamızda PC eksikliği 11/57 (%11,8) ve PS eksikliği 7/5 (%7,5) oranında literatüre göre fazla saptandı. Bu durumu akut trombotik atakta tetkikin gönderilmiş olabileceği veya sekonder PC, PS eksikliğine neden olabilecek durumlara bağlamaktayız.

AT eksikliği venöz tromboz için risk faktörü olup arteriyel sistem nadiren etkilenir. AT eksikliğinden kadın ve erkek eşit oranda etkilenir, etnik ya da ırk ayırımı yoktur (75). Genel popülasyondaki sıklığı %0,02-0,3 arasındadır (50,54,55,75). Çalışmamızda AT eksikliği tetkik edilmiş 69 olgunun 1 (%1,2)'inde saptandı ve literatüre göre yüksekti.

Lp(a) antifibrinolitik özelliklere sahip olup yüksekliğinde çeşitli kalp damar hastalıklarına neden olan proteindir. Venöz tromboz ve inmede önemli bir risk faktörüdür (96). Venöz tromboz gelişen çocuk hastalar ile kontrol grubu arasında yapılan bir çalışmada 30 mg/dl'nin üzerindeki serum Lp (a) düzeyinin trombozlu hastalarda sağlıklı çocuklara göre daha sık görüldüğü (%42'e %10,3) ve 30 mg/dl üzerindeki Lp (a) düzeylerinin tromboz riskini 7,2 kat arttırdığı gösterilmiştir (130). LP (a) yüksekliği 5/43 (%11,6) oranında saptandı ve bu hastalarda tekrar yoktu.

Tromboz tedavisi antiagregan, antikoagülan, trombolitik ve trombektomiden oluşmaktadır. Ören ve ark. yaptığı çalışmada tedavide UFH %13,7, DMAH %5,2, varfarin %1,8, r-tPA ve DMAH %0,4 oranında kullanıldı Trombektomi uygulanan hasta yoktu. Çalışmamızda tedavi başlanan 111 olgunun ise %9 (n:10)'unda UFH, %81 (n: 90)'ında DMAH, %3,6 (n:4)'sında r-TPA, %2,7 (n:3)'ünde ASA, %2,7 (n:3)'sinde trombektomi ve %0,9 (n:1)'inde ise DMAH ve trombektomi uygulandı. Çalışmamızda DMAH ve

trombektomi oranının yüksek olması nedeni yeni tedavi modellerinde deneyimlerin giderek artmasına bağlanabilir. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği verilerine göre r-TPA uygulanan hasta oranı %5 olup bu oran çalışmamızda %3,6 olarak saptandı ve verilere göre düşük orandaydı (184).

Çocuklarda VTE tekrar etme tahminleri, takip sürecinin uzunluğuna bağlı olarak %4-21 arasında çeşitlilik göstermektedir ve en yüksek olarak idiopatik tromboz sahibi çocuklarda rastlanmaktadır (20). Yeni doğanlarda VTE nüksetmesi yaklaşık olarak %3'tür (20). Bazı yayınlarda ise tromboz tekrar oranı %2,5-9 arasında değişmektedir (106,184,185). Çalışmamızda ise tekrar oranı %8,6 olup literatür ile uyumluydu. Bu olgularda aile öyküsü yoktu.

Kanada kayıtları mortalite oranının %2,2'sini direkt olarak VTE ile ilişkilendirmektedir (20). Çalışmamızda trombozun geliştiği yere veya tedaviye bağlı mortalitemiz yoktu. Ancak izlemde 5 hastamızı primer hastalıklarına bağlı olarak kaybettik.

Sonuç olarak; çocukluk çağında tromboz sanıldığı kadar nadir değildir. Tromboz saptanan olgularda mutlaka altta yatan kazanılmış ve kalıtsal risk faktörleri ayrıntılı soruşturulmalı, kalıtsal risk faktörü saptanın ise diğer aile bireylerine de bilgilendirme verilmeli ve önerilerde bulunulmalıdır. En sık önlenabilir risk faktörü olan enfeksiyonlardan korunmak için aşılamanın önemi vurgulanmalıdır. Tromboza bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması için hızlı tanı ve etkin tedavi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ören H. Çocukluk çağında tromboz. HematoLog. 2014;4:496–518.
2. Scott JP, Raffini LJ. Hemorrhagic and Thrombotic Diseases. In: Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Health; 2015. p. 2379–97.
3. Journeycake JM, Yang J, Chan AKC. Disorders of the Blood. In: Rudolph, Colin D. Rudolph, Abraham M. Lister GE, First LR, Gershon AA, editors. Rudolph's Pediatrics. 22nd ed. Philadelphia: McGraw-Hill Education; 2013. p. 1637–85.
4. Anak S, Aydoğan G, Çetin M ve ark. Pediatrik Hematoloji. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2011.
5. Kottke-Marchant K. Genetic polymorphisms associated with venous and arterial thrombosis: an overview. Arch Pathol Lab Med. 2002;126:295–304.
6. Balkan C. Çocukluk çağında tromboz tanı ve tedavisi. XXXIX Ulus Hematol Kongresi Konuşmaları Kitapçığı. 2013;72–6.
7. Ünüvar A, Ören H, Balkan C, Fışgın T. Çocukluk Çağında Tromboz Tanı ve Tedavi Rehberi. İstanbul; 2014.
8. Goodnight SH, Griffin JH. Hereditary Thrombophilia. In: Williams Hematology. 6th ed. McGraw-Hill; 2001. p. 1551–707.
9. Çelkan T. Çocukluk çağında kalıtsal nedenli tromboz. Türk Pediatri Arşivi. 2003;38(3):131–45.
10. Key NS. Bench to bedside: new developments in our understanding of the pathophysiology of thrombosis. J Thromb Thrombolysis. 2013;35:342–5.
11. Wells P, Anderson D. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism. Hematology. American Society of Hematology; 2013;457–63.
12. Schneppenheim R, Greiner J. Thrombosis in infants and children. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;86–96.
13. Rizzi M, Barnes C. A Diagnostic Approach to a Child with Thrombosis. In: SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. Basel: Karger; 2013. p. 124–140.
14. Yang JYK, Chan AKC. Pediatric thrombophilia. Pediatr Clin North Am. 2013;60:1443–62.
15. Gürgey A. Çocukluk çağı tromboembolilerinde klinik bulgular. 21. Pediatri Günleri Bildir Özet Kitabı. 1999;149–54.
16. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. Blood. 1996;87:3531–44.
17. Leys D, Lucas C, Gobert M, Deklunder G, Pruvo JP. Cervical artery dissections. Eur Neurol. 1997;37:3–12.
18. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. 1994;83:1251–7.
19. Andrew M, Monagle PT, Brooker L. Thromboembolic Complications During Infancy and Childhood. In: Andrew M, editor. Congenital

- Prothrombotik Disorders. London: B.C.Decker Hamilton; 2000. p. 51–102.
20. Chan AKC, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;439–43.
 21. Parker RI. Thrombosis in the pediatric population. *Crit Care Med*. 2010;38:71–5.
 22. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K, Crump C. Gestational age and risk of venous thromboembolism from birth through young adulthood. *Pediatrics*. 2014;134:473–80.
 23. Parasuraman S, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in children. *Circulation*. 2006;113:12–6.
 24. Ünüvar A. Kalıtsal trombofililer 2011: pediatrik görüş. *Türk Hematoloji Derneği, XXXVI Ulus Hematol Kongresi Konuşmaları Kitapçığı*. 2011;116–20.
 25. Twigg G, Zandman-Goddard G, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Systemic Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical Applications. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:166–73.
 26. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*. *Stroke*. 1995;26:361–7.
 27. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117:25–146.
 28. Ganesan V, Savvy L, Chong WK, Kirkham FJ. Conventional cerebral angiography in children with ischemic stroke. *Pediatr Neurol*. 1999;20:38–42.
 29. Silman AJ. Studies of disease occurrence. In: Silman AJ, Macfarlane GJ, editors. *Epidemiological Studies: A Practical Guide*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1995. p. 29–33.
 30. Zitelli BJ, McIntire S, Nowalk AJ. Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. 429-469 p.
 31. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: Data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr*. 2004;145:563–5.
 32. Menascu S, Lotan A, Zeev B Ben, Nowak-Gottl U, Kenet G. Cerebral Venous Thrombosis in the Mediterranean Area in Children. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3:29.
 33. Satoh S, Shirane R, Yoshimoto T. Clinical survey of ischemic cerebrovascular disease in children in a district of Japan. *Stroke*. 1991;22:586–9.
 34. Zuber M, Toulon P, Marnet L, Mas JL. Factor V Leiden mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 1996;27:1721–3.
 35. Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing

- Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke*. 2008;39:2644–91.
36. Dubuisson C, Boyer-Neumann C, Wolf M, Meyer D, Bernard O. Protein C, protein S and antithrombin III in children with portal vein obstruction. *J Hepatol*. 1997;27:132–5.
 37. Ganesan V, Savvy L, Chong WK, Kirkham FJ. Conventional cerebral angiography in children with ischemic stroke. *Pediatr Neurol*. 1999;20:38–42.
 38. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med*. 2003;138:128–34.
 39. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:419–94.
 40. Gurgey A, Ozyurek E. Tromboza neden olan herediter faktörler. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2001;22:170–7.
 41. Bolaman Z. Aktive Protein C Direnci. XXIX Türk Hematol Kongresi, VI Mezuniyet Sonrası Eğitim Kurs Kitabı. 2002;81–92.
 42. de Visser MC, Rosendaal FR, Bertina RM. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood*. 1999;93:1271–6.
 43. Uçar F, Ovalı E, Önder E, Değer O, Özdemir F. Faktör V Leiden biyokimyası, genetiği, risk grupları ve moleküler düzeyde tayini. *İbni Sina Tıp Bilimleri Dergisi*. 2006;6:60–5.
 44. Dahlbäck B. The protein C anticoagulant system: inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res*. 1995;77:1–43.
 45. Kavaklı K. Çocukluk çağı trombozları. XXXVII Türk Pediatr Kongresi, Bildir Özet Kitabı. 2001;81–92.
 46. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995;85:1504–8.
 47. Spannagl M, Dick A, Assmann A, Heinemann L, Schramm W. Resistance to activated protein C in women using oral contraceptives. *Semin Thromb Hemost*. 1998;24:423–30.
 48. Conroy JM, Trivedi G, Sovd T, Caggana M. The allele frequency of mutations in four genes that confer enhanced susceptibility to venous thromboembolism in an unselected group of New York State newborns. *Thromb Res*. 2000;99:317–24.
 49. Aschka I, Aumann V, Bergmann F, et al. Prevalence of factor V Leiden in children with thrombo-embolism. *Eur J Pediatr*. 1996;155:1009–14.
 50. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet*. 1995;346:1133–4.
 51. Shen MC, Lin JS, Tsay W. High prevalence of antithrombin III, protein C and protein S deficiency, but no factor V Leiden mutation in venous thrombophilic Chinese patients in Taiwan. *Thromb Res*. 1997;87:377–85.

52. Ben-Tal O, Zivelin A, Seligsohn U. The relative frequency of hereditary thrombotic disorders among 107 patients with thrombophilia in Israel. *Thromb Haemost.* 1989;61(1):50–4.
53. Gürgey A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1691 GA) mutation in Turkey. *Turk J Pediatr.* 1996;39:313–5.
54. Akar N, Akar E, Dalgin G, Sözüöz A, Omürlü K, Cin S. Frequency of Factor V (1691 GA) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost.* 1997;78:1527–8.
55. Ozbek U, Tangün Y. Frequency of factor V Leiden (Arg506Gln) in Turkey. *Br J Haematol.* 1997;97:504–5.
56. Vurkun M, Vural Ö, Demir M, et al. The Prevalence of Activated Protein C Resistance and F V Leiden in Healthy Population of Edirne, Turkey. 2002;19:287–91.
57. Güneş AM, Baytan B, Günay Ü. Çocukluk Çağında Kalıtsal Tromboz. *Güncel Pediatr.* 2004;2:91–7.
58. Middeldorp S, Levi M. Thrombophilia: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33:563–72.
59. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol.* 2008;143:321–35.
60. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BMJ.* 2014;349:4387.
61. Whitlatch NL, Ortel TL. Thrombophilias: when should we test and how does it help? *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29:25–39.
62. Gul A, Özbek U, Öztürk C, İnanç M, Koniçe M, Özçelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in behcet's disease. *Rheumatology.* 1996;35:1178–80.
63. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J.* 2003;146:948–57.
64. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med.* 2011;13:1–16.
65. Zivelin A, Rosenberg N, Faier S, et al. A single genetic origin for the common prothrombotic G20210A polymorphism in the prothrombin gene. *Blood.* 1998;92:1119–24.
66. Walshe LJ, Malak SF, Eagan J, Sepkowitz KA. Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters. *J Clin Oncol.* 2002;20:3276–81.
67. Akar N, Misirlioglu M, Akar E, Avcu F, Yalcin A, Soezueoez A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *Am J Hematol.* 1998;58(3):248-252.
68. Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD, et al. Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med.* 2002;137:648–55.
69. Foster DC, Yoshitake S, Davie EW. The nucleotide sequence of the gene for human protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82:4673–7.
70. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency.

- Haemophilia. 2008;14:1214–21.
71. Beyan C. Trombofilii. HematoLog. 2014;4:4389–400.
 72. Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA. Coagulation, inflammation, and apoptosis: different roles for protein S and the protein S-C4b binding protein complex. Blood. 2004;103:1192–201.
 73. Takeyama M, Nogami K, Saenko EL, et al. Protein S down-regulates factor Xase activity independent of activated protein C: specific binding of factor VIII(a) to protein S inhibits interactions with factor IXa. Br J Haematol. 2008;143:409–20.
 74. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. J Clin Invest. 1984;74:2082–8.
 75. Rick ME, JW S, Furie B FB, Mann KG, Jenny RJ KS, Esmon CT OW, Esmon NL, Owen WG EC, et al. Protein C and Protein S. JAMA. 1990;263:701-703.
 76. Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for antithrombin deficiency. Am J Hematol. 2010;85:947–50.
 77. Fitches AC, Appleby R, Lane DA, De Stefano V, Leone G, Olds RJ. Impaired cotranslational processing as a mechanism for type I antithrombin deficiency. Blood. 1998;92:4671–6.
 78. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. Blood. 2008;112:19–27.
 79. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. Haemophilia. 2008;14:1229–39.
 80. Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J, Henderson P, Blajchman MA. Thrombosis in antithrombin-III-deficient persons. Report of a large kindred and literature review. Ann Intern Med. 1992;116:754–61.
 81. Tokgözlüoğlu L, Alikasıfoğlu M, Atalar E, et al. Effects of Plasma Homocysteine Level and MTHFR Genotype on Presence and Extent of Coronary Artery Disease. Turkish Soc Cardiol. 1999;27:598–603.
 82. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. N Engl J Med. 1991;324:1149–55.
 83. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. J Clin Invest. 1996;98:5–7.
 84. Akar N, Akar E, Ozel D, Deda G, Sipahi T. Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke. Thromb Res. 2001;102:115–20.
 85. Brattström L, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. Circulation. 1998;98:2520–6.
 86. Cleophas TJ, Hornstra N, van Hoogstraten B, et al. Homocysteine, a risk factor for coronary artery disease or not? a meta-analysis. Am J Cardiol. 2000;86:1005–9.
 87. Balta G, Gürgey A. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in Turkish patients with thrombosis. Turk J Pediatr. 41:197–9.

88. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995;274:1049–57.
89. Akar N, Akar E, Misirlioğlu M, Avcu F, Yalçın A, Cin S. Search for genetic factors favoring thrombosis in Turkish population. *Thromb Res*. 1998;92:79–82.
90. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*. 2005;3:292–9.
91. Akar N, Akar E, Akçay R, Avcu F, Yalcin A, Cin S. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep vein thrombosis patients. *Thromb Res*. 2000;97:163–7.
92. Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kara I. Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkey. *Cell Biochem Funct*. 23:51–4.
93. Akar N. Molecular Approach to Turkish Pediatric Stroke Patients. 2002;19:245–53.
94. Wu JH, Lee I-Neng Studies of apolipoprotein (a) promoter from subjects with different plasma lipoprotein (a) concentrations. *Clin Biochem*. 2003;36:241–6.
95. Malm J, Laurell M, Nilsson IM, Dahlbäck B. Thromboembolic disease--critical evaluation of laboratory investigation. *Thromb Haemost*. 1992;68:7–13.
96. Bauer KA. Inherited Disorders of Thrombosis and Fibrinolysis. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2008. p. 1533–53.
97. Hoppe C, Matsunaga A. Pediatric thrombosis. *Pediatr Clin North Am*. 2002;49:1257–83.
98. Hayes T. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:1387–90.
99. Lee AYY, Levine MN, Butler G, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:1404–8.
100. Kucher N. Deep-Vein Thrombosis of the Upper Extremities. *N Engl J Med*. 2011;364:861–9.
101. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr*. 1998;133:770–6.
102. Nowak-Göttl U, von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;76:F163-7.
103. Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. 2000;47:763–6.

104. Kamphuisen PW, Lee AYY. Catheter-related thrombosis: lifeline or a pain in the neck? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;638–44.
105. Allen KS, Sawheny E, Kinasewitz GT. Anticoagulant modulation of inflammation in severe sepsis. *World J Crit care Med*. Baishideng Publishing Group Inc; 2015;4:105–15.
106. Ozbek N, Alioglu B, Avci Z, et al. Incidence of and risk factors for childhood thrombosis: a single-center experience in Ankara, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009;26:11–29.
107. Gardiner EE, Andrews RK. Neutrophil extracellular traps (NETs) and infection-related vascular dysfunction. *Blood Rev*. 2012;26:255–9.
108. Tichelaar YIGV, Kluin-Nelemans HJC, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2012;107:827–37.
109. Petäjä J. Inflammation and coagulation. An overview. *Thromb Res*. 2011;34–7.
110. Levi M, van der Poll T. Two-way interactions between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc Med*. 2005;15:254–9.
111. Çelebi H. Kanser ve tromboz. *Ortadoğu Tıp Derg*. 2010;2:19–21.
112. Karimi M, Cohan N. Cancer-associated thrombosis. *Open Cardiovasc Med J*. 2010;4:78–82.
113. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;50:187–96.
114. Rodrigues CA, Ferrarotto R, Kalil Filho R, Novis YAS, Hoff PMG. Venous thromboembolism and cancer: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30:67–78.
115. Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22:49–60.
116. Zwicker JI, Furie BC, Furie B, et al. Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;62:126–36.
117. Sousou T, Khorana AA. New insights into cancer-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:316–20.
118. Rickles FR, Falanga A. Activation of clotting factors in cancer. *Cancer Treat Res*. 2009;148:31–41.
119. Zwicker JI, Liebman HA, Neuberg D, et al. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res*. 2009;15:6830–40.
120. Dönmez B. Kanser ve pıhtılaşma faktörleri. In: Chabner B, Lynch T, Longo D, editors. *Harrison Onkoloji El Kitabı*. 2009;143–59.
121. Yu JL, May L, Klement P, Weitz JI, Rak J. Oncogenes as regulators of tissue factor expression in cancer: implications for tumor angiogenesis and anti-cancer therapy. *Semin Thromb Hemost*. 2004;30:21–30.
122. Regina S, Rollin J, Bléchet C, Lochmann S, Reverdiau P, Gruel Y. Tissue factor expression in non-small cell lung cancer: relationship with vascular endothelial growth factor expression, microvascular density, and K-ras mutation. *J Thorac Oncol*. 2008;3:689–97.
123. Khorana AA. Cancer and thrombosis: Implications of published guidelines for clinical practice. *Annals of Oncology*. 2009. p. 1619–30.

124. López-Pedrerera C, Barbarroja N, Dorado G, Siendones E, Velasco F. Tissue factor as an effector of angiogenesis and tumor progression in hematological malignancies. *Leukemia*. 2006;20:1331–40.
125. Dogan M, Demirkazik A. Venous thromboembolism in patients with cancer and its relationship to the coagulation cascade and vascular endothelial growth factor. *Support Cancer Ther*. 2005;3:28–34.
126. Piovesan D, Attard C, Monagle P, Ignjatovic V. Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost*. 2014;111:1015–21.
127. Mitchell LG, Sutor AH, Andrew M. Hemostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia: coagulopathy induced by disease and treatment. *Semin Thromb Hemost*. 1995;21:390–401.
128. Sutor AH, Mall V, Thomas KB. Bleeding and thrombosis in children with acute lymphoblastic leukaemia, treated according to the ALL-BFM-90 protocol. *Klin Padiatrie*. 211:201–4.
129. Mauz-Körholz C, Junker R, Göbel U, Nowak-Göttl U. Prothrombotic risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia treated with delayed *E. coli* asparaginase (COALL-92 and 97 protocols). *Thromb Haemost*. 2000;83:840–3.
130. Nowak-Göttl U, Wermes C, Junker R, et al. Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. *Blood*. 1999;93:1595–9.
131. Korones DN, Buzzard CJ, Asselin BL, Harris JP. Right atrial thrombi in children with cancer and indwelling catheters. *J Pediatr*. 1996;128:841–6.
132. Wermes C, Fleischhack G, Junker R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT677 genotype and further prothrombotic risk factors. *Klin Padiatrie*. 1999; 211(4): 211-214
133. Ataga KI. Hypercoagulability and thrombotic complications in hemolytic anemias. *Haematologica*. 2009;94:1481–4.
134. Kinoshita Y, Taniura S, Shishido H, Nojima T, Kamitani H, Watanebe T. Cerebral venous sinus thrombosis associated with iron deficiency: two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2006;46:589–93.
135. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Iron and thrombosis. *Ann Hematol*. 2008;87:167–73.
136. Adatia I, Barrow SE, Stratton P, Ritter JM, Haworth SG. Abnormalities in the biosynthesis of thromboxane A2 and prostacyclin in children with cyanotic congenital heart disease. *British Heart Journal*. 1993;69:179–82.
137. Olgun N, Uysal KM, Irken G, et al. Platelet activation in congenital heart diseases. *Acta Paediatr Jpn*. 1997;39:566–9.
138. Tempe DK, Virmani S. Coagulation abnormalities in patients with cyanotic congenital heart disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002;16:752–65.
139. Levin E, Wu J, Devine D V, Alexander J, et al. Hemostatic parameters and platelet activation marker expression in cyanotic and acyanotic

- pediatric patients undergoing cardiac surgery in the presence of tranexamic acid. *Thromb Haemost.* 2000;83:54–9.
140. Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128:2622–703.
 141. Giglia TM, Bulas D, Sell J, Chamberlain R, Quivers E. Thrombotic complications in a pediatric cardiovascular surgery population: a nine-year experience. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:465-467.
 142. Manlihot C, Menjak IB, Brandão LR, et al. Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. *Circulation.* 2011;124:1511–9.
 143. Zaffanello M, Franchini M. Thromboembolism in childhood nephrotic syndrome: a rare but serious complication. *Hematology.* 2007;12:69–73.
 144. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 2009;124:747–57.
 145. Düzgün N. Antifosfolipid Antikor Sendromu. 2013;9:203–9.
 146. Olive D, André E, Brocard O, Labrude P, Alexandre P. [Systemic lupus erythematosus manifested by thrombophlebitis of the lower limbs]. *Arch Fr pediatri.* 1979;36(8):807–11..
 147. Yönel İ. AFAS'da trombosit membran glikoprotein polimorfizmlerinin sıklığı ve klinik etkileri. İstanbul Üniversitesi; 2010.
 148. Kılıç Ş. Antifosfolipid Sendromu. *Türkiye Klinikleri Pediatri Bilim Dergisi.* Türkiye Klinikleri; 2008;4:57–61.
 149. Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid syndrome in pediatrics. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33:499–523.
 150. Jansson JH, Johansson B, Boman K, Nilsson TK. Hypo-fibrinolysis in patients with hypertension and elevated cholesterol. *J Intern Med.* 1991;229:309–16.
 151. National Heart, Lung, and Blood Institute. Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescent. 2012.
 152. McCrindle BW, Eisenmann JC, Tremblay MS, et al. Hyperlipidemia in children. *Thromb Res.* 2006;118:49–58.
 153. Umit H, Asil T, Celik Y, Tezel A, et al. Cerebral sinus thrombosis in patients with inflammatory bowel disease: a case report. *World J Gastroenterol.* 2005;11:5404–7.
 154. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2008;2:1–23.
 155. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut.* 2004;53:542–8.
 156. Guerra Montero LJ, Ingver A, Casañas A, Sosa C, Iade B. Clinical characteristics of patients with inflammatory bowel disease and thromboembolic events. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2010;40:134–41.

157. Huber W, Herrmann G, Schuster T, Phillip V, Saugel B, Schultheiss C, et al. Life-threatening complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a systematic analysis of admissions to an ICU during 18 years. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010;135:668–74.
158. Kao A, Dlugos D, Hunter V, Mamula P, Thorarensen O. Anticoagulation therapy in cerebral sinovenous thrombosis and ulcerative colitis in children. *J Child Neurol.* 2002;17:479–82.
159. Scaldaferri F, Lancellotti S, Pizzoferrato M, De Cristofaro R. Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: new players in gut inflammation. *World J Gastroenterol.* 2011;17:594–608.
160. Murch SH, Braegger CP, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Location of tumour necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. *Gut.* 1993;34:1705–9.
161. Murch SH. Sulphation of proteoglycans and intestinal function. *J Gastroenterol Hepatol.* 1995;10:210–2.
162. Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:174–86.
163. Barclay AR, Keightley JM, Horrocks I, Garrick V, McGrogan P, Russell RK. Cerebral thromboembolic events in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Apr;16:677–83.
164. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis.* 2012;2:171–83.
165. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, Morabito D, Speetzen LS. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg.* 2004;240:490-8.
166. Godat LN, Kobayashi L, Chang DC, Coimbra R. Can we ever stop worrying about venous thromboembolism after trauma? *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78:475–80.
167. Thompson AJ, McSwain SD, Webb SA, Stroud MA, Streck CJ. Venous thromboembolism prophylaxis in the pediatric trauma population. *J Pediatr Surg.* 2013;48:1413–21.
168. Dilli D, Oğuz S, Dilmen U .Yenidoğan Trombozunda Güncel Yaklaşımlar. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2009;3.
169. Kurekci E, Kaye R, Koehler M. Chylothorax and chylopericardium: a complication of a central venous catheter. *J Pediatr.* 1998;132:1064–6.
170. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics.* 1995;96:939–43.
171. Kuhle S, Massicotte P, Chan A, Mitchell L. A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry. *Thromb Haemost.* 2004;92:729–33.
172. Greenway A, Massicotte MP, Monagle P. Neonatal thrombosis and its treatment. *Blood Rev.* 2004;18:75–84.
173. Kim JH, Lee YS, Kim SH, Lee SK, Lim MK, Kim HS. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology.* 2001;219:645–50.

174. Sakha SH, Rafeey M, Tarzamani MK. Portal venous thrombosis after umbilical vein catheterization. *Indian J Gastroenterol.* 2006;26:283–4.
175. Thornburg C, Pipe S. Neonatal thromboembolic emergencies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11:198–206.
176. deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med.* 2001;345:417–23.
177. Andrew ME, Monagle P, deVeber G, Chan AK. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2001; 358–74.
178. Ünüvar A. Kalıtsal Trombofililer. *Türk Hematol Derneği XXXVI Ulus Hematol Kongresi Konuşmaları Kitapçığı.* 2010;116–21.
179. Kayaalp SO. Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 13. baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2013; 583-625
180. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* American College of Chest Physicians; 2012;141:737–801.
181. Nowak-Göttl U, Kurnik K, Krümpel A, Stoll M. Thrombophilia in the young. *Hämostaseologie.* 2008;28:16–20.
182. Günes AM, Baytan B, Günay U. The influence of risk factors in promoting thrombosis during childhood: the role of acquired factors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23:399–410.
183. Çolak Ü. Çocuklarda tromboz ve sebepleri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun, Uzmanlık tezi,2015; 40-89
184. Oren H, Devocioğlu O, Ertem M ve ark. Analysis of pediatric thrombotic patients in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol.* 21:573–83.
185. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr.* 2001;139:676–81.
186. Athale U, Siciliano S, Thabane L, Pai N, Cox S, Lathia A, et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51:792–7.
187. O'Brien SH, Klima J, Termuhlen AM, Kelleher KJ. Venous thromboembolism and adolescent and young adult oncology inpatients in US children's hospitals, 2001 to 2008. *J Pediatr.* 2011;159:133–7.
188. Lipay N V, Zmitrovich AI, Aleinikova O V. Epidemiology of venous thromboembolism in children with malignant diseases: a single-center study of the Belarusian Center for Pediatric Oncology and Hematology. *Thromb Res.* 2011;128:130–4.
189. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:29–40.
190. Hughes S, Szeki I, Nash MJ, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease patients-the practical aspects. *Clin Kidney J.* 2014;7:442–9.
191. Junker R, Koch HG, Auberger K, Münchow N, Ehrenforth S, Nowak-Göttl U. Prothrombin G20210A gene mutation and further

- prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2568–72.
192. Kujovich JL. Prothrombin-Related Thrombophilia. *GeneReviews*. seattle: University of Washington, Seattle; 2006. 1-108 p.
 193. Whayne TF. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, venous thrombosis, cardiovascular risk, and other effects. *Angiology.* 2015;66:401–4.
 194. Yilmaz E, Akar E, Akar N. Effect of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish deep vein thromboembolic patients with and without prothrombin 20210 G-A. *Turkish J Haematol.* 2004;21(2):83–6.
 195. Bargahi N, Farajzadeh M, Poursadegh-Zonouzi A, Farajzadeh D. Prevalence of thrombophilic gene polymorphisms in an Azari population of Iran. *Hematol Rep.* 2014;6:5321.



EKLER

EK-1 KISALTMALAR

ADAMST13	: Von Willebrand faktör ayırma proteazı
ADP	: Adenozin difosfat
AFA	: Anti fosfolipid antikor
AFAS	: Antifosfolipid sendromu
Aİİ	: Arteriyel iskemik inme
AK	: Aort koarktasyonu
AKA	: Antikardiyolipin antikor
ALL	: Akut lenfositik lösemi
AML	: Akut myelositik lösemi
ANA	: Anti nükleer antikor
APC	: Aktive protein C
aPTZ	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASA	: Asetil salisilik asit
ASD	: Atrial septal defekt
AT	: Antitrombin
ATE	: Arteriyel tromboembolizm
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca	: Kalsiyum
CP	: Kanser prokoagulant
CSVT	: Serebrosinovenöz tromboz
DF	: Doku faktörü
DIK	: Yaygın damar içi pıhtılaşma
DKMP	: Dilate kardiyomyopati
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	: Derin ven trombozu
EBV	: Epstein Barr Virüs
ECMO	: Ekstrakorporal membran oksijenasyonu
EKO	: Ekokardiyografi
Ekst	: Ekstremiteler

ET	: Esansiyel trombositemi
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FVL	: Faktör V Leiden
GP	: Glikoprotein
HELLP	: Hemoliz, karaciğer enzimlerinde artış, trombositopeni
Hİ	: Hemorajik inme
HİT	: Heparinin tetiklediği trombositopeni
HKMP	: Hipertrofik kardiyomyopati
HMWK	: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
Hmz	: Homozigot
Htz	: Heterozigot
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
IFN-y	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
İBH	: İnfalarnatuvar barsak hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezlik
KİBAS	: Kafa içi basınç artış sendromu
KKH	: Konjenital kalp hastalığı
KML	: Kronik myelositer lösemi
LAK	: Lupus antikoagölan
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
Lp (a)	: Lipoprotein a
MELAS	: Mitokondrial ensefalopati, laktik asidoz, stroke benzeri atak
MP	: Mikropartikül
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat Redüktaz
NETs	: Nötrofil ekstraselüler tuzaklar
NS	: Nefrotik sendrom
OD	: Otozomal dominant
OKS	: Oral kontraseptif

OR	: Otozomal resesif
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitör
PC	: Protein C
PDA	: Patent duktus arteriyozus
PE	: Pulmoner emboli
PHIS	: Pediatrik hasta bilgilendirme sistemi
PHT	: Pulmoner hipertansiyon
PL	: Fosfolipid
PNH	: Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
PS	: Protein S
PT	: Protrombin zamanı
PVT	: Portal ven trombozu
r-tPA	: Rekombinant doku plazminojen aktivatörü
RVT	: Renal ven trombozu
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SVH	: Sol ventrikül hipoplazisi
SVK	: Santral venöz kateter
SVT	: Sinovenöz tromboz
TAFI	: Trombinle aktive olan fibrinoliz inhibitörü
TF	: Doku faktörü
TFPI	: Doku faktörü yolu inhibitörü
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör alfa
TOF	: Fallot tetralojisi
t-PA	: Doku plazminojen aktivatörü
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura
TxA2	: Tromboksan A2
UFH	: Anfraksiyone heparin
USG	: Ultrasonografi
VCS	: Vena kava süperior
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VSD	: Ventriküler septal defekt
VTE	: Venöz tromboemboli

vWF : von Willebrand Faktör
vWFAg : von Willebrand Faktör Antijeni
YDYBÜ : Yenidoğan yoğunbakım ünitesi



EK-2 ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil- 1: Trombüs oluşumu ve antitrombotik olaylar	4
Şekil- 2: Pıhtılaşma kaskadı ile birlikte pıhtı oluşmasında ardışık aktivasyon ve amplifikasyon (2).....	5
Şekil- 3: Hemostatik mekanizma (2)	6
Şekil- 4: Hemostaz dengesi (5).....	7
Şekil- 5: GÜNÜMÜZDE virchow triadı (4).....	8
Şekil- 6: Arteriyel ve venöz tromboz oluşumu (4,5)	9
Şekil- 7: Purpura fulminans (A) ve derin ven trombozu (B) (30)	14
Şekil- 8: Faktör V leiden mutasyonu	17
Şekil- 9: Sepsiste yaygın damar içi pıhtılaşma patogenezi (105)	26
Şekil- 10: Kansere hastalarında tromboz için tanımlanan risk faktörleri (107)28	
Şekil- 11: Hemostatik sistemin tümör hücresi tarafından aktive edilmesi	29
Şekil- 12: Başvuru yakınmaları	56
Şekil- 13: Tromboz lokalizasyonu	57
Şekil- 14: Enfeksiyonu olan olguların değerlendirilmesi	58

EK-3 TABLOLAR DİZİNİ

Tablo- 1: Çocukluk çağında sık görülen genetik ve akkiz risk faktörleri (1,7)	11
Tablo- 2: Trombozda tanı için görüntüleme yöntemleri (1)	40
Tablo- 3: Trombozun ve antikoagülan tedavinin trombofili testlerine etkisi (1)	41
Tablo- 4: Klasik heparin dozunun ayarlanması (180)	43
Tablo- 5: Heparin dozu ve geçen süreye göre protamin sülfat dozu (180)..	44
Tablo- 6: Enoksaparin ve Reviparin tedavi ve profilaksi dozları (181).....	45
Tablo- 7: Enoksaparin dozunun anti-FXa düzeyine göre ayarlanması (7,180)	45
Tablo- 8: Varfarin tedavisinin 2-4. gündeki INR göre doz ayarlanması (180)	47
Tablo- 9: Varfarinin 4. günden sonra INR sonucuna idamesi (180).....	47
Tablo- 10: Antikoagülan tedavide idame süresi (Münster protokolü) (181) .	50
Tablo- 11: Yenidoğan dönemindeki hastaların demografik verileri	55
Tablo- 12: Kazanılmış risk faktörlerin değerlendirilmesi	57
Tablo- 13: Kateteri olan olguların değerlendirilmesi	59
Tablo- 14: Konjenital kalp hastalıklı olguların demografik verileri	60
Tablo- 15: Kansersiz olguların değerlendirilmesi.....	61
Tablo- 16: Renal hastalıklı olgular	62
Tablo- 17: Konjenital risk faktörü varlığı	62
Tablo- 18: FVL mutasyonlu olgular	63
Tablo- 19: MTHFR mutasyonu gönderilen olguların değerlendirilmesi.....	63
Tablo- 20: Protrombin gen mutasyonunun değerlendirilmesi	63
Tablo- 21: PAI mutasyonlu olguların değerlendirilmesi.....	64
Tablo- 22: FVL mutasyonu ve MTHFR mutasyonu birlikteliği.....	64
Tablo- 23: Diğer genetik faktörlerin değerlendirilmesi.....	65
Tablo- 24: Konjenital ve kazanılmış faktörlerinin birlikte değerlendirilmesi..	65
Tablo- 25: Tromboz tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri	66
Tablo- 26: Hastaların tedavi seçenekleri	66
Tablo- 27: Profilakside kullanılan ilaçlar ve dağılımı	67

EK-4 TROMBOZLU HASTA ÇALIŞMA FORMU

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PEDIATRİK HEMATOLOJİ TROMBOZLU HASTA FORMU

ADI SOYADI	YAŞI	CİNSİYET :
		KIZ ()
		ERKEK ()
ŞİKAYETİ	:	
AİLE ÖYKÜSÜ	()	
TROMBOZ YERİ		
Arter	()	
Serebral ven	()	
Derin venler	()	
Portal Ven	()	
İntra Kardiyak	()	
Diğer	()	
KAZANILMIŞ RİSK FAKTÖRÜ		
Enfeksiyon	()	
Santral kateter	()	
Malignite	()	tedavi protokolü zamanı
Renal Hastalıklar	()	
Konjenital Kalp Hastalığı	()	
Diğer	()	
KONJENİTAL RİSK FAKTÖRÜ		
FVL Mutasyonu	()	
MTHFR Mutasyonu	()	
Homocystinuria	()	
Protein C eksikliği	()	
Protein S eksikliği	()	
Antithrombin III eksikliği	()	
Diğer	()	
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ	USG ()	BT ()
	MR ()	DİĞER ()
PRİMER TEDAVİ		
Antitrombotik tedavi	()	
Trombolitik tedavi	()	
Trombektomi	()	
PRİMER TEDAVİ SÜRESİ	:	
PROFİLAKTİK TEDAVİ		
	Süresi ()	
TEDAVİYE YANIT		
KOMPLİKASYON		
	Hemipleji ()	
	Konvülzyon ()	
	Diğer ()	
İZLEM SONUCU		
	Ex ()	
	Sekel ()	
REKURRENS	()	

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlama, yürütme ve değerlendirme safhalarında benden desteğini ve sabrını esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Birol BAYTAN'a, eğitim sürecimde emeiği geçen başta ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Baőkanı sayın Prof. Dr. Betül Berrin SEVİNİR olmak üzere tüm değerli hocalarıma, değerli uzman ağabey ve ablalarıma, birlikte çok zorlu günler ve geceler geçirdiğim tüm asistan, hemőire, sekreter ve personel arkadaőlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca tanıdığım günden bugüne her zaman, her konuda desteğini esirgemeyen, oğlumuz Onur'un büyümesinde asıl emeiği olan eőim Ali őahin KUZUCU'ya ve son olarak her zaman arkamda gücünü hissettiğim aileme sonsuz sevgi ve őükranlarımı sunarım.

Dr. Teslime ERSOY KUZUCU

ÖZGEÇMİŞ

25 Ekim 1977 tarihinde Mersin’de doğdum. İlköğrenimimi 1983-1987 yılları arasında Mersin Korucular Köyü İlkokulu’nda, orta ve lise öğrenimi 1988-1994 yılları arasında Mersin Tevfik Sırrı Gür Lisesi’nde tamamladıktan sonra 1996 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazanarak tıp eğitimime başladım ve 2002 yılında mezun oldum. Nisan 2011 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazandım. Ekim 2011 tarihinden beri Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim.