



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİMDALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GÖRÜLEN TROMBOZ
VAKALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN
DR.ELİF CANBOLAT

ANKARA - 2022



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİMDALİ

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GÖRÜLEN TROMBOZ
VAKALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN
DR.ELİF CANBOLAT

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. LALE OLCAY

ANKARA - 2022

TEŞEKKÜR

Çocukluk hayalim olan mesleğimde uzman olma sürecim sonlarına yaklaştım.

Bir kadın olarak bu ülkede özgür ve hür irademle yaşadığım her gün için teşekkürü borç bildiğim, ışıyla bizleri aydınlatan Ulu Önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e,

Başkent pediatri ailesine ilk katıldığım günden beri beni bir anne, bir öğretmen gibi sahiplenen, değerli hocam Prof.Dr.Lale OLCAY'a,

Eğitimimde çok büyük emeği olan, hem insanlığı hem doktor olarak engin bilgileri ile beni kendine hayran bırakan sayın hocam Prof.Dr. Esra BASKIN 'a,

İstatistik bölümünden desteklerini esirgemeyen sayın Uğur TOPRAK Hocama,

Tıbbi genetik bölümünden saygıdeğer Feride Hocama,

Tanıdığım günden beri hayatımı değiştiren, sevgili eşim Dr. Oytun CANBOLAT'a,

Benim hayatımın vazgeçilmezi olan oğullarım Tulpar ve Artun'uma,

Uzmanlık sürecinde bana destek olan, sırtımı yasladığım canım anneme, bitanecik babama, ve diğer aile büyüklerime,

Acı tatlı günleri ile uzmanlık yolunda benimle beraber yürüyen asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLOLAR.....	vii
ŞEKİLLER.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
ÖZET	xvi
ABSTRACT	xviii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.1.1. Primer Hemostaz ve Sekonder Hemostaz	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.2. Pediatrik Dönemde Tromboz Oluşumu İçin Risk Faktörleri:	6
2.2.1. Tromboza Yatkınlık Yaratın Kalıtsal Risk Faktörleri.....	7
2.2.1.1. Faktör V Leiden Mutasyonu.....	9
2.2.1.2. Aktive Protein C Direnci.....	9
2.2.1.3. Protrombin Gen Mutasyonu.....	9
2.2.1.4. Plazminojen Aktivatör İnhibitör Gen Mutasyonları.....	10
2.2.1.5. Anti Trombin III Eksikliği.....	10
2.2.1.6. Protein C Eksikliği.....	10
2.2.1.7. Protein S Eksikliği	11
2.2.1.8. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Mutasyonları	12
2.2.1.9. Hiperhomosisteinemi	12
2.2.1.10. Faktör VIII Düzeyi Yüksekliği	13
2.2.1.11. Disfibrinojenemi.....	14
2.2.1.12. Hemoglobin S Taşıyıcılığı.....	14
2.2.2. Tromboza Yatkınlık Yaratın Edinsel Risk Faktörleri.....	14
2.2.2.1. Yapışkan Trombosit Sendromu	14
2.2.2.2. Antifosfolipid Sendromu (AFAS)	15
2.2.2.3. Malignite	15
2.2.2.4. Endojen ve Ekzojen Hormonlar	15

2.2.2.5. İnflamasyon	16
2.2.2.6. Travma.....	16
2.2.2.7. Demir Eksikliği	16
2.3. Trombozda Klinik Bulgular	16
2.4. Trombozun Yerleşim Yerleri.....	18
2.4.1. Venöz Tromboz	19
2.4.2. Arteriyel Tromboz:	20
2.4.2.1. Kateter ilişkili arteriyel tromboz	20
2.4.2.2. Kardiyak kateterizasyon ilişkili arteriyel tromboz.....	20
2.4.2.3. Kateter ilişkili olmayan arteriyel tromboz	21
2.4.3. Kardiyak Tromboz.....	21
2.5. Çocukluk Çağında Tromboz Laboratuvar Testleri	21
2.6. Çocukluk Çağında Tromboz Tanısında Görüntüleme Teknikleri.....	22
2.7. Çocukluk Çağında Tromboz Tedavisi	23
2.7.1. Pediatrik Dönemde Antikoagülan Tedavi Yaklaşımı	27
2.8. Tromboz Durumunda Görülebilecek Komplikasyonlar	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1. Verilerin Toplanması ve Hasta Seçimi.....	30
3.2. Altta Yatan Hastalıklar	30
3.3. Tromboz Yerleri	31
3.4. Laboratuvar Testleri	32
3.5. Tedavi Yöntemleri	32
3.6. İstatistiksel Yöntem	33
4. BULGULAR	34
4.1. Yaş Dağılımı	34
4.2. Cinsiyet Dağılımı.....	35
4.3. Tanı Konulan ve Takibin Yapıldığı Bölümler	35
4.4. Tromboz Yerleri	37
4.5. Radyolojik Görüntüleme.....	39
4.6. Damar türü, Ek hastalıklar ve Kan Grubu	40
4.7. Tromboz Parametreleri.....	41
4.8. Tedavi.....	61
4.9. Değerlendirilen Parametrelerin Birbirleri ile İlişkileri.....	62

4.9.1. Yaş Dağılımına Göre Ek Hastalık, Risk Faktörleri Ve Tromboz Yerlerinin Değerlendirilmesi.....	62
4.9.2. Romatolojik Faktörlerle Tromboze Olan Damar Türü İlişkisi	67
4.9.3 Parametrelerin Trombozun Tekrarlaması ile ilişkisi	70
4.9.4. Değerlendirilen Parametrelerin Kalıtsal Trombofililer ile İlişkisi	72
4.10. Bulguların Özeti.....	89
5. TARTIŞMA.....	93
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	103
KAYNAKLAR.....	104
EK-1: Kalıtsal Trombofili Durumlarının Ek Hastalık ve Risk Faktörleri İle İlişkisi	



TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 2. 1. Tromboemboli Etyolojisinde Rol Oynayan Faktörler.....	6
Tablo 2. 2. Pediatrik Trombotik Olaylarda Risk Faktörleri	7
Tablo 2. 3 Genetik Geçişli Trombofili Testlerinin Yapılması Gereken Durumlar	8
Tablo 2. 4. Kalıtsal Trombofililerin Venöz Ve Arteriyel Tromboz Durumları İle İlişkisi.....	8
Tablo 2. 5. Hiperhomosisteinemi Görülen Durumlar.....	12
Tablo 2. 6. Venöz Tromboembolide Klinik Bulgular	17
Tablo 2. 7. Arteriyel Tromboembolide Klinik Bulgular.....	18
Tablo 2. 8. Çocukluk Çağında Görülen Tromboz Vakalarında Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri.....	22
Tablo 2. 9. Pediatrik Dönemde Arteriyel Trombozda Kullanılan İlaçlar	24
Tablo 2. 10. Pediatrik Dönemde Görülen Venöz Tromboz Durumlarında Kullanılan Tedaviler.....	25
Tablo 2. 11. Türk Hematoloji Derneği'nin Çocukluk Çağında Tromboz Tedavi Rehberi .	26
Tablo 2. 12. Çocuklarda Kullanılan Antikoagülan Tedavi Ajanları.....	28
Tablo 3.1. Tromboz yerleri.....	31
Tablo 3.2. Laboratuvar Testleri	32
Tablo 4.1 Tanıları Koyan Bölümler	36
Tablo 4.2. Takibin Yapıldığı Bölümler	37
Tablo 4.3. Hastalarda Tespit Edilen Trombozun Vücuttaki Yeri.....	38
Tablo 4.4. Hastaların Tromboz Tanıları Konulurken Yapılan Radyolojik Görüntülemeler	39

Tablo 4.5. Hastaların Altta Yatan Hastalığına Göre Cinsiyetleri Ve Akrabalık Durumları	41
Tablo 4.6. Çalışmada Değerlendirilen Tromboz Parametreleri.....	42
Tablo 4.7. Protrombin Zamanı	43
Tablo 4.8. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı Değeri	43
Tablo 4.9. Faktör I Düzeyi	44
Tablo 4.10. Faktör VII Düzeyi	44
Tablo 4.11. Faktör VIII Düzeyi	45
Tablo 4.12. Von Willebrand Faktör Düzeyi	46
Tablo 4.13. Protein C Düzeyi	46
Tablo 4.14. Protein S Düzeyi	47
Tablo 4.15. Antitrombin III Düzeyi	47
Tablo 4.16. Homosistein Düzeyi	48
Tablo 4.17. Vitamin B12 Düzeyi	48
Tablo 4.18. Folik Asit Düzeyi	49
Tablo 4.19. Faktör V Leiden Mutasyon Dağılımı	49
Tablo 4.20. Protrombin 20210 Polimorfizmi Dağılımı	50
Tablo 4.21. Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T Mutasyonu	50
Tablo 4.22. Metilentetrahidrofolat Redüktaz A1298C Mutasyonu.....	51
Tablo 4.23. Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 Geni Polimorfizmi	51
Tablo 4.24. Faktör XIII V34L Mutasyonu	52
Tablo 4.25. D-dimer Düzeyi.....	52

Tablo 4.26. Lipoprotein (a) Düzeyleri.....	53
Tablo 4.27. Total Lipid Düzeyi	53
Tablo 4.28. Trigliserit Düzeyi	54
Tablo 4.29. Kolesterol Düzeyi.....	54
Tablo 4.30. Very Low Density Lipoprotein Düzeyi.....	55
Tablo 4.31. Low Density Lipoprotein Düzeyi.....	55
Tablo 4.32. High Density Lipoprotein Düzeyi	56
Tablo 4.33. Antikardiyolipin İgM Antikor Durumu.....	56
Tablo 4.34. Antikardiyolipin İgG Antikor Durumu	57
Tablo 4.35. Anti Nükleer Antikor Durumu	57
Tablo 4.36. Anti ds DNA Durumu	58
Tablo 4.37. Kompleman 3 Düzeyi	58
Tablo 4.38. Kompleman 4 Düzeyi	59
Tablo 4.39. Serum Demir Düzeyi.....	59
Tablo 4.40. Serum Demir Bağlama Kapasitesi Düzeyi.....	60
Tablo 4.41. Ferritin Düzeyi	60
Tablo 4.42. Mean Platelet Volume düzeyi	61
Tablo 4.43. Hastaların Aldığı Tedavi	61
Tablo 4.44. Yaşa Göre Altta Yatan Hastalık Veya Risk Faktörlerinin Dağılımı	64
Tablo 4.45. Tromboz Yerlerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	66
Tablo 4.46. Antikor Ve Kompleman Düzeylerinin Tromboz Olan Damar Türleri İle İlişkisi	68

Tablo 4.47. Hastaların Ek Hastalıklarına Göre Trombozun Tekrarlama Durumu	70
Tablo 4.48. Cinsiyetlerine Göre Trombozun Tekrarlama Durumu	70
Tablo 4.49. Hastaların Yaşlarına Göre Trombozlarının Tekrarlama Durumu	71
Tablo 4.50. Tromboz Yeri İle Faktör V Leiden Mutasyonu Arasındaki İlişki.....	73
Tablo 4.51. Tromboz Yeri İle Protrombin 20210 Mutasyonu Arasındaki İlişki.....	75
Tablo 4.52. Tromboz Yeri İle MTHFR C677T Polimorfizmi Arasındaki İlişki.....	77
Tablo 4.53. Tromboz Yeri İle MTHFR A1298C Polimorfizmi Arasındaki İlişki	79
Tablo 4.54. Tromboz Yeri İle Plazminojen Aktivatör İnhibitörü Polimorfizmi Arasındaki İlişki	81
Tablo 4.55. Tromboz Yeri ile Faktör XIII V34L Mutasyonu Arasındaki İlişki.....	83
Tablo 4.56. Tromboz Yerlerinin Protein C Düzeyine Göre Dağılımı	85
Tablo 4.57. Tromboz Yerlerinin İle Protein S Düzeyine Göre Dağılımı	87
Tablo 4.58. Laboratuvar Parametreleri -1	89
Tablo 4.59. Laboratuvar Parametreleri -2	90
Tablo 4.60. Laboratuvar Parametreleri -3	90
Tablo 4.61. Laboratuvar Parametreleri -4	90
Tablo 5.1. Olgularımızın tanılarının konulduğu bölümlerin literatürdeki çalışmalarla karşılaştırılması.....	94
Tablo 5.2. Olgularımızın diğer çalışmalarda karşılaştırmalı değerlendirmesi	97
Tablo 5.3. Olgularımızın Verilerinin Literatürdeki Olgularla Karşılaştırılması	100

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Hemostaz dengesi.....	3
Şekil 2.2. Endotel lezyonu ile başlayan pıhtılaşma süreci.....	4
Şekil 2.3. Pıhtılaşma faktörlerinin fibrin tıkaçı oluşturma süreci.....	5
Şekil 2.4. Pıhtılaşma Sürecinde Ekstrinsik, İntrensik ve Ortak yolak.	5
Şekil 2.5. Aktive Protein C'nin etkisi ile başlayan biyokimyasal kaskadlar.....	11
Şekil 2.6. Homosisteinin rol aldığı biyokimyasal yollar 13	13
Şekil 2.7. Arteriyel ve venöz trombozda ortak risk faktörleri.....	19
Şekil 2.8. Yaşa göre antikoagülan tedavi şeması.....	27
Şekil 4.1. Yaş gruplarına göre tromboz sıklığının dağılımı	34
Şekil 4.2. Trombozun cinsiyete göre dağılımı.....	35
Şekil 4.3. Yaş gruplarına göre ek hastalıkların dağılımı	63
Şekil 4.4. Tromboz yerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	65
Şekil 4.5. Kalıtsal trombofililerin cinsiyetlere göre dağılımı	72
Şekil 4.6. Faktör V Leiden mutasyonu ile tromboz yeri ilişkisi.....	74
Şekil 4.7. Protrombin 20210 mutasyonu ile tromboz görülen yerlerin ilişkisi	76
Şekil 4.8. Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T Polimorfizmi Ve Tromboz Yeri İlişkisi	78
Şekil 4.9. Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C polimorfizmleri ile tromboz lokalizasyonu arasındaki ilişki.....	80
Şekil 4.10. Plazminojen aktivatör inhibitör polimorfizmleri ile tromboz görülen yerler arasındaki ilişki.....	82

Şekil 4.11. Faktör XIII V34L mutasyonu ile tromboz yeri arasındaki ilişki.....	84
--	----



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

A,	Adenin
ACT,	Activated clotting time
AFA,	Antifosfolipid Antikor
AFAS,	Antifosfolipid Antikor Sendromu
Aİİ,	Arteriyel iskemik İnme
AKA,	Antikardiyolipin Antikor
ALL,	Akut Lenfoblastik Lösemi
ANA,	Anti nükleer antikor
APC,	Aktive Protein C
APTZ,	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ASD,	Atriyal Septal Defekt
ASH,	American Society of Hematology
AT,	Antitrombin
AV	Arteryoovenöz
AVSD,	Atriyovenriküler Septal Defekt
BT,	Bilgisayarlı Tomografi
C,	Sitozin
CHEST,	American Collage of Chest Phisians
CMV,	Sitomegalovirus
DİK,	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DKH,	Doğumsal Kalp Hastalıkları
DKMP,	Dilate Kardiyomyopati
DM,	Diabetes Mellitus
DNA,	Deoksiribonükleik asit
DsDNA,	Double Strain Deoxyribonucleic Acid
DTZ,	Dilüe trombin zamanı
DVT,	Derin ven trombozu
ECT,	Ecarin clotting time
EKMO,	Ekstra Korporeal Membran Oksijenasyonu
EKO,	Ekokardiyografi
F,	Faktör
FSGS,	Fokal Segmental Glomeruloskleroz
G,	Guanin
Hb,	Hemoglobin
HD	Hemodiyaliz
HDL,	High Density Lipoprotein
HIV,	Human Immunodeficiency Virus
HKMP,	Hipertrofik Kardiyomyopati
HT,	Hipertansiyon
Ig,	İmmunoglobulin
INR,	İnternational Normalization Ratio
İBH,	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
İU,	İnternational Unit

İV,	İntravenöz
İVK,	İnferior Vena Kava
KBY,	Kronik Böbrek Yetmezliği
LA,	Lupus antikogulanı
LDL,	Low Density Lipoprotein
Lp,	Lipoprotein
MPV,	Mean Platelet volume
MRI,	Manyetik Rezonans İnceleme
MSS,	Merkezi Sinir Sistemi
MTHFR,	Metilentetrahidrofolatredüktaz
MVP,	Mitral Valv Prolapsusu
PAI,	Plazminojen aktivatör inhibitör
p-ANCA,	Perinükleer-Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor
PAPVC,	Parsiyel Anormal Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi
PC,	Protein C
PDA,	Patent Ductus Arteriozus
PDW,	Platelet Distribution Width
PE,	Pulmoner emboli
PFO,	Patent Foramen Ovale
PNH,	Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri
PS,	Protein S
PT,	Protrombin
PUV,	Posterior Üretral Valv
PVT,	Portal Ven Trombozu
PZ,	Protrombin zamanı
RKMP,	Restriktif Kardiyomyopati
RVT,	Renal Ven Trombozu
SAM,	S-adenozil Metiyonin
Sc,	Subkutan
SDBK,	Serum demir bağlama kapasitesi
SLE,	Sistemik Lupus Eritematozus
SVK,	Santral Venöz Kateter
SSVT,	Serebral Sinus Ven Trombozu
T	Timin
TDP,	Taze Donmuş Plazma
TFPI,	Tissue Factor Pathway İnhibitor
TGA,	Transposition of Great Arteries
tPA,	Tissue Plasminogen Activator
UK,	United Kingdom
USG,	Ultrasonografi
UVK,	Umblikal Venöz Kateter
Po,	Oral
V/P,	Ventilasyon/Perfüzyon
VKA,	Vitamin K Antagonisti
VKS,	Vena Kava Superior
VLDL,	Very Low Density Lipoprotein

VSD,	Ventriküler Septal Defekt
VTE,	Venöz tromboemboli
VUR,	Vezikoüretal Reflü
vWF,	von Willebrand Faktor
WPW,	Wolf Parkinson White Sendromu



ÖZET

Bu çalışmada Başkent Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kliniklerine başvuran 2005 ve 2022 yılları arasında Pediatrik Hematoloji Bölümünün değerlendirdiği trombozlu çocuk hastaların özelliklerinin geriye dönük değerlendirilmesi, hematolojik ve genetik parametrelerinin belirlenmesi, bu verilerin karşılaştırılması, tromboz konusunda bulunduğumuz noktanın belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu hastalarda tromboz yeri, tanıyı koyan bölüm, takipli olduğu bölüm, tanının hangi görüntüleme ile konulduğu, arteriyel veya venöz oluşu, eşlik eden hastalıklar, laboratuvar parametreleri [protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ), fibrinojen, Faktör (F) II, FVII, FVIII, FXII, von Willebrand faktör (vWF), protein C (PC), protein S (PS) düzeyleri, antitrombin (AT) III, homosistein, B12, folik asit, FV Leiden mutasyonu, protrombin (PT) 20210G-A nükleotid değişimi, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T mutasyonu, MTHFR A1298C mutasyonu, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) 4G/5G polimorfizmi, FXIII V34L, d-dimer, lipoprotein (Lp) a, total lipit, trigliserit, total kolesterol, very low density lipoprotein (VLDL), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), antikardiyolipin (AKA) İgM, AKA İgG, anti nükleer antikor (ANA), anti double strain deoxyribonucleic acid (ds DNA), C3, C4, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi (SDBK), ferritin, mean platelet volume (MPV)] , aldıkları tedavi, tedaviyi veren bölüm, tekrarlama durumu, trombozun hastane yatışı sırasında olup olmadığı incelendi.

Bu çalışmada 166 trombozlu çocuk hastanın verileri taranarak yapılan analizler sonucunda tromboz en sık 2-12 yaş aralığında görülmüştür. Tromboz yeri ile F V Leiden mutasyonu ilişkisi incelendiğinde tromboz yeri ile Faktör V Leiden mutasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.04$). Ferritin düzeyi incelendiğinde ferritin parametresinin bakılan 62 hastadan 43 (%69,4) tanesinde düşük olduğu görüldü. Bu nedenle bu hastalarda demir eksikliği olduğu düşünüldü. Anti nükleer antikor pozitifliği saptanan hastalarda daha çok venöz tromboz olduğu, bunu sıklık sırasına göre mikrovasküler-kapiller damarların takip ettiği görülmektedir. Bu durum bu parametrelerin literatürde önerildiği gibi sadece arteriyel trombozlarda taranması gerektiği görüşünün tekrar değerlendirilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda en sık görülen kalıtsal trombofili PAI polimorfizmleri şeklinde tespit edilmiştir. Bu VLDL ($p=0.005$) ve Lipoprotein (a) yüksekliklerinin ($p=0.002$) tek başlarına tromboz yerleri ile

karşılaştırmalarında anlamlı olarak ilişkili olduğu tespit edilmiş olup bu konuda daha kapsamlı araştırmalar yapılması gerektiği ortaya konulmuştur.

Anahtar kelimeler: Tromboz, pediatrik tromboz, tromboemboli



ABSTRACT

In this study, it was aimed to retrospectively evaluate the characteristics of pediatric patients with thrombosis, who were evaluated by the Pediatric Hematology Department between 2005 and 2022, who applied to the Başkent Hospital Pediatrics Department clinics, to determine their hematological and genetic parameters, to compare these data, and to determine our current point regarding thrombosis.

In these patients location of thrombosis, diagnosis department, following department, which radiologic scanning used to diagnose, thrombosis vascular type, concomitant diseases, patients laboratory parameters [Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen, factor (F) II, FVII, FVIII, FXII, von Willebrand factor (VWF), protein C (PC), protein S (PS) levels, antithrombin (AT) III, homocysteine, B12, folic acid, FV Leiden mutation, prothrombin (PT) 20210G-A nucleotide change, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation, MTHFR A1298C mutation, plasminogen activator inhibitor (PAI) 4G/5G polymorphism, FXIII V34L, d-dimer, lipoprotein (Lp) a, total lipid, triglyceride, total cholesterol, very low density lipoprotein (VLDL), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), anticardiolipin antibody(ACA) IgM, ACA IgG, anti nuclear antibody (ANA), anti double strand deoxyribonucleic acid (ds DNA), C3, C4, serum iron, total iron binding capacity (TIBC), ferritin, mean platelet volume (MPV)] , treatment they take, treating department, repeating situation, thrombosis relation with hospitalization in this study.

In this study, as a result of the analyzes performed by scanning the data of 166 pediatric patients with thrombosis, thrombosis was seen most frequently in the 2-12 age group.

When the relationship between thrombosis site and F V Leiden mutation was examined, a significant correlation was found between thrombosis site and Factor V Leiden mutation

($p=0.04$). When the ferritin level was examined, it was observed that the ferritin parameter was low in 43 (69.4%) of 62 patients. Therefore, it was thought that these patients had iron deficiency. It is seen that venous thrombosis is more common in patients with anti-nuclear antibody positivity, followed by microvascular-capillary vessels in order of frequency. This situation reveals the necessity of re-evaluating the view that these parameters should be screened only in arterial thrombosis, as suggested in the literature. In

our study, the most common hereditary thrombophilia PAI polymorphisms were identified. These VLDL ($p=0.005$) and Lipoprotein(a) elevations($p=0.002$) were found to be significantly related when compared with thrombosis sites alone, and it was revealed that more comprehensive studies should be done on this subject.

Key words: Thrombosis, pediatric thrombosis, thromboembolism



1. GİRİŞ

Kanın kalp damar sistemi içindeki döngüsü boyunca akışkanlığının korunması ve akımın sürekliliğinin sağlanması organizma için hayati öneme sahiptir. Eğer damar duvarında bir hasar olursa, hemostaz mekanizmaları devreye girer. İlk kez 1856'da Alman patolog Rudolf Virchow tarafından tarif edilen triada göre tromboemboli oluşumu staz, damar hasarı ve kanın koagülasyon yeteneğinin artması ile açıklanmaktadır. Yaklaşık 150 yıl sonra hala bu triad geçerliliğini korumaktadır, her geçen gün eklenen bilgilerle Virchow'un triadı farklı boyutlara taşınmaktadır (1-2).

Erişkin hastalarda sık görülen bir klinik sorun olan tromboz, bilinenin aksine çocukluk çağında da sıklıkla görülmektedir. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ile tromboemboli konusundaki farkındalık giderek artmış; böylece tromboz tanısı alan çocuk sayısında son 15 yılda yaklaşık 10 kat artmıştır. Tromboz, gelişen çocuk hastalarda %1,5-2 oranında mortalite ve ağır morbiditeye yol açabildiğinden, tanının erken konulması ve tedaviye zamanında başlanması büyük önem taşımaktadır (3).

Çocukluk çağında trombozun birçok nedeni vardır. Çocukluk çağında trombozun risk faktörleri erişkin döneme benzemekle birlikte birtakım farklılıklar mevcuttur. Çoğu zaman altta yatan akkiz bir hastalık söz konusudur. Birden fazla risk faktörü, genetik veya kazanılmış risk faktörleri saptanabilir. Faktör V Leiden ve PT 20210GA mutasyonları genetik risk faktörleri içinde en çok görülenlerdir. Metilentetrahidrofolatredüktaz C677T ve A1298C polimorfizmleri ile hiperhomosisteineminin tromboz etyolojisindeki yeri olduğu bilinmekle birlikte tartışmalı durumlar söz konusudur. Çocukluk çağında genetik risk faktörlerinin rutin taranması malignite, kateter varlığı olması durumunda dahi önerilmemektedir (4).

Çocukluk çağında tromboz ile ilgili olarak yapılmış olan kısıtlı sayıdaki çalışmaların, az sayıdaki hasta popülasyonu ile yapıldığı dikkat çekmektedir.

Bu çalışmada 2005-2022 yılları arasında kurumumuza başvuran ve tromboemboli tanısı konulmuş 166 çocuk hasta değerlendirilmiştir.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi; Genel Cerrahi, Yenidoğan ve Pediatrik Kardiyoloji ile Pediatrik Kalp Damar Cerrahisi bölümlerinin çok yoğun çalıştığı transplantasyon ve konjenital kalp hastalıkları ile ilgili operasyonların yoğun olarak yapıldığı referans bir hastanedir. Bu nedenle hastanemizde tromboz vakalarının diğer hastanelere oranla daha yoğun görülebileceğini ve bu hastaların altta yatan hastalığa özgün özelliklerinin bulunduğunu ve hasta takiplerinde bunların dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu çalışmada hastanemizde pediatri ve pediatri dışı bölümlerde görülen tromboz hastalarının takip ve tedavi süreçleri incelenecektir.

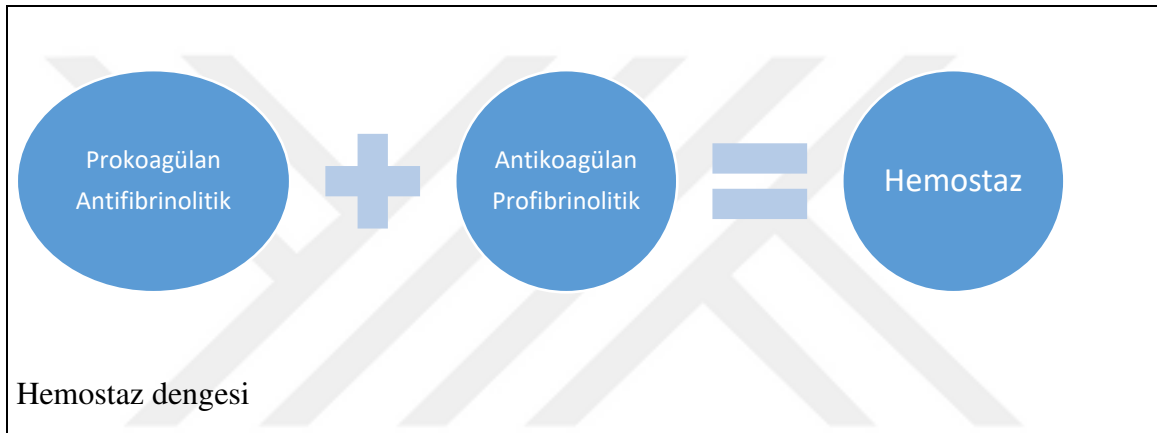
Bu çalışmada hastanemizde; pediatrik hastalardaki tromboz sıklığı, önlenabilir olan edinsel risk faktörlerinin ve önlenemez olan kalıtsal risk faktörlerin sıklığının belirlenmesi, önlenabilir olan edinsel faktörlerin giderilmesi için koruyucu tedbirlerin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Hemostaz, bir kan damarında kanamanın durmasını sağlayan bir mekanizmadır. Birbiriyle bağlantılı birden çok adımı içeren bir süreçtir. Bu kaskad, kanamayı kontrol eden kan damarının hasarlı bölgesini kapatan bir "tıkaç" oluşumuyla sonuçlanır. Süreç damarı duvarında oluşan bir travma ile başlar (5).

Hemostazın ince dengesini sağlayan faktörler şekil 2.1’de gösterilmiştir.

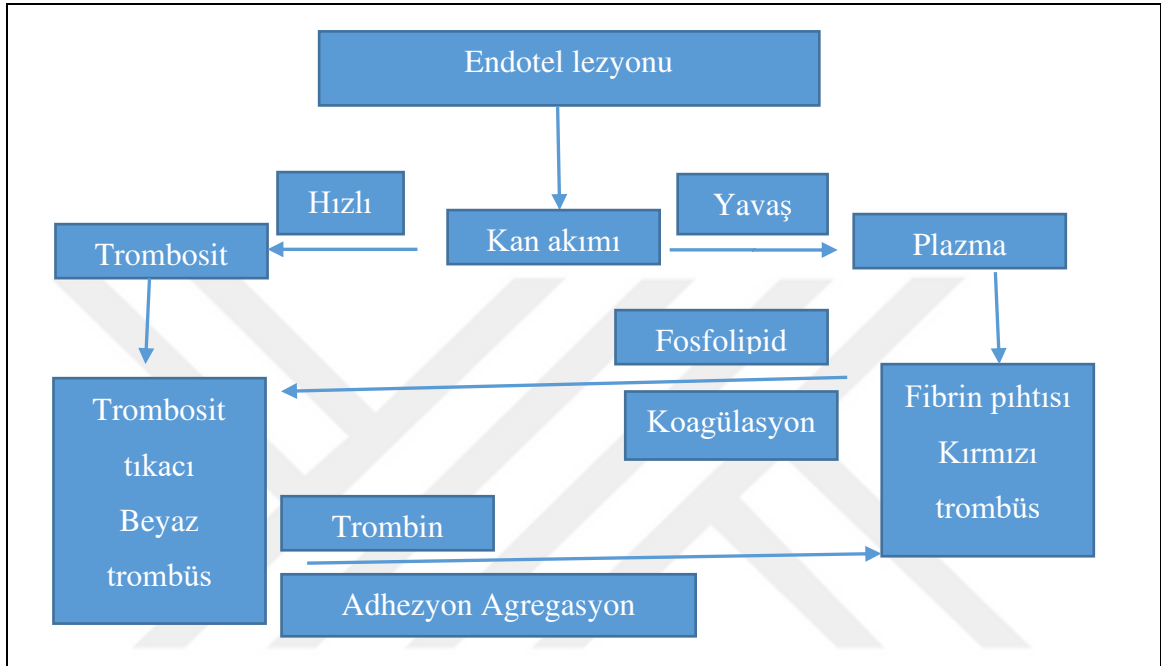


Şekil 2.1. Hemostaz dengesi (6 numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır); prokoagulan ile antifibrinolitik ve antikoagulan ile profibrinolitik sistemlerin dengeli çalışması ile sağlanır.

Pıhtılaşma, hematolojik sistemin doğal bir özelliğidir ve sağlıklı koşullar altında, prokoagulan ve anti-trombotik faktörler arasındaki denge ile normal kan akışı korunur. Hiperkoagülasyon durumu ve ardından gelen tromboembolizm, pıhtılaşmayı sağlayan faktörlerin aşırı aktivitesinin veya pıhtılaşma önleyici maddelerin eksikliğinin bir sonucudur. Faktörlerin etkileşimi karmaşıktır. Virchow tarafından 1856'da tarif edildiği gibi hiperkoagülasyon, vasküler staz ve vasküler travma üçlüsü hala geçerlidir ve vasküler tromboembolizmin habercisi olmaya devam etmektedir (7).

Son yıllarda vasküler oklüzyonu etkileyen mekanizmaları araştıran çalışmaların, inflamasyon ve bağışıklık konularına odaklandığı dikkat çekmektedir. Trombosit fonksiyonu ve tromboza aracılık eden mekanik yolların aydınlatılmasındaki büyük ilerlemelere rağmen, vasküler tıkalıcı hastalıkların tedavisinde zorluklar devam

etmektedir. Farmakolojik gelişmeler tromboz tedavisindeki başarıyı artırmış ise de tedaviye bağlı kanama riski devam etmektedir. Trombotik riski daha iyi değerlendirmek ve en uygun tedaviyi oluşturmak için; trombotik olmayan hastalıkların hemostaz ve tromboz üzerindeki etkisinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gereklidir (8). Endotel hasarı ile başlayan pıhtı oluşumu süreci şekil 2.2 ‘de gösterilmiştir.

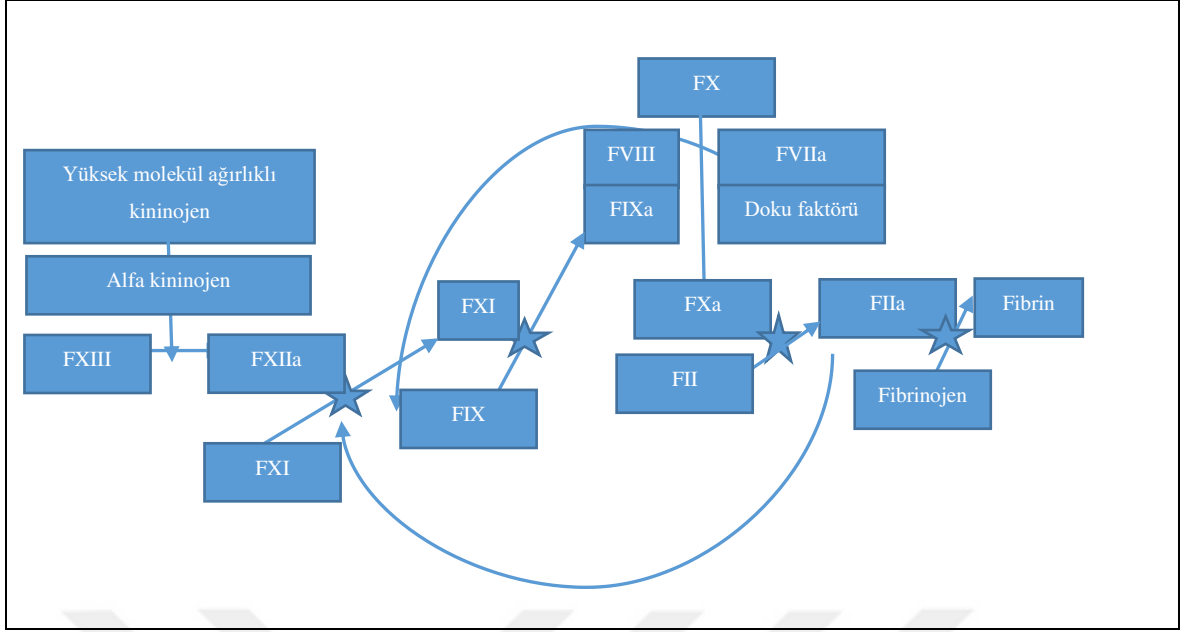


Şekil 2.2. Endotel lezyonu ile başlayan pıhtılaşma süreci (9 numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır). Trombosit birikimi ile beyaz trombüs ve fibrin birikimi ile kırmızı trombüs oluşum süreçleri gösterilmektedir.

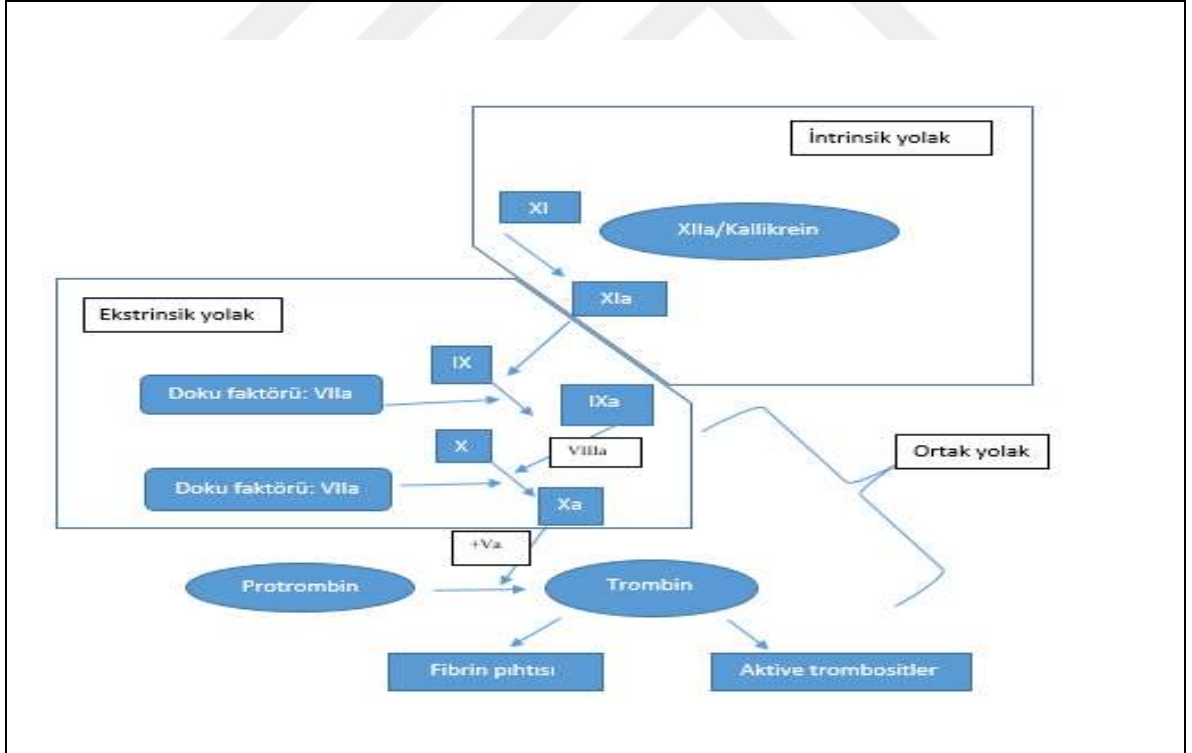
2.1.1. Primer Hemostaz ve Sekonder Hemostaz

Primer hemostaz, süreci megakaryosit ve endotel odacıklarında sentezlenen vWF tarafından başlatılır (10).

Endotel hücrelerinin hasarlı bölgesinde trombositlerin toplanarak bir tıkaç oluşturması ile “primer hemostaz” gerçekleşir. “Sekonder hemostaz” ise, ortak yolağı oluşturmak için bir noktada buluşan intrinsek ve ekstrinsek yolları içerir. Bu ortak yolağı fibrinojenin fibrine dönüşümü ile sonlanır. Oluşan fibrinler iplikler halinde birleşerek trombositlerin birbirine tutunmasına ve böylece tıkaç oluşumuna katkıda bulunur (11).



Şekil 2.3. Pıhtılaşma faktörlerinin fibrin tıkaçı oluşturma süreci (12 numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır): Pıhtılaşma faktörlerinin çalıştığı kaskadlar ile fibrin oluşumu gerçekleşir.



Şekil 2.4. Pıhtılaşma Sürecinde Ekstrinsik, İntrinsik ve Ortak yolak (13 numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır): Ekstrenek ve intrensek yolların ilerleme süreci gösterilmiştir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Venöz tromboemboli (VTE) için oranlar çocuklarda 1/100000, ergenlik döneminde 1/10000, orta yaşta 1/1000, yaşlı popülasyonda 1/100 şeklinde kaydedilmiştir (14).

Genel popülasyonda derin ven trombozu (DVT) insidansı 45-117/100000, pulmoner emboli (PE) insidansı 29-48/100000 şeklinde belirtilmiştir (14).

Çocukluk dönemindeki yıllık venöz tromboz insidansı 0.7-1.4/100000, hastane yatışlarında 53/100000 olarak verilmektedir. Erişkin dönemde ise tromboz insidansı %2-5 arasında saptanmıştır (15).

2.2. Pediatrik Dönemde Tromboz Oluşumu İçin Risk Faktörleri:

Pediatrik yaş grubunda büyük ölçüde venöz trombozlar görülür.

Pediatrik dönemde görülen arteriyel trombozlar sıklıkla kateter ile ilişkilidir(16).

Lipoprotein (a) ve hiperhomosisteineminin arteriyel tromboz riskini artırırken, kalıtsal trombofililerin etkisi daha az görülmektedir. Tromboz oluşumunda endotel hücresinde hasar oluşumunu ve trombositlerin hücrelerinin hiperaktivasyonunun özel bir yeri vardır. Bunlar Tablo 2.1 'de ayrıntılı olarak sunulmuştur(17).

Tablo 2. 1. Tromboemboli Etiyolojisinde Rol Oynayan Faktörler (17 numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır)

İnflamasyon ile seyreden veya immunolojik komponenti olan hastalıklar [Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), vaskülitler vb.]
Myeloproliferasyon, orak hücreli anemi gibi hematolojik hastalıklar
Diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), aterosklerotik durum
Plazminojen aktivatör inhibitör-1 geni polimorfizmi, homosistein yüksekliği, kan lipid değerlerindeki yükselme, Lp(a) artışı vb.

Pediatrik trombotik olaylarda etyolojide rolü olabilecek bazı perinatal durumlar, tıbbi müdahaleler, akut veya kronik hastalıklar, ilaçlar Tablo 2.2 'de gösterilmiştir (18).

Tablo 2.2. Pediatrik Trombotik Olaylarda Risk Faktörleri (Kaynak 18 ve 19'dan değiştirilerek alınmıştır)

1. Perinatal hastalıklar	2. Tıbbi müdahale	3. Akut hastalıklar	4. Kronik hastalıklar	5. İlaçlar
Asfiktik doğum öyküsü	Santral katater takılması	Travma	Malignite	E.coli asparaginase
Diyabetik anne bebeği	Ameliyat	Sepsis	Doğumsal kalp hastalıkları (DKH)	Prednizolon
Yenidoğan döneminde geçirilen enfeksiyonlar	Organ transplantasyonu	Viral enfeksiyonlar	Kronik romatizmal hastalıklar	Koagülasyon faktör konsantreleri
Nekrotizan enterokolit	İmmobilizasyon	Dehidratasyon	Metabolik hastalıklar	Heparin
Dehidratasyon	Alçılama	Akut romatizmal hastalıklar		Antifibrinolitik ajanlar
Konjenital nefrotik sendrom	Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (EKMO)	Nefrotik sendrom		Oral kontraseptifler
Polisitemi		Malignite		Sigara

2.2.1. Tromboza Yatkınlık Yaratan Kalıtsal Risk Faktörleri

Tromboz etyolojisinde genetik geçişli trombofililer ve hemostaz dengesinin bozukluğunun rolü vardır. Kalıtsal geçişli trombofili nedenleri arasında FV Leiden mutasyonu, PT 20210 GA polimorfizmi, ATIII eksikliği, PC ve PS eksiklikleri sayılabilir. Daha nadir olarak plazminojen eksikliği, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) eksikliği, FVIII, FIX, FXI fazlalıkları, heparin kofaktör II eksikliği, AFAS, disfibrinojenemi, hiperhomosisteinemi, tissue factor pathway inhibitör (TFPI) eksiklikleri nedenleri ile trombotik durumlarla karşılaşılabılır (20).

“Genetik geçişli trombofili durumları kimlerde taranmalıdır?” sorusu tromboz durumu ile karşılaşan hekimler için önemli bir sorudur.

Bireyin hayatında ilk kez gerçekleşen VTE durumunda genetik geçişli trombofili testlerinin taranması önerilmemektedir. Tablo 2.3'te görülen özellikli hastalarda bakılan genetik geçişli trombofili tetkikleri antikoagülan tedavi kesilmesi sonrası venöz tromboemboli durumunun tekrar etme olasılığı hakkında bilgi verebilir. Bu tür hastalarda genetik geçişli trombofili taraması tedavi yaklaşımını etkileyecek ise yapılmalıdır.

Tablo 2.3. Genetik Geçişli Trombofili Testlerinin Yapılması Gereken Durumlar (Kaynak 21’den değiştirilerek alınmıştır)

İlk nedeni bilinmeyen trombozu 40 yaşından önce geçiren bireyler
Tekrarlayan VTE öyküsü olan bireyler
Tromboz yatkınlığı olan aile bireyi öyküsü*
Purpura fulminans öyküsü mevcut olan pediatrik hasta grubu
Venöz tromboz riski taşıyan hamile kadınlar

* Tromboza yatkınlığı olan aile bireyi öyküsü: ailede (bireyin kendisi dışında) ≥ 2 semptomatik VTE öyküsü bulunan birinci derece akraba daha olması ve/veya bireyin ailesinde tekrarlayan nedeni saptanamayan VTE öyküsü mevcudiyeti

Faktör V Leiden mutasyonu toplumdaki en sık görülen genetik geçişli trombofili sebebidir. Bazı genetik geçişli trombofili durumlarının genel popülasyondaki prevalansı, tekrarlayan venöz trombozu olan hastalardaki prevalansı, ilk venöz tromboz atağı için rölatif riski, tekrarlayan venöz tromboz atağı için rölatif riski, arteriyel tromboz için rölatif riski tablo 2.4’te belirtilmiştir.

Tablo 2.4. Kalıtsal Trombofililerin Venöz Ve Arteriyel Tromboz Durumları İle İlişkisi (Kaynak 22 değiştirilerek alınmış olup, kaynak 23’ten de yararlanılmıştır)

	Genel popülasyonda ki prevalans değeri	Tekrarlayan venöz trombozu olan hastalarda prevalans değeri	İlk venöz tromboz atağı için rölatif risk	Tekrarlayan venöz tromboz atakları için rölatif risk	Arteriyel tromboemboli için rölatif risk
FV Leiden mutasyonu (R506Q)	%3-7	%20	3-5	1.4	1.3
PS eksikliği	%0.03-0.13	%2	1-10	1-1.4	İlişki gösterilmemiş
PC eksikliği	%0.2	%3	4-6.5	1.4-1.8	İlişki gösterilmemiş
AT III eksikliği	%0.02	%1	5-10	1.9-2.6	İlişki gösterilmemiş
PT20210GA mutasyonu	%0.7-%4	%5	2-3	1.4	0.9

*FV: Faktör V, PS: Protein S, PC: Protein C, AT: Antitrombin, PT: Protrombin

2.2.1.1. Faktör V Leiden Mutasyonu

Faktör V Leiden, FV geninin 1691 nükleotidinde guanin (G) nükleotidinin adenine (A) dönüşmesinin sonucu oluşur. Faktör V geninde 506 pozisyonunda argininin glutamin ile ardışık olarak gelmesi ile bahsedilen mutasyon gelişir ve aktive protein C'nin (APC) FVa'yı parçalama yeteneği bozulur, bu durum artmış trombin üretimine neden olur (24).

Faktör V Leiden Mutasyonu, Tablo 2.4'te de görüldüğü gibi en sık genetik geçişli trombofili nedenidir. Faktör V Leiden, otozomal dominant şekilde kalıtılır. Homozigot mutasyonu olan bireyler en büyük tromboz riski ile karşı karşıya iken, heterozigot mutasyonu olanlarda da tromboz riski vardır (25). Bir başka kaynağa göre FV Leiden mutasyonu heterozigot olan bireylerdeki tromboz insidansı 200 ila 300'de 1'dir ve 5 ila 10 kat artmış tromboz riski ile ilişkilidir. Homozigot olan bireylerde ise 50 ila 100 kat artmış tromboz riski söz konusudur (25).

2.2.1.2. Aktive Protein C Direnci

Çoğunlukla FV RQ506 mutasyonuna bağlı görülen APC direnci, APC tarafından aktive FV'in yetersiz inaktivasyonunu indükler. Bu durum etkilenen bireyde FV'in aktivasyon sürecini uzatarak, arteriyel ve venöz tromboz oluşumuna katkı sağlar (26).

2.2.1.3. Protrombin Gen Mutasyonu

Faktör V Leiden mutasyonunun yol açtığı APC direncinin keşfedilmesinden sonra protrombin üzerinde yapılan genetik incelemeler 20210 nükleotid pozisyonundaki G'in, A ile transizyonunun PT düzeylerini artırma yolu ile venöz trombotik olaylara yol açtığını göstermiştir (27).

2.2.1.4. Plazminojen Aktivatör İnhibitör Gen Mutasyonları

Endojen fibrinolitiklerin önde gelen bir üyesi olan PAI-1 aynı zamanda serin proteinaz inhibitör ailesindendir (28). Plazminojen aktivatör inhibitör-1 geninin 4G/5G polimorfizmi fibrinolitik sistemde işlev kaybına yol açmaktadır (29).

Yapılan çalışmalar 4G/4G taşıyıcılarının, 5G/5G ve 5G/4G allel taşıyıcılarına göre daha yüksek venöz tromboz riski altında olduğunu göstermiştir (7).

2.2.1.5. Anti Trombin III Eksikliği

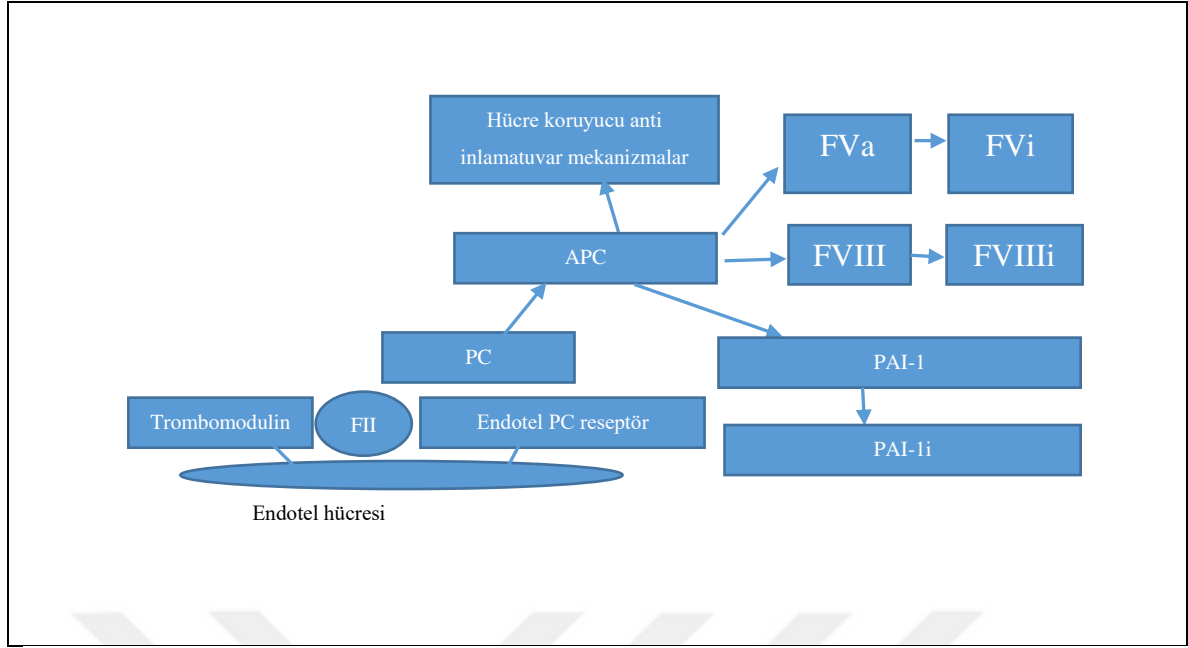
Genellikle venöz tromboza neden olan bu durum nadir de olsa arteriyel tromboza da yol açabilir.

Antitrombin III eksikliği prevalansı, genel popülasyonda 2/1000 civarındadır.

Karaciğerde üretilen ATIII, endotel odacıklarındaki heparin molekülüne tutunur ve trombin ile birleşerek pıhtılaşmayı önler. Antitrombin III eksikliği, erken yaşta tromboz tablosu (50 yaşından küçük bir yaşta görülen tromboz) ile karşımıza çıkabilir. Karaciğer hastalıkları sentezin azalması nedeniyle; DİK, mikroanjiyopati, nefrotik sendrom, sepsis, travma, kardiyovasküler bazı ameliyatlar ise harcanma veya kaybının artması yolu ile eksikliğine neden olabilir (30).

2.2.1.6. Protein C Eksikliği

Protein C, APC'nin etkisini artırır. K vitaminine bağımlı bir zimojendir. Kısmi eksiklik sıklığı (heterozigot) 1/500 ila 1/200 iken, şiddetli PC eksikliği (homozigot veya bileşik heterozigot formlar) 1/750000 ila 1/500000 gibi bir sıklıkla görülür. Bu durum antenatal veya perinatal ölümler ile açıklanabilir. Şekil 2.5'te protein C etkisi ile başlayan biyolojik kaskadlar gösterilmiştir.



*APC: Aktive protein C, FV: Faktör V, FVIII: Faktör VIII, PAI: Plazminojen aktivator inhibitörü, PC: Protein C, FII: Faktör II

Şekil 2.5. Aktive Protein C'nin etkisi ile başlayan biyokimyasal kaskadlar (Kaynak 31'ten değiştirilerek alınmıştır): Aktive protein C 'nin rol aldığı başlıca mekanizmalar; hücre koruyucu anti inflamatuvar yollar, FVa ve FVIIIa'nın aktivasyonu, PAI'nin aktivasyonu olarak sayılabilir.

Vitamin K antagonistleri (VKA) kullanımı, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri, DİK, aktif tromboz gibi durumlarda PC eksikliği ortaya çıkabilir.

2.2.1.7. Protein S Eksikliği

Protein S, APC'nin aktive F V (FVa) ve aktive FVIII (FVIIIa) üzerindeki etkisini regüle eder. Eksikliği pıhtılaşmaya yatkınlık yaratıp, venöz tromboza yol açar (32).

Karaciğer, osteoblastlar, damar düz kas hücreleri ve leydig hücrelerinde sentezlenebilir. Karaciğer hastalığı, nefritik sendrom, kronik enfeksiyonlar, VKA tedavisi, oral kontraseptifler, hamilelik ve DİK nedeni ile eksikliği görülebilir (33).

2.2.1.8. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Mutasyonları

Metilentetrahidrofolat redüktazenzimi homosisteinin metiyonine tekrar metilasyonunda rol alır. Beş,10-metilentetrahidrofolat'ın 5-metiltetrahidrofolat'a dönüşümünde etkili olan bir kofaktör olarak çalışır. Metilentetrahidrofolat redüktazın 677C-Timin(T) mutasyonu ve çeşitli polimorfizmleri gösterilmiştir (34,35,36).

Folat metabolizmasının doğuştan gelen bir bozukluğu olan şiddetli MTHFR noksanlığı otozomalresesifpatern ile kalıtılır (37). Enzimin şiddetli eksikliği durumunda klinik olarak nöral ve vasküler sistemlerde bozukluklar ile karakterize bir fenotip ile hiperhomosisteinemi ve homosistinüri görülür. Metilentetrahidrofolat redüktaz geninde iki adet sık görülen polimorfizm vardır ki bunların homozigot olduğu durumlarda enzimde orta derecede işlev bozukluğu ile sonuçlanır. Nükleotid pozisyonu 677 'deki C'den T'ye değişim ve 1298 nükleotid pozisyonundaki A'dan C'ye değişim ateroskleroz ve tromboemboli olayları ile ilişkilidir. Bu polimorfizmlerin trombotik durumlarla ilişkisi net olarak aydınlatılamamıştır (38).

2.2.1.9. Hiperhomosisteinemi

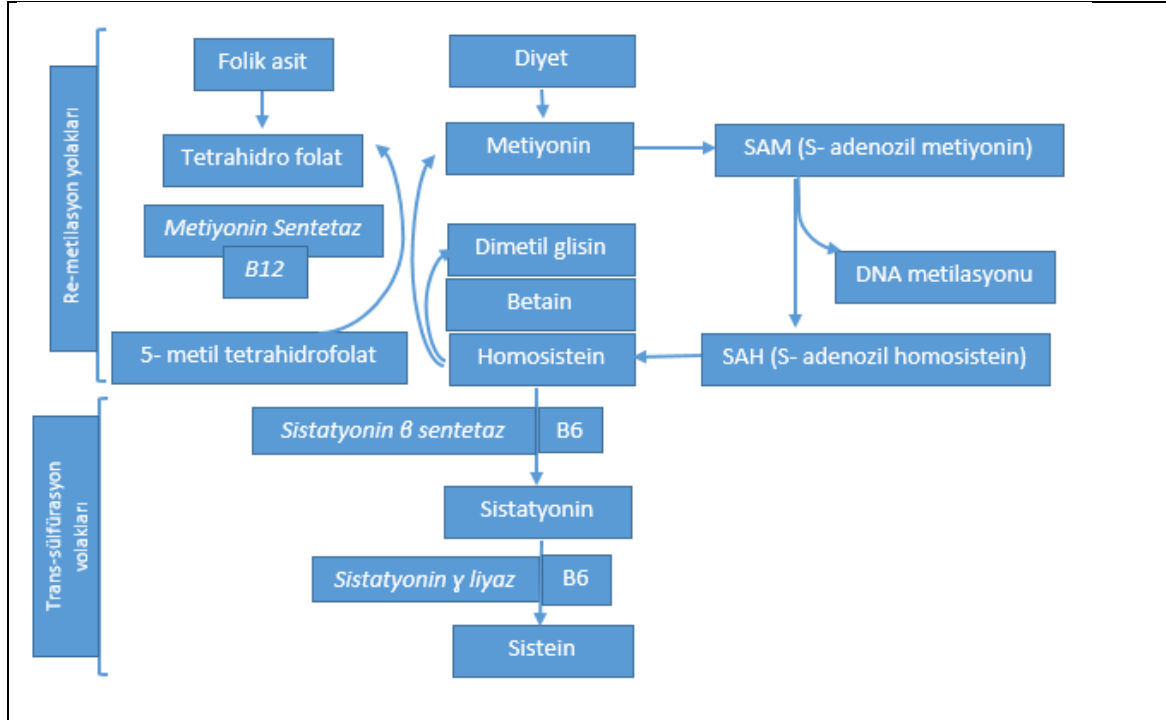
Yüksek homosistein seviyeleri, artan kardiyovasküler, serebrovasküler ve tromboembolik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (39). Tablo 2.5'te yüksek homosistein düzeyi ile ilişkisi olan durumlar özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Hiperhomosisteinemi Görülen Durumlar (Kaynak 40'tan değiştirilerek alınmıştır)

Sistatyonin B sentaz ve/veya MTHFR gen mutasyonları
Obezite, DM, immobilité, sigara içilmesi, kolesterol yüksekliği
Renal yetmezlik
Atorvastatin, metotreksat, nikotinik asit, fenofibrat gibi ilaçların kullanılması
Vitamin B12, vitamin B6 ile folik asit eksikliği
Hipotiroidi
İdiyopatik

*MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz, DM: Diabetes Mellitus

Çeşitli çalışmalar homosistein yüksekliğinin bir takım trombotik durumlar özellikle de derin ven trombozu için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Homosistein düzeylerindeki %25 düşüşün inme riskini %19 oranında azalttığı bildirilmiştir (41, 42). Şekil 2.6’da homosisteinin rol aldığı biyokimyasal yollar gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Homosisteinin rol aldığı biyokimyasal yollar (Kaynak 43’ten değiştirilerek alınmıştır) Homosistein metiyonin sentetaz enzimi aracılığı ile metiyonine dönüşür. Metiyoninin metabolitlerinden olan S-adenozil metiyonin (SAM) DNA metilasyonunda rol alır. Homosistein aynı zamanda B6 vitamini kofaktörü ve birkaç enzim aracılığı ile sisteine dönüşür. Vitamin B12 ve folik asit eksikliği de homosistein yüksekliği ile sonuçlanır (23).

Metilenteterahidrofolat redüktaz polimorfizmleri ve hiperhomosisteinemileri olan hasta grubunda B vitaminleri ve folik asit preparatları takviye olarak kullanılabilir. Bu takviyelerin homosistein düzeyinde düşmeye neden olduğu gösterilmiştir; ancak tromboembolik durumları azalttığı gösterilememiştir (44).

2.2.1.10. Faktör VIII Düzeyi Yüksekliği

Tromboz ile ilişkilidir. Eksikliği, kanama bozukluğu “hemofili A” olarak karşımıza çıkarken, yüksekliği tromboz ile ilişkilidir. FVIII düzeyinin yüksek olmasının VTE riskini 6 kat arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (45, 46).

2.2.1.11. Disfibrinojenemi

Doğumsal disfibrinojenemi, normal miktarda olan fibrinojenin işlev bozukluğu ile karakterize olan bir hastalıktır.

Bazı anormal fibrinojenlerin tromboz riskini çok arttırdığı bilinmekle birlikte, genotip ile fenotip arasındaki ilişkiler net değildir. Fibrinolizin fonksiyonel analizi, fibrinin viskoelastisitesi, fibrin ağının yapısal çalışmaları konjenital disfibrinojenemi tipi konusunda fikir verebilir (47).

2.2.1.12. Hemoglobin S Taşıyıcılığı

Hemoglobin S, normal HbA'dan, β zincirinin 6. pozisyonundaki nükleotid değişimi sonucu oluşan ve elektroforetik mobilitesi HbA'dan farklı bir hemoglobindir.

HbS'i homozigot veya heterozigot durumda taşıyan veya diğer hemoglobinlerle kombine olarak taşıyan kişilerde görülen semptomların oluşturduğu tabloya "oraklaşma sendromları" adı verilir.

Orak hücre anemisindeki fizyopatolojik değişiklikler kan viskozitesinin artışı, eritrositlerin endotele artmış adhezyonu ile ilişkilidir. Hastalarda artmış vWF, trombosit ve trombospondin düzeyleri de eritrositlerin endotele yapışmasında rol oynar (48).

2.2.2. Tromboza Yatkınlık Yaratan Edinsel Risk Faktörleri

2.2.2.1. Yapışkan Trombosit Sendromu

Arteriyel ve venöz tromboembolik olaylarla ilişkili otozomal dominant trombosit bozukluğu olarak bilinir. Tekrarlayan anjina pectoris, geçici serebral iskemik ataklar, akut miyokard enfarktüsü, retinal tromboz, felç, periferik arteriyel tromboz ve venöz tromboz ile başvurabilirler. Arteriyel trombotik semptomlar, genellikle duygusal stresin ardından ortaya çıkar (49).

2.2.2.2. Antifosfolipid Sendromu (AFAS)

Tromboza yol açan önemli faktörlerden birisidir (50-53). Sağlıklı genç bireylerin AFA, % 1-5 oranında pozitifdir. Antikor pozitiflik oranı yaşla artar (50).

Antikardiyolipin A IgG veya AKA IgM'deki her 10 U'lık artış VTE riskinde %5-7 artışa neden olur (51).

Lupus antikoagülanı (LA), anti β 2 glikoprotein 1 ve AKA olmak üzere 3 farklı antikor mevcuttur. Gebelik morbiditesi (preeklamps, abortus, intrauterin bebek kaybı vb.); arteriyel, venöz veya mikrovasküler trombotik durumlarla karşımıza çıkabilir (52).

Sistemik lupus eritematozus hastalığında AKA % 12-30, LA ise %15-34 oranında pozitif saptanmıştır. Bu hastalıkta tromboz oranı % 10 iken, SLE ve LA birlikteliğinde tromboz oranı % 50'lere yükselmektedir (50).

2.2.2.3. Malignite

Tromboza eğilim yaratan kazanılmış risk faktörleri içinde en yaygın karşılaştığımız durumdur. Tümör hücrelerinin kan ve vasküler endotel ile etkileşimi ve prokoagülan faktörlerin (doku faktörü ve kanser prokoagülanları) üretiminde artış nedeni ile tromboza eğilim artar (7).

2.2.2.4. Endojen ve Ekzojen Hormonlar

Ekzojen ve endojen hormonların koagülasyon kaskadı üzerine etkileri mevcuttur. Oral kontraseptifler ve diğer hormon tedavileri tromboz için birer risk faktörüdür (53). Örneğin testosteron tedavisi kan basıncını yükseltir; Hb, LDL kolesterol, viskozite ve trombosit agregasyonunu artırır. Bu durumda tromboz riskinde artış görülür (54).

2.2.2.5. İnflamasyon

İnflamasyon ile koagülasyon sistemi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Endotoksinler, pıhtılaşmada aşırı aktivasyona yol açan kompleman sistemini aktive eder. Septik tromboembolizm, purpura fulminans, vaskülit gibi klinik durumların altında yatan bir inflamasyon ve koagülasyon birlikteliği söz konusudur (54).

2.2.2.6. Travma

Travma genç popülasyonda önde gelen ölüm ve sakatlık sebepleri arasındadır. Travmaya sekonder olan DVT, mortalite ve morbiditeye sebep olabilir (55).

Travma, hiperkoagülasyonu tetikler. Özellikle kadınlarda travmanın ilk 24 saatinde prokoagülasyon ön plana çıkarak hemostatik dengeyi bozar. Travma sonrası oluşan çoklu organ yetmezlikleri veya solunumsal stres durumlarında doku faktörü düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (56).

2.2.2.7. Demir Eksikliği

Demir eksikliği veya demir eksikliği anemisinin tromboza yatkınlık yaratması son zamanlarda tartışılan güncel bir başlıktır. Hastanemizde yakın zamanda yapılan bir çalışma bu durumu doğrular niteliktedir (57).

Koagülasyonu tetikleyen diğer nedenler içinde PNH, multiple myelom gibi myeloproliferatif hastalıklar, kalp yetmezliği gibi kronik durumlar sayılabilir (54).

2.3. Trombozda Klinik Bulgular

Tromboemboli kliniği tutulumun olduğu bölgeye göre, etkilenen damarsal yapının türüne göre değişkenlik gösterir. Başlıca venöz trombozun yerine ortaya çıkan klinik bulgular Tablo 2.6'da verilmiştir.

Tablo 2.6. Venöz Tromboembolide Klinik Bulgular (Kaynak 58'den değiştirilerek alınmıştır)

VTE Yeri	Venöz Tromboembolide Klinik Bulgular
Periferik Damarlar (ekstremitte venleri)	Tek taraflı (genellikle) miyalji, ödem, hareket kısıtlılığı
VKS	Boyun ve yüzde ödem, bilateral periorbital ödem, baş ağrısı
Pulmoner Ven	Ani göğüs ağrısı Nefes alıp vermede kısıtlılık Öksürük, hemoptizi, siyanoz gibi hipoksiye sekonder bulgular, sağ kalp yetmezliği gelişiminde karaciğer büyüklüğü ve periferik ödem
Serebral Sinovenöz	Ani baş ağrısı, görme bozuklukları, papil ödemi, hemiparezi, his kayıpları, ataksi, konuşma bozukluğu, nöbet
Renal Ven	Yan ağrısı, trombosit düşüklüğü, hematüri, üremik semptomlar, nefrotik sendromun eşlik ettiği renal ven trombozunda proteinüri, ödem gibi ek bulgular
Portal Ven	Splenomegali, trombosit düşüklüğü ve kansızlığa bağlı peteşi, mukozal kanamalar ve solukluk, portal hipertansiyona bağlı gelişen gastroözafajial varislerden kaynaklanan gastrointestinal hemorajiler
İnternal Juguler Ven	Servikal myalji ve şişme, lernierre Sendromu (İnternal juguler vende septik trombüs), trismus, servikal bölgede palpe edilen kitle

*VTE:Venöz Tromboemboli, VKS: Vena Kava Superio

Arteriyel tromboz durumunda ortaya çıkan klinik tablolar Tablo 2.7'de gösterilmiştir.

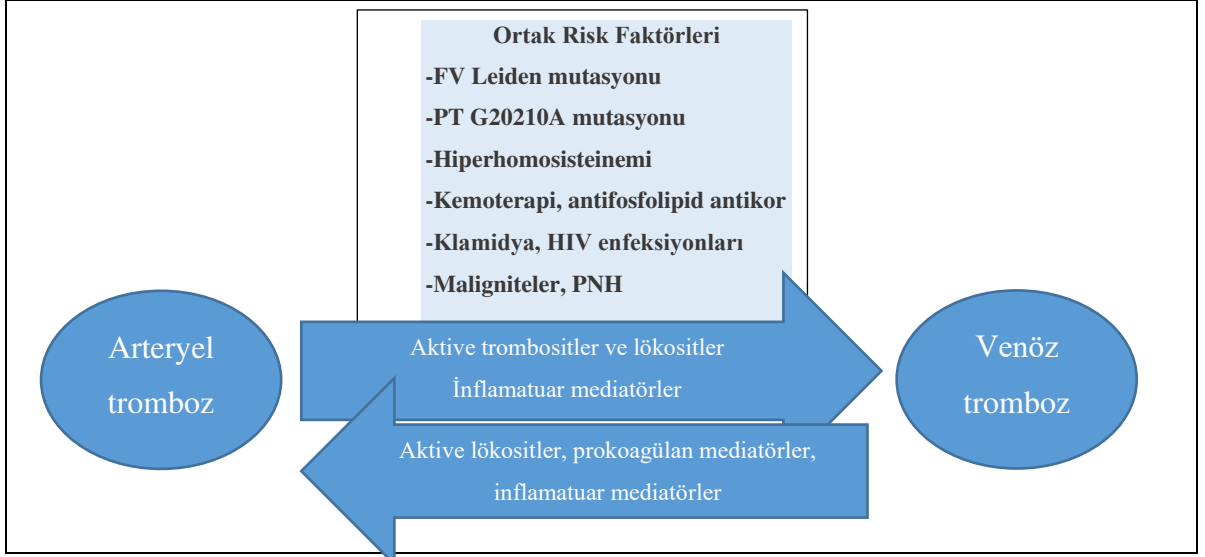
Tablo 2.7. Arteriyel Tromboembolide Klinik Bulgular (Kaynak 59'dan değiştirilerek alınmıştır)

Arteriyel Tromboz Yeri	Arteriyel Tromboembolide Klinik Bulgular
Merkezi Sinir Sistemi Arterleri	Hemiparezi, görme defekti, afazi, bilinç değişiklikleri, senkop, kranial sinir felçleri, yutma güçlüğü, ataksi
Periferik Ekstremit Arterleri	Myalji, solukluk, ekstremitte sıcaklığında azalma, ileri dolaşım bozukluğunda nekroza bağlı demarkasyon hattı

2.4. Trombozun Yerleşim Yerleri

Tromboz; yerleşim yerine göre arteriyel, venöz, kardiyak tromboz olarak gruplandırılabilir.

Bunun yanında iki klinik durumun ortak bir takım mekanizmalar ve risk faktörleri ile çalıştığını da söylemek mümkündür. Hiperhomosisteinemi, antifosfolipid antikorları, maligniteler, PNH, enfeksiyon durumları, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve hormonal terapi kullanımı gibi hem arteriyel hem de venöz tromboembolik bozuklukları açıklayan birçok örnek vardır (60). Arteriyel ve venöz trombozda ortak risk faktörleri Şekil 2.7'de gösterilmiştir. Arteriyel ve venöz tromboz tablolarına yol açabilecek ortak risk faktörleri içinde; FV Leiden mutasyonu, PT G20210A polimorfizmi, hiperhomosisteinemi, kemoterapi ilaçları, enfeksiyonlar, maligniteler sayılabilir.



*F: Faktör, PT: Protrombin, HIV: Human Immunodeficiency Virus, PNH: Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri

Şekil 2.7. Arteriyel ve venöz trombozda ortak risk faktörleri (Kaynak 61’den değiştirilerek alınmıştır)

2.4.1. Venöz Tromboz

Pediyatrik popülasyonda VTE, yenidoğan dönemi ve adolesan çağı olmak üzere iki dönemde pik yapar (61).

VTE vasküler etyoloji kaynaklı ölüm nedenleri içinde kalp krizi ve inmeden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (62).

Ameliyat, sepsis, enfeksiyon, kanser, inflamatuvar barsak hastalığı, kistik fibrozis, lupus gibi VTE etyolojisinde yer alan bazı hastalıklar inflamatuvar bir sürecin sonucudur. Bunun dışında, damar bütünlüğünün bozulması ve koagülasyonda rol oynayan ekstraselüler matriks elemanları ven duvarında inflamasyon sürecini başlatarak tromboz sürecini aktive edebilir (64).

Pediyatrik tromboz vakalarının %90’ından fazlasında birden çok protrombotik etken gösterilmiştir (61).

2.4.2. Arteriyel Tromboz:

Arteriyel tromboz çoğunlukla ateroskleroz nedeni ile gelişebildiği gibi, kalp kapakçıklarındaki vejetasyonlar, anatomik nedenler, intrakardiyak trombüs ile karşımıza çıkabilir. Patent foramen ovale nedeni ile paradoksal tromboz olarak da görülebilir (64).

Arteriyel trombozlar, çocukluk dönemindeki trombozların yaklaşık %26'sını oluşturur (65).

İngiliz Hematoloji Komitesi'nin yayınladığı Kalıtsal Trombofili Testi Yönergesi'ne göre hastanın arteriyel bir trombozu mevcut ise, trombofili tarama endikasyonu yoktur (66).

Çocukluk çağında arteriyel tromboz "kateter ilişkili" ve "kateter ilişkili olmayan" olmak üzere iki gruba ayrılır (66).

2.4.2.1. Kateter ilişkili arteriyel tromboz

Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda yapılan kalp kateterizasyonu sonrasında, yenidoğan döneminde umbilikal kateterizasyon işlemi sonrasında, yoğun bakımda kan basıncı izlemi için arteriyel kateter yerleştirilmesi sonrasında kateter ilişkili tromboz gelişebilir (67).

Kateter ilişkili trombozların %20'si umbilikal arter kateterizasyonu sonrasında, %24'ü periferik arter kateterizasyonu sonrasında sonra, %11 i ise kalp kateterizasyon işleminden sonra görülmektedir (68).

2.4.2.2. Kardiyak kateterizasyon ilişkili arteriyel tromboz

Çocuklarda genel olarak kardiyak kateterizasyon femoral arter yolu ile yapılır. Femoral arter yolu ile yapılan kardiyak kateterizasyon işleminin neden olduğu arteriyel tromboemboli sıklığı %40'tır. Kardiyak kateterizasyon ilişkili tromboemboli damarsal yapıda hasar oluşmasına sekonder olarak pıhtı gelişimi, pıhtının giderek büyümesi sonucu trombositlerin kateter bölgesinde birikmesi ile meydana gelir. Bu oluşan pıhtının kateter

çıkarılırken damar akışında tıkanıklığa neden olması ile damar kasılması da pıhtı oluşumunun ikinci bir nedenidir (69).

2.4.2.3. Kateter ilişkili olmayan arteriyel tromboz

Kateter ilişkili olmayan arteriyel tromboz, edinilmiş nedenler veya doğumsal kalp hastalıklarına bağlı olarak gelişebilir. Edinilmiş nedenler arasında; Takayasu arteriti, lipid metabolizmasındaki doğumsal bozukluklar, Kawasaki hastalığı gibi damarlarda tutulum ile giden hastalıklar sayılabilir (67).

2.4.3. Kardiyak Tromboz

Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda tromboz sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Eritrosit sayısındaki artış, endotel hücrelerinde hasar, trombosit hücrelerinin hiperaktivasyonu, endotelden salınan nitrik oksit ve prostasiklinin azalması tromboza yatkınlığı artırmaktadır (70, 71, 72, 73).

İki yaşın altında DKH'ı olan çocuklarda yapılan bir çalışmada tromboksan A2 düzeyleri yüksek bulunmuş olup, normal trombosit sayılarına rağmen trombosit hiperaktivasyonu olduğu gösterilmiştir (70).

Tromboinflamasyon olarak adlandırılan anormal immünotrombotik tablo; kardiyovasküler hastalıklar varlığında miyokard enfarktüsü, felç ve VTE'e neden olur. İmmünotrombozun anormal aktivasyonu, inflamatuvar hastalıkları olan hastalarda ve aynı zamanda COVID-19 dahil enfeksiyonlar sırasında artan kardiyovasküler olay riski ile desteklenir (74).

2.5. Çocukluk Çağında Tromboz Laboratuvar Testleri

Laboratuvar testleri birinci aşama ve ikinci aşama testler olarak gruplandırılacak olursa, istenmesi gereken birinci aşama testler; F V Leiden mutasyonu / APC rezistansı, PT

G20210A mutasyonu, AT III aktivitesi, PC ve PS antijen düzeyi ve aktivitesi, homosistein düzeyi, Lp (a) düzeyi, FVIII aktivitesi olarak sayılabilir.

İkinci aşama testler; disfibrinojenemi, FIX, X, XI aktivitesi çalışılmalıdır(76).

2.6. Çocukluk Çağında Tromboz Tanısında Görüntüleme Teknikleri

Çocukluk çağında tromboemboli tanısı koymak için yaralanılan radyolojik görüntüleme yöntemleri tabloda verilmiştir. Tromboz tanısında radyolojik tetkiklerin önemli bir yeri vardır. Tablo2.8’de başlıca tromboz durumlarında istenmesi gereken radyolojik tetkikler belirtilmiştir.

Tablo 2.8. Çocukluk Çağında Görülen Tromboz Vakalarında Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri (Kaynak 76’ten değiştirilerek alınmıştır)

Trombozun Yeri	Altın standart	Mevcut uygulanan yöntemler
Üst ekstremitede DVT	Venografi	Bilateral venografi ve internal juguler venultrasonu
Alt ekstremitede DVT		Ultrason Ultrason ile görüntülenemezse BT
Pulmoner emboli	V/P sintigrafisi	V/P sintigrafisi BT nin yeri tartışmalıdır
Santral venöz kateterde tromboz		EKO ya da lineogram
Arteriyel tromboz	Anjiyografi	Anjiyografi Doppler USG
İskemik inme		MRI, MRAnjiyografi
Sinus ven trombozu		MRI, MR Venografi

*DVT: Derin Ven Trombozu, V/P: Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, EKO: Elektrokardiyografi, MR: Manyetik Rezonans İnceleme

2.7. Çocukluk Çağında Tromboz Tedavisi

Pediyatrik yaş grubunda görülen tromboz vakalarının tedavisinin, mümkünse tromboz konusunda deneyimli bir pediyatrik hematolog tarafından yürütülmesi gerekmektedir (2C). Tromboz durumlarının tedavisinde; destek tedavisi, antitrombotik tedavi, trombolitik tedavi ve trombektomi yer alır (77). Destek tedavisi; dehidratasyon, enfeksiyon gibi durumlardan korunmak, fizik tedavi desteği, obezitenin önlenmesi veya tedavi edilmesi gibi süreçleri kapsar. Antitrombotik tedavide heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, oral antikoagülanlar, son zamanlarda FXa/trombin inhibitörleri kullanılır. Trombolitik tedavide kullanılan ilaçlar; doku plazminojen aktivatörü (t-PA), ürokinaz, streptokinaz olarak sayılabilir (78).

Pediyatrik dönemde görülen arteriyel trombozda kullanılan ilaçlar, etki mekanizmaları, veriliş yolları, yarılanma ömürleri, ilaç antidotları Tablo 2.9'da gösterilmiştir.

Tablo 2.9. Pediatrik Dönemde Arteriyel Trombozda Kullanılan İlaçlar (Kaynak 67'den değiştirilerek alınmıştır)

	İlaçlar	Etki mekanizması	Veriliş yolu	Yarılanma ömrü	Antidotu
Antikoagülan tedavi	Heparin	Trombin ve faktör Xa inhibisyonu	İ.V.	30-120 dk	Protamin
	Düşük molekül ağırlıklı heparin	Faktör Xa inhibisyonu	S.c.	6 saat	Protamin
	Bivalirudin	Direk trombin inhibisyonu	İ.V.	25 dk	Yok
	Argatroban	Direk trombin inhibisyonu	İ.V.	40 dk	Yok
	VKA	Karboksilasyon inhibisyonu	p.o.	10-90 saat	K vitamini
Antiplatelet tedavi	Aspirin	Siklooksijenaz aktivitesi inhibisyonu	p.o.	710 gün	Trombosit transfüzyonu
	Dipiridamol	Fosfodiesteraz ve adenosin deaminaz yolağı inhibisyonu	p.o.	12-24 saat	Trombosit transfüzyonu
	Klopidogrel	P2Y2ADP reseptörü inhibisyonu	p.o.	7-14 gün	Trombosit transfüzyonu
Fibrinolitik tedavi	Doku plazminojen aktivatörü (tPA)	Plazminojeni plazmine çevirmek	İ.V.	5 dk	Yok

*Po: Oral, İV: İntravenöz, Sc: Subkutan, VKA: Vitamin K antagonisti

Çocuklarda çeşitli venöz tromboembolik olayların tedavisi trombozun yerine göre değişkenlik göstermektedir. Dünya üzerinde tromboz tedavisinde geçerliliği olan CHEST (Amerikan Koleji Göğüs Hastalıkları Doktorları), ASH (Amerika Hematoloji Topluluğu) ve İngiltere yönergelerinde belirtilen tedavi protokolleri Tablo 2.10'da verilmiştir.

Tablo 2.10. Pediatrik Dönemde Görülen Venöz Tromboz Durumlarında Kullanılan Tedaviler (Kaynak 79'dan değiştirilerek alınmıştır)

Spesifik Durumlar	Antitrombotik Tedavi Önerileri
Santral Venöz Kateter İlişkili Tromboz	Tedavisiz izlem; Radyolojik görüntüleme (CHEST) Heparin/DMAH; 6 hafta ile 3 ay (CHEST) Trombolizis; Kateter çalışmıyorsa lokal tromboliz denenebilir (CHEST) Proflaksi; Kateter trombolizisi sonrası tromboz yok olana kadar DMAH veya VKA (CHEST) Yenidoğanlarda sürekli heparin infüzyonu(CHEST) >1 yaşında parenteral besleniyor ise VKA proflaksisi (CHEST)
Major DVT ve PE	Tedavisiz izlem; Asemptomatik ise izlem veya antikoagülan tedavi(ASH) Heparin/DMAH; Hızlı düzelme istenen durumda heparin (UK), Heparin /DMAH (CHEST), <1 yaş ise DMAH (UK), <3 ay süre ile provoke DVT tedavisi (ASH); 3 ay süre ile provoke DVT tedavisi (CHEST, UK), 6-12 ay süre ile provoke olmayan DVT tedavisi (ASH, CHEST, UK) VKA; VKA veya DMAH tedavisi (ASH), Tekrarlayan VTE ve antifosfolipid sendromda antikoagülan tedavi(UK, CHEST) Trombolizis; Masif pulmoner emboli varsa veya büyük vende büyük tromboz var ise (UK), hayati bir durum söz konusu ise, ekstremiteler veya orşınlar tehdit altında ise (ASH, CHEST) Diğer; Antikoagülanlara kontraendikasyon var ise >10 kg olan çocuklarda İVC filtresi (UK, CHEST) İVC filtresi takılmaması (ASH), klinik tedavide başarısızlık olmadıkça antitrombin replasmanı verilmemesi (ASH), yaşamı tehdit eden bir durum var ise trombektomi (CHEST) Proflaksi; Provoke DVT veya pulmoner emboli var ise risk faktörleri yok olana kadar en az 3 ay tedavi edici veya proflaktik dozda antikoagülasyon(CHEST), DMAH proflaksisi ve çocuklarda fiziksel aktivite teşviki (UK)
SVT	Tedavisiz izlem; İntrakraniyal hemoraji mevcut ise antikoagülan verilmez (UK), 5-7 gün sonra trombüsün yerini belirlemek için radyolojik görüntüleme (CHEST, UK) Heparin/DMAH; Hemorajinin eşlik etmediği SVT'nda (ASH, CHEST, UK) en az 3 ay süre ile (CHEST, UK) VKA; >1 yaş ve hemorajinin eşlik etmediği SVT'nda (UK) Trombolizis; Tromboliz önerilmez (ASH, UK), heparin tedavisi başarısız olursa ve ciddi sinüs ven trombozu söz konusu ise (CHEST) Diğer; Ciddi SVT söz konusu ise veya heparin tedavisi başarısız ise cerrahi operasyon /trombektomi (CHEST) Proflaksi; Tekrarlayan risk faktörleri olan hastalarda (Örneğin asparaginaz tedavisi alan hastalar) (CHEST)
PVT	Tedavisiz izlem; Tıkalıcı olmayan PVT veya portal hipertansiyon (ASH) Heparin/DMAH; Tıkalıcı tromboz, karaciğer transplantasyonu sonrası veya spontan PVT (ASH)
Yenidoğanda RVT	Tedavisiz izlem; Radyolojik görüntüleme (CHEST) Heparin/DMAH; 3 hafta 6 ay süre ile antikoagülan tedavi (ASH, CHEST), trombüs büyüyor ise antikoagülasyon (CHEST) Trombolizis; Yaşamı tehdit eden renal ven trombozu var ise; trombolizis ve antikoagülasyon birarada (ASH, CHEST)
Homozigot protein C eksikliği	Heparin/DMAH, VKA; VKA veya DMAH ile ömür boyu antikoagülan tedavi (CHEST, ASH), VKA veya DMAH ile ömür boyu antikoagülan tedavi (>1 yaş ise VKA tedavisi (CHEST, ASH) Diğer; PC replasmanı (ASH, CHEST) ya da karaciğer transplantasyonu (ASH, CHEST)

*DVT: Derin ven trombozu, PE: Pulmoner Emboli, SVT: Sinüs ven trombozu, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, RVT: Renal ven trombozu, VKA: Vitamin K antagonisti, CHEST: American Collage of Chest Phisians, ASH: American Society of Haematology, UK: United Kingdom

Ülkemizde en değerli hematoloji protokollerini oluşturan Türk Hematoloji Derneği'nin spesifik tromboz durumlarındaki tedavi yaklaşımları Tablo 2.11'de gösterilmiştir.

Tablo 2.11. Türk Hematoloji Derneği'nin Çocukluk Çağında Tromboz Tedavi Rehberi (Kaynak 80'den değiştirilerek alınmıştır)

Spesifik Durumlar	Antitrombotik Tedavi Önerileri
Yenidoğanda VTE	-Destekleyici bakım -SVK ve UVK ile ilişkili trombozda heparin/DMAH ile antikoagülan tedavinin 3-5 gün sonrasında kateterin çıkarılması -Antikoagülan tedaviye heparin ya da DMAH ile başlanır, DMAH ile devam edilir, tedavi süresi 6 hafta -3 ay arasındadır -Antikoagülan tedavi tamamlandıktan sonra kateter çıkarılana kadar profilaktik dozda antikoagülan tedavi -Trombolitik tedavi büyük damar hasarı veya organ ekstremita hasarı olmadıkça önerilmez. -Trombolitik tedavide daha çok tPA -Cerrahi
Yenidoğanda RVT	-Tek taraflı RVT'de eğer VKİ'a uzanım göstermiyor ve renal yetmezlik yok ise radyolojik izlem ve destekleyici bakım ya da heparin/DMAH ile antikoagülan tedavi en az 6 hafta ile 3 ay arası süre ile -RVT bilateral veya renal yetmezlikle birlikte ise heparin/DMAH ile antikoagülan tedavi ya da tPA ile trombolitik tedavi sonrası antikoagülan tedavi
Çocukta femoral arter trombozu	-Ekstremita kaybı riski yoksa aspirin ya da tedavisiz izlem ya da heparin veya DMAH, sonrasında DMAH ya da sürekli heparin infüzyonu en az 5-7 gün süre ile -Ekstremita kaybı riski varsa ve heparin tedavisine cevapsız ise trombolitik tedavi -Ekstremita kaybı riski varsa ve trombolitik tedavi kontraendike ise cerrahi girişim
Çocukta arter kateterine sekonder gelişen trombozun tedavisi	-Kateterin çıkarılması -Semptomatik hastalarda trombolizis ile heparin tedavisi ya da cerrahi trombektomi ve ardından heparin tedavisi
Yenidoğanda serebral SVT	-Ağır İVK olmayan SSVT'da heparin/DMAH 6 hafta ile 3 ay -Ağır İVK olan SSVT'da trombozdan 5-7 gün sonra radyolojik izlem ya da antikoagülan tedavi
Yenidoğanda Aİİ	-Kardiyak kaynak yok ise ilk Aİİ'de heparin/DMAH tedavisi -Tekrarlayan Aİİ'de aspirin ya da antikoagülan tedavi
Yenidoğanda purpura fulminans	-Homozigot PC eksikliğine 12 saatte bir 10-20 ml/kg tdp -PC konsantrisi bulunabiliyorsa akut dönemde 100U/kg bolus sonrasında 6 saatte bir 20-60 ml/kg -PC replasman tedavisine 6-8 hafta devam (Tedavi değerlendirmede d-dimer düzeyi) -PC takviyesi ile birlikte heparin 15-20 U/kg/sa veya DMAH 1-1,5 mg/kg 12 saatte bir başlanmalı -Oral antikoagülan tedavi dozu 0,05-0,1 mg/kg/gün tek doz -VKA, DMAH uzun dönem tedavide -Başlangıç stabilizasyonu sonrasında PC takviyesi ya da karaciğer transplantasyonu
Çocuklarda DVT ve PE	-İlk VTE atağı olan hastalarda antikoagülan tedavi heparin/ DMAH -Oral antikoagülan başlanacaksa başlandığı gün 1.gün kabul edilip 6. Gün bakılan INR 2'yi aşmadıysa heparin/DMAH tedavisine INR istenen düzeye gelene kadar devam -İdiyopatik VTE olan çocuklarda en az 6-12 ay antikoagülan tedavi -Klinik risk faktörü varlığında meydana gelen VTE'de risk faktörü ortadan kaldırılabildiyse 3 ay antikoagülan tedavi -Rekürren idiyopatik VTE'de süresiz VKA -SVK olan çocuklarda eğer kateter gerekli değilse çıkarılmalı -Kateter çıkarılmadan önce en az 3-5 gün süre ile antikoagülan tedavi -Kateterin kaldığı çocuklarda 3 aylık başlangıç tedavisi sonrası, kateter çıkarılana kadar profilaktik dozda VKA veya DMAH tedavisi -Hasta profilaktik doz alırken rekürren tromboz olursa terapötik dozda minimum 3 ay VKA ya da DMAH tedavisi
DVT'li hastalarda trombektomi ve VKI filtresi kullanımı	-Kardiyak operasyon sonrası cerrahi alanda trombozu olan hastada ilk seçenek -Trombektomi uygulanan çocukta antikoagülan tedavi -Alt ekstremita VTE'si olan, antikoagülan tedavi kontraendike olan, >10 kg üzerindeki hastalara Vena Kava filtreleri takılması -Antikoagülan tedavi kontraendikasyonu ortadan kaldıran antikoagülan tedavi başlanması

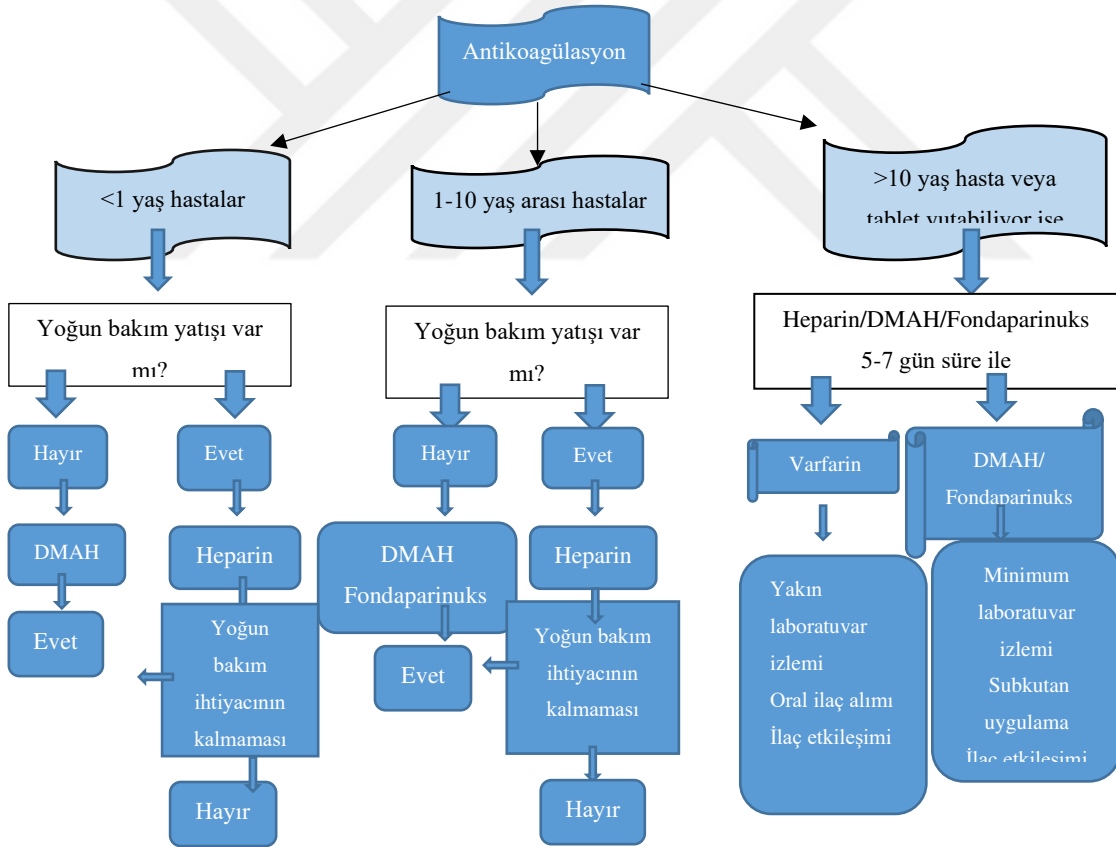
*VTE: Venöz tromboemboli, DVT: Derin ven trombozu, PE: Pulmoner emboli, SVT: Sinus ven trombozu, SSVT: Serebral Sinovenöz Tromboz, Aİİ: Arteriyel iskemik inme, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, t-PA: Tissue plasminogen aktivator, VKA: Vitamin K antagonisti, RVT: Renal ven trombozu, VKI: Vena kava inferior

Pediatric yaş grubunda VTE tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı olup; tedavi, pediatik veyetişkin çalışmaların sonuçları ile pediatik hematologların fikir birliği ile oluşturulan yönergelerin doğrultusunda yapılmaktadır (61).

Düşük molekül ağırlıklı heparin ve varfarin başta olmak üzere, antikoagülan ilaçlar semptomatik VTE'nin tedavisinde kullanılmaktadır (61).

2.7.1. Pediatric Dönemde Antikoagülan Tedavi Yaklaşımı

Pediatric dönemde antikoagülan tedavi yaklaşımı şekilde gösterildiği gibi yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Bir yaş altı hastaların, 1-10 yaş arası hastaların ve 10 yaş üstü hastaların antikoagülan tedavilerinin karşılaştırılması Şekil 2.8'de yapılmıştır.



Şekil 2.8. Yaşa göre antikoagülan tedavi şeması (Kaynak 81'den değiştirilerek alınmıştır)
Yaşa göre antikoagülan tedavi ilaçları ve protokolleri farklılık göstermektedir.

Çocuklarda kullanılan antikoagülan tedavi ajanları, bu ilaçların etki mekanizmaları, yaşa uygun dozları, ilaçların izleminin yapıldığı laboratuvar tetkikleri, terapötik etki aralıkları Tablo 2.12’de gösterilmiştir.

Tablo 2.12. Çocuklarda Kullanılan Antikoagülan Tedavi Ajanları (Kaynak 82’den değiştirilerek alınmıştır)

İlaç	Etki mekanizması	Yükleme dozu	Doz/Zaman	İzlem	İzlem parametresinin etkin aralığı
Heparin	AT ilişkili IIa ve Xa inhibisyonu	75-100 IU/kg	Yenidoğan:28 IU/kg/sa İV Çocuk:18-20 U/kg/sa İV	APTZ, anti-FXa, ACT	1.5-2.5 x normal, 0.35-0.7 IU/ml
Enoksaparin	AT ilişkili IIa ve Xa inhibisyonu		Yenidoğan: 1.5 mg/kg/doz 12 saatte bir, Çocuk: 1 mg/kg/doz 12 saatte bir	Anti-FXa	0.5-1 IU/ml
Dalteparin†	AT ilişkili IIa ve Xa inhibisyonu		İnfant: 180 IU/kg/doz 12 saatte bir sc, Çocuk: 125 IU/kg/doz 12 saatte bir sc, Adolesan: 100 IU/kg/doz 12 saatte bir sc	Anti-FXa	0.5-1 IU/ml
Fondaparinux†	AT ilişkili Xa inhibisyonu		0.1 mg/kg/doz sc		
Varfarin	Vitamin K antagonisti		0,2 mg/kg yükleme dozu 0.1 mg/kg/doz po	PT/INR	2-3,5
Argatroban†	Direk Trombin İnhibitörü			APTZ	1,5-3 x normal
Bivalirudin†	Direk Trombin İnhibitörü	0,125-0,250 mg/kg	0,125-0,250 mg/kg/saat	APTZ/ACT	1,5-2,5 x normal
Dabigatran†	Direk Trombin İnhibitörü		Uygulanamaz	DTZ, ECT	Uygulanamaz
Rivaroksaban	Direk Xa inhibitörü		Uygulanamaz	Uygulanamaz	
Apiksaban†	Direk Xa inhibitörü		Uygulanamaz	Uygulanamaz	
Edoksaban†	Direk Xa inhibitörü		Uygulanamaz	Uygulanamaz	

*AT: Antitrombin, APTZ: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, PZ: Protrombin zamanı, İNR: International Normalization Ratio, DTZ: Dilüe trombin zamanı, ACT: Activated clotting time, ECT: Ecarin clotting time, IU: International unit, Po: Oral, İV: İntravenöz, Sc: Subkutan†Çocuklarda kullanımları için çalışmalar devam ediyor

2.8. Tromboz Durumunda Görülebilecek Komplikasyonlar

Tromboemboli, beraberinde ciddi komplikasyonları getirebilir. Arteriyel tromboemboliler yaşamsal organlarda nekroz ve işlev kaybına neden olabilmektedir. VTE'nin erken dönemlerinde akciğer ve kalp gibi hayati organlarda emboli, VKS ve şilotoraks görülebilir. VTE'ye bağlı geç dönemde görülebilecek komplikasyonlar ise tekrarlayan tromboz, kullanılan ilaçlara bağlı kanamalar, tromboz sonrası sendrom olarak sayılabilir(70).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Verilerin Toplanması ve Hasta Seçimi

Çalışmaya Şubat 2015-Nisan 2022 arasında hastanemizde takip edilen vePediatrik Hematoloji Bölümü'ne danışılan ve objektif yöntemlerle tromboz tanısıalmış, 0–18 yaş arasında 166 hasta alındı. Bu çalışma, tek merkezli retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Tromboz tanısıyla hastanemizde bakılan hastaların tümüne ait veriler, Bilgi İşlem Merkezi kaynakları kullanılarak saptandı. Trombozlu hastaların tüm bilgilerine dosyaları incelenerek ulaşıldı.

Hastaların doğum tarihleri, başvuru tarihleri, başvuru anındaki yaşları, cinsiyetleri, hayatta olma durumları, hastanemizde tanı aldıkları bölüm, hastanemizde takipli oldukları bölüm, tromboz tanısı alırken yapılan radyolojik görüntüleme tekniği, hastanın laboratuvar tetkikleri (PZ, APTZ, F I, F II, F VII, F VIII, F XII, vWF, homosistein, B12, AT III, folik asit, d-dimer, lipoprotein a, total lipid, trigliserit, total kolesterol, VLDL, LDL, HDL, serum demiri, ferritin, SDBK, MPV) incelendi. Hastaların soygeçmişlerine ait anne babaları arasındaki akrabalık durumu, hastanın kan grubu, hastada tromboza yatkınlık yaratan kalıtsal trombofili nedenlerinin varlığı (F V Leiden, PT20210, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PC, PS, PAI polimorfizmleri, FXIII V34L) araştırıldı. Hastaların vücudundaki tromboz yerleri, antikardiyolipin Ig M, antikaryolipin Ig G, ANA, Anti ds-DNA, C3, C4, değerleri araştırıldı. Hastaların tromboz sürecinde tedavi alma durumu, aldığı tedavide kullanılan ilaçlar (Enoksaparin, aspirin, heparin, fondaparinuks, varfarin, fraksiptarin) kaydedildi. Hastalar arasında TPA ile trombolitik tedavi uygulaması yapılan, kateter değişimi, amputasyon yapılan hastalar değerlendirildi. Hastaların laboratuvar değerleri hastanemizin dijital veri tabanı ve hasta dosyaları üzerinden tarandı.

3.2. Altta Yatan Hastalıklar

Tromboz durumundan bağımsız olarak hastalarda sorgulanan ek hastalıklar aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı:

1. Kalp hastalığı: VSD, PFO, Pulmoner Stenoz, PHT, PAPVC, Kor triatrium, MVP, WPW, PDA, Aort koarktasyonu, Çıkan aort dilatasyonu, AVSD, Fallot tetralojisi, TGA, ASD, DKMP, RKMP, HKMP hastalarda görülen kalp hastalıklarıydı.

2. Böbrek hastalığı: KBY, Nefronofitizis, FSGS, VUR, PUV, Fin tipi nefrotik sendrom, Okzalozis, Sistinozis, Lupus nefriti hastalarda görülen böbrek hastalıklarıydı.

3. Karaciğer hastalığı: Wilson, Budd chiari, Hepatoblastom, Bilier atrezi, Kronik karaciğer yetmezliği, Tirozinemi, Alagille sendromu, Portal HT, Üre siklus defekti, Glikojen depo hastalığı karaciğer hastalıkları olarak sınıflandırıldı.

4. Malignite: ALL, Hepatoblastom, Langerhans hücreli histiyositoz hastalarda görülen malignitelerdi.

5. Enfeksiyon: Mastoidit, CMV, İntrauterin enfeksiyon, Brankial kist enfeksiyonu hastalarda görülen enfeksiyonlardı.

6. Prematürite: <37 haftadan önce doğanlar prematüre olarak kabul edildi.

3.3. Tromboz Yerleri

Bakılan hastalarda tromboz görülen yerler Tablo 3.1'deki gibi sınıflandırıldı:

Tablo 3.1. Tromboz yerleri

1.Serebral arter veya venler	10.Kalp
2.Serebellar arter veya venler	11.Purpura fulminans (Kapillerler ve arteryel)
3.Abdominal aorta, çölyak arter	12.İnternal juguler ven
4.Ekstremitelere ait damar yapıları, parmak damarları	13.Vena kavada tromboz
5.Karaciğer venleri	14. Renal ven ve arter
6.Karaciğer arterleri	15.Superior mezenterik ven
7.Göz arter veya veni	16.Yara flebi
8.HD için açılan AV fistülde tromboz	17.DİK zemininde dolaşım bozukluğu
9.Kateter trombozu	

*HD: Hemodiyaliz, AV: Arteryovenöz, DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon

3.4. Laboratuvar Testleri

Bakılan laboratuvar tetkiklerinin normal aralıkları için referans aralıkları Tablo3.2’de gösterildiği gibi belirlendi. Belirtilen aralıklar laboratuvar tarafından belirlenen referans aralıkları idi. Bu aralıkların altında kalan değerler düşük, aralıkta kalan değerler normal, aralıktan yüksek değerler yüksek olarak sınıflandırıldı.

Tablo 3.2. Laboratuvar Testleri

Laboratuvar testi	Referans aralığı	Laboratuvar testi	Referans aralığı
PZ	12,1-14,5 sn	Lp(a)	0-30 mg/dL
APTZ	25-38 sn	Total lipid	300-650 mg/dL
FI	175-400 mg/dl	Trigliserit	35-110 mg/dL
FII	%50-150	Total kolesterol	70-175 mg/dL
F VII	%50-150	VLDL	6-20 mg/dL
F VIII	%70-150	LDL	60-130 mg/dL
F XII	%50-150	HDL	35-75 mg/dL
vWF	%55-161	SerumDemiri	30-145µg/dL
PC	%70-140	SDBK	110-370 µg/dL
PS	%60-140	Transferrin	
ATIII	%75-125	Ferritin	65-175 ng/dL
Homosistein	4,4-13 µmol/L	MPV	7-12 fL
B12	210-910 pg/mL	PDW	GSD
Folik asit	3-20 ng/mL	C3	0,82-1,85 g/L
D-dimer	0-0,5 µmol/L	C4	0,14-0,44 g/L

*PZ: Protrombin zamanı, F: Faktör, vWF: von Willebrand Faktör, PC: Protein C, PS: Protein S, AT: Antitrombin, B12: Vitamin B12, SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi, Lp (a): Lipoprotein a, VLDL: Very Low Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein, MPV: Mean Platelet Volume, PDW: Platelet Distribution Width, C3-4: Kompleman 3-4

3.5. Tedavi Yöntemleri

Hastalarda kullanılan tedavi yöntemleri şu şekilde sıralandı:

1. Kullanılan ilaçlar: Enoksaparin, Aspirin, Heparin, Fondaparinux, Varfarin, Fraksiyarin
2. Trombolitik tedavi: TPA ile uygulaması
3. Kateter değişimi
4. Amputasyon

3.6. İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada transplantasyon ve cerrahi müdahalelerin çok yapıldığı Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde Pediatri ve Pediatri dışı bütün bölümlerde görülen tromboz insidansının belirlenmesi hedeflenmiştir.

Çalışmaya alınması gerekli minimum örneklem genişliği; $\alpha=0.05$ ve $d=0.25$ olmak üzere %80 güç ve %95 güven düzeyinde toplam **128** hastadır. Bu sayı, çalışmada yapılması planlanan bütün yöntemleri kapsayacak şekilde belirlenmiştir. Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak; kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde frekans (n) ve yüzde (%) değerleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmış olup tanımlayıcı istatistik olarak; normal dağılıma uygun değişkenler için ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayanlar için medyan(minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. Çalışmada kullanılmış olan uygun hipotez testi yöntemleri, iki grup karşılaştırmasında, parametrik test varsayımları sağlanıyorsa “Student t testi”, sağlanmıyorsa “Mann-Whitney U testi” dir. İki den çok grubun karşılaştırmasında varsayımların sağlanması durumunda Tek Yönlü Varyans Analizi, sağlanmadığı durumda Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde test varsayımları sağlanıyorsa Pearson korelasyon analizi, sağlanmıyorsa Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde, test varsayımları sağlandığında “Pearson Ki-Kare Testi”, sağlanmadığı durumda ise “Fisher Exact Testi” kullanılmıştır. Çalışmanın, örneklem hacmi belirlenmesinde G-Power programı kullanılmıştır. Tüm hipotez testlerinde I. Tip hata olasılığı $\alpha=0,05$ olarak almış ve istatistiksel değerlendirmeler için SPSS v25.0 paket programı kullanılmıştır.

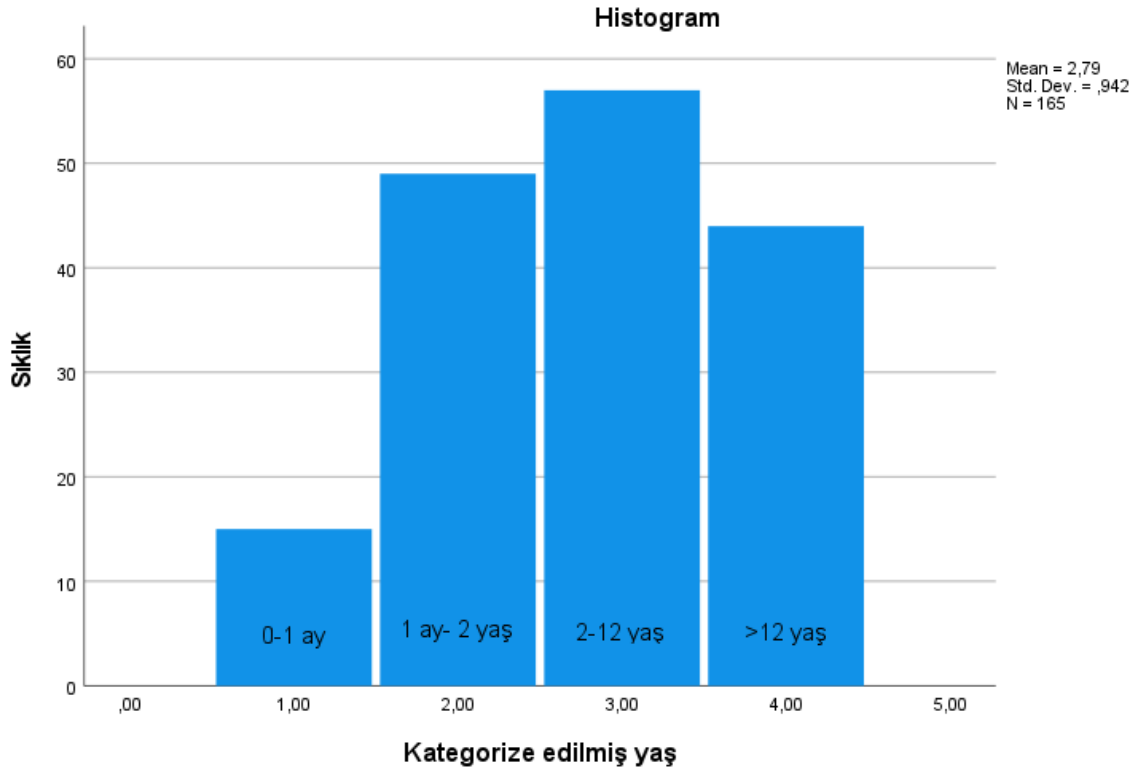
Bu oran, ilgili I. Tip hata olasılığı ve hoşgörü miktarı kullanılarak elde edilecek maksimum örneklem genişliğini vermek üzere seçilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 2005-2022 yılları arasında hastanemizde pediatrik hematoloji bölümü tarafından değerlendirilen 166 tromboz tanılı çocuk hastanın verileri Nucleus Veri tabanı ve hasta dosyaları üzerinden retrospektif olarak tarandı. Yüz altmış altı hastanın 79'u erkek (%47), 87'si kadın (%52) olarak saptandı. Hastaların 13'ü kaybedilmiş olup (%7,8), 153'ü (%92) halen yaşamaktadır.

4.1. Yaş Dağılımı

Çalışmamızda trombozun yaş gruplarına göre incelenmesi için 0-1 ay, 1 ay- 2 yaş, 2-12 yaş ve >12-18 yaş üzeri olmak üzere 4 grup halinde inceleme yapılmıştır. Yaş gruplarına göre tromboz sıklığının dağılımı Şekil 5.1'de verilmiştir. Çalışmamızda 0-1 ay arasında görülen vaka sayısı 15 (%9,1), 1 ay- 2 yaş arasında görülen vaka sayısı 49 (%29,7), 2 -12 yaş arasında görülen vaka sayısı 57 (%34,3), >12-18 yaş üstünde görülen vaka sayısı 44 (%26,5) olarak saptanmıştır.

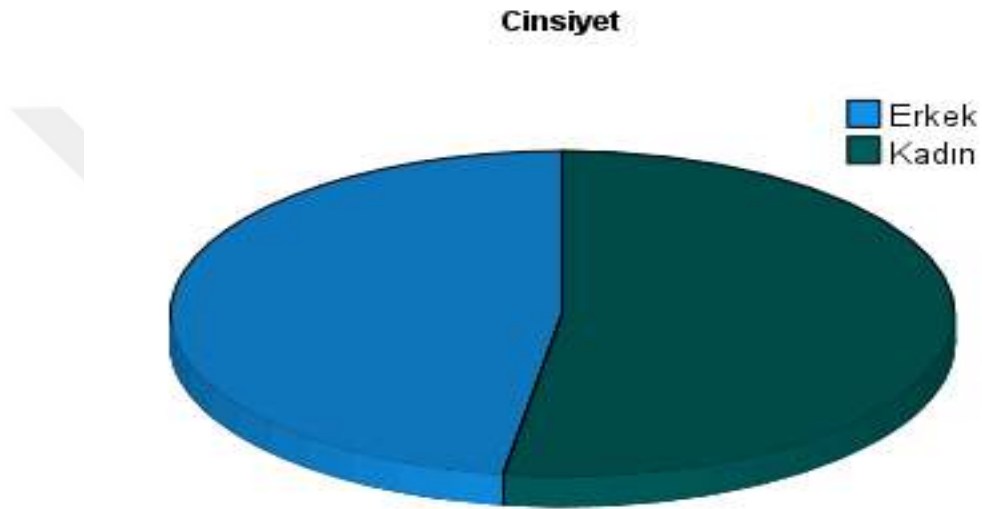


Şekil 4.1. Yaş gruplarına göre tromboz sıklığının dağılımı

Hastaların yaş gruplarına göre trombozun tekrarlama durumu incelendiğinde yine en çok 2-12 yaş grubunda tekrarlama yaşandığı tespit edilmiştir. Bu durum da tromboz sıklığının daha çok bu yaş grubunda yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir.

4.2. Cinsiyet Dağılımı

Çalışmamızda 166 trombozlu vakadan 79'u (%47,6) erkek olup, 87'si kadın (%52,4) olarak bildirilmiştir. Trombozun cinsiyete göre dağılımı Şekil 5.2'de verilmiştir.



Şekil 4.2. Trombozun cinsiyete göre dağılımı

4.3. Tanı Konulan ve Takibin Yapıldığı Bölümler

Hastaların tromboz tanılarını koyan bölümler Tablo 4.1'de verilmiştir. Bu bölümler: Pediatrik Hematoloji (50 hasta, %30), Pediatrik Gastroenteroloji (30 hasta, %18), Pediatrik Nöroloji (23 hasta, %13,9), Pediatrik Kardiyoloji (18 hasta, %10,8), Pediatrik Nefroloji (13 hasta, %7,8), Yenidoğan (9 hasta, %5,4), Genel Cerrahi (2 hasta, %1,2), Göz (2 hasta, %1,2), Radyoloji (1 hasta, %0,6), Pediatrik Cerrahi (1 hasta, %0,6), Kulak Burun Boğaz (1 hasta, %0,6), Pediatrik Romatoloji (1 hasta, %0,6), Pediatrik Yoğun Bakım (1 hasta, %0,6), Kardiyo Vasküler Cerrahi (1 hasta, %0,6), Genel Pediatri (1 hasta, %0,6) olarak saptanmıştır. Geriye kalan 12 hastada tromboz tanısını koyan bölüm saptanamamıştır.

Hastanemizde 2005-2022 yılları arasında Pediatrik Hematoloji bölümünün değerlendirdiği trombozlu çocuk hastaların tanı aldıkları bölümler Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Tanıları Koyan Bölümler

Tanıyı Koyan Bölüm	Bölümün tanı koyduğu hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzde	Toplam yüzde
Genel Cerrahi	2	1,2	1,2	1,2
Pediatric Gastroenteroloji	30	18,1	18,3	19,5
Göz	2	1,2	1,2	20,7
Pediatric Hematoloji	50	30,1	30,5	51,2
KBB	1	0,6	0,6	51,8
KVC	1	0,6	0,6	52,4
Genel Pediatri	1	0,6	0,6	53,0
Pediatric Nefroloji	13	7,8	7,9	61,0
Pediatric Kardiyoloji	18	10,8	11,0	72,0
Pediatric Romatoloji	1	0,6	0,6	72,6
Pediatric YB	1	0,6	0,6	73,2
Radyoloji	1	0,6	0,6	73,8
Yenidoğan	9	5,4	5,5	79,3
Pediatric Nöroloji	23	13,9	14,0	93,3
Pediatric Cerrahi	1	0,6	0,6	93,9
Bilinmiyor	10	6	6,1	100
Total	164	98,8	100	
Verilere ulaşılamayan	2	1,2		
Toplam	166	100		

*KBB: Kulak Burun Boğaz, KVC: Kardiyolojik Vasküler Cerrahi, YB: Yoğun Bakım

Hastaların tromboz açısından takiplerinin yapıldığı bölümler Tablo 4.2’de belirtilmiştir. Bu bölümler; Pediatric Hematoloji (69 hasta, %41,6), Pediatric Gastroenteroloji (33 hasta, %19,9), Pediatric Nöroloji (18 hasta, %10,8), Pediatric Kardiyoloji (16 hasta, %9,6), Pediatric Nefroloji (14 hasta, %8,4), Yenidoğan (2 hasta, %1,2), Genel Pediatri (2 hasta, %1,2), Pediatric Onkoloji (2 hasta, %1,2), Genel Cerrahi (1 hasta, %0,6), göz (1 hasta, %0,6), Pediatric Romatoloji (1 hasta, %0,6), Pediatric Yoğun Bakım (1 hasta, %0,6), Pediatric Enfeksiyon (1 hasta, %0,6) olarak saptandı. Geriye kalan 5 hastanın tromboz açısından takipli olduğu bölüm saptanılmadı.

Tablo 4.2. Takibin Yapıldığı Bölümler

Takibin Yapıldığı Bölüm	Takibin yapıldığı hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Genel Cerrahi	1	0,6	0,6	0,6
Pediyatrik Gastroenteroloji	33	19,9	20,5	21,1
Göz	1	0,6	0,6	21,7
Pediyatrik Hematoloji	69	41,6	42,9	64,6
Pediyatrik Enfeksiyon	1	0,6	0,6	65,2
Genel Pediyatri	2	1,2	1,2	66,5
Pediyatrik Nefroloji	14	8,4	8,7	75,2
Pediyatrik Onkoloji	2	1,2	1,2	76,4
Pediyatrik Kardiyoloji	16	9,6	9,9	86,3
Pediyatrik Romatoloji	1	0,6	0,6	87
Pediyatrik Yoğun Bakım	1	0,6	0,6	87,6
Yenidoğan	2	1,2	1,2	88,8
Pediyatrik Nöroloji	18	10,8	11,2	100
Total	161	97	100	
Verilere ulaşamayan	5	3		
Toplam	166	100		

Hastaların anne ve babaları arasındaki akrabalık durumu sorgulandı. Yüz yirmi dört hastanın anne baba arası akrabalık verilerine ulaşılabilirdi. Yüz yirmi dört hastanın 96'sında (%57,8) anne baba arasında akrabalık olmadığı görüldü. Kalan 28 hastanın anne ve babası arasında akrabalık olduğu tespit edildi.

4.4. Tromboz Yerleri

Hastaların tromboz gelişen vücut bölgeleri sorgulandı. Yüz altmış altı hastanın 52'sinde (%31,2) serebral arter veya venler kaynaklı, 46'sında (%27,7) karaciğer venleri kaynaklı tromboz görüldü. Tüm hastaların 23'ünde (%13,9) ekstremitte venleri, 7'sinde (%4,2), karaciğer arteri ve kalpte, 6'sında (%3,6) kateter içinde, 5'inde (%3) göz arter veya venlerinde, 4'ünde (%2,4) vena kavada, 4'ünde (%2,4) renal arter veya venlerde, 2'sinde (%1,2) abdominal aorta veya çölyak arter içinde, 2'sinde (%1,2) internal juguler vende, 1'inde (%0,6) superior mezenterik vende tromboz olduğu tespit edildi. Hastalardan 2'sinde DİK (%1,2) zemininde mikrovasküler, 2 tanesinde ise purpura fulminans (%1,2)

zemininde mikrovasküler ve arteryel tromboz gelişmiş idi. Bir hastada ise yara flebi çevresinde nekroz gelişmişti (%0,6). Hastaların tromboz yerleri Tablo 4.3'te gösterildiği gibi saptandı.

Tablo 4.3. Hastalarda Tespit Edilen Trombozun Vücuttaki Yeri

Tromboz Yeri	Bölgede trombozu olan hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Serebral arter veya ven	52	31,3	31,3	31,3
Serebellar arter veya ven	1	0,6	0,6	31,9
Abdominal aorta veya çölyak arter	2	1,2	1,2	33,1
Ekstremitte venleri, parmak venleri	23	13,9	13,9	47
Karaciğer venleri	46	27,7	27,7	74,7
Karaciğer arterleri	7	4,2	4,2	78,9
Göz arter veya ven	5	3,0	3,0	81,9
DİK zemininde dolaşım bozukluğu	2	1,2	1,2	83,1
Purpura fulminans (kapillerler ve arteryel)	2	1,2	1,2	84,3
HD için açılan AV fistülde	1	0,6	0,6	84,9
Kateter trombozu	6	3,6	3,6	88,6
Kalp	7	4,2	4,2	92,8
İnternal juguler ven	2	1,2	1,2	94
Vena kavada tromboz	4	2,4	2,4	96,4
Renal ven veya arter	4	2,4	2,4	98,8
Superior mezenterik ven	1	0,6	0,6	99,4
Yara flebi nekrozu	1	0,6	0,6	100
Total	166	100	100	

*DİK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon, HD: Hemodiyaliz

**Gözde tromboze olan damar türü dosyalarda bildirilmemiştir

***DİK zemininde dolaşım bozukluğu bildirilen hastalarda dosyada tromboze olan yer bulunamadı.

****Purpura fulminans görülen hastalardan birinde ayaklarda, bir hastada ise dizden aşağısı nekroze olmuş olarak tespit edildi.

4.5. Radyolojik Görüntüleme

Hastaların tanı almalarına yardımcı olan radyolojik görüntüleme tetkikleri sorgulandı. 166 hastanın 146'sında radyolojik görüntüleme yapıldığı tespit edildi. Yapılan radyolojik görüntüleme teknikleri; 42 hastada (%25,3) beyin MR, 19 hastada (%11,4) karaciğer doppler US, 7 hastada (%4,2) EKO, 4 hastada (%4,2) abdomen BT anjiyografi, 4 hastada (%2,4) beyin MR anjiyografi, 4 hastada (%2,4) BT hepatik anjiyografi, 3 hastada (%1,8) beyin diffüzyon MR, 3 hastada (%1,8) venografi, 2 hastada (%1,2) renal doppler US, 2 hastada (%1,2) BT mezenterik anjiyografi, 2 hastada (%1,2) serebral MR venografi, 1 hastada (%0,6) vena kava doppler US, 1 hastada (%0,6) abdomen BT, 1 hastada aortografi (%0,6) tetkikleri uygulanmış idi. Hastalara yapılan radyolojik görüntülemeler Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların Tromboz Tanıları Konulurken Yapılan Radyolojik Görüntülemeler

Radyolojik görüntüleme	Sıklık	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Abdomen BT	1	0,6	0,6	0,6
Abdomen USG	23	13,9	13,9	14,5
Abdomen BT anjiyografi	4	2,4	2,4	16,9
Ekstremiteler, juguler damarlar doppler USG	28	16,9	16,9	33,7
Aortografi	1	0,6	0,6	34,3
Beyin MR	42	25,3	25,3	59,6
Beyin diffüzyon MR	3	1,8	1,8	61,4
Beyin MR anjiyografi	4	2,4	2,4	63,9
BT mezenterik anjiyografi	2	1,2	1,2	65,1
EKO	7	4,2	4,2	69,3
BT hepatik anjiyografi	4	2,4	2,4	71,7
Karaciğer doppler USG	19	11,4	11,4	83,1
Serebral MR venografi	2	1,2	1,2	84,3
Vena Kava DUSG	1	0,6	0,6	84,9
Venografi	3	1,8	1,8	86,7
Renal doppler USG	2	1,2	1,2	88
Yapılmamış, bilinmiyor	20	12	12	100
Total	166	100	100	

*BT: Bilgisayarlı Tomografi, USG: Ultrason, MR: Manyetik Rezonans, DUSG: Doppler Ultrason

4.6. Damar türü, Ek hastalıklar ve Kan Grubu

Hastalarda trombozun birden fazla yerde olup olmadığı sorgulandı. Yüz altmış altı hastanın 11'inde trombozun birden fazla yerde olup olmadığı belirlenemedi. Hastaların 130'unda birden fazla yerde tromboz mevcut değilken (%78,3), 25'inde (%19) birden fazla yerde tromboz olduğu görüldü.

Hastalarda trombozun geliştiği damar türü sorgulandı. Yüz altmış altı hastanın 86'sında (%51,8) venöz tromboz, 19'unda (%11,4) arteryel tromboz saptandı. Elli beş (%36,8) hastada ise kapiller ve/veya mikrovasküler tromboz görülmüş veya tromboz yeri bildirilmemişti (Kalpte tromboz görülen 7 hasta, kateter trombozu görülen 6 hasta, göz arter veya venlerinde 5 hasta, HD için açılan AV fistülde tromboz görülen 1 hasta, DİK zemininde tromboz görülen 2 hasta, purpura fulminans zemininde tromboz gelişen 2 hasta, yara flebinde nekroz gelişen 1 hasta, mevcuttu) . Tromboz yeri taramalarda belirlenemeyen hastaların klinik özellikleri; langerhans hücreli histiyositozis, ALL için alınan kemoterapi sırasında konvülsiyon geçirme, asfiksi, lupus, hipotoni, serebral palsy, CMV enfeksiyonu, intrauterin enfeksiyon öyküsü, prematürite öyküsü gibi hem arteryel hem de venöz tromboza yol açabilecek etyolojiler olduğu için bu hastalar her iki gruba da alınmamıştır.

Tablo 4.5'te gösterildiği gibi tromboz tanısı alan hastaların 41'inde (%24,7) kalp hastalığı, 26'sında (%15,7) karaciğer hastalığı, 17'sinde (%10,2) prematürite öyküsü, 16'sında (%9,6) böbrek hastalığı, 5'inde (%3) enfeksiyon etkenleri, 4'ünde (%2,4) malignite saptandı. Kalp hastalığı olan hastaların 23'ü erkek (%56), 18'i kadın (%43) iken; anne ve baba arasındaki akrabalık ilişkisi bakılabilen 32 hastadan 9'unda (%28) anne ile baba arasında akrabalık durumu olduğu görüldü. Prematüre olan hastaların 8'i erkek (%47), 9'u (%53) kadın iken; anne ve baba arasındaki akrabalık ilişkisi bakılabilen 14 hastadan 2'sinde (%14) anne ve baba arasında akrabalık olduğu görüldü. Böbrek hastalığı olan hastaların 7'si (%43) erkek, 9 'u (%57) kadın iken; anne ve baba arasındaki akrabalık ilişkisi bakılabilen 8 hastanın hiçbirinde anne ve baba arasında akrabalık olmadığı görüldü. Malignitesi olan 4 hastanın 2'si (%50) erkek, 2'si (%50) kadın iken; anne ve baba arasındaki akrabalık ilişkisi bakılabilen 3 hastadan 1'inde (%25) anne ve baba arasında akrabalık olduğu görüldü. Enfeksiyonu olan 5 hastadan 3'ü (%60) erkek, 2'si (%40)kadın iken; anne ve baba arasındaki akrabalık ilişkisi bakılabilen 4 hastadan 1'inde (%25) anne ve baba arasında akrabalık olduğu görüldü.

Tablo 4.5. Hastaların Altta Yatan Hastalığına Göre Cinsiyetleri Ve Akrabalık Durumları

Altta yatan hastalık	Cinsiyet		Akrabalık		Akrabalık durumu bilinmiyor
	Erkek	Kadın	Yok	Var	
Kalp Hastalığı (n=41)	23	18	23	9	9
Prematüre (n=17)	8	9	12	2	3
Böbrek Hastalığı (n=16)	7	9	8	0	8
Malignite (n=4)	2	2	2	1	1
Enfeksiyon (n=5)	3	2	3	1	1

Hastaların kan grubu analizine göre 166 hastanın 84'ünde kan grubu bilinmiyordu. Geri kalan 82 hastadan 35'inin kan grubu A Rh+ (%21,1) , 21'inin kan grubu 0 Rh+ (12,7) , 15'inin kan grubu B Rh+ (%9) , 7'sinin kan grubu AB Rh+ (%4,2) , 3'ünün kan grubu A Rh- (%1,8) , 1'inin kan grubu B Rh- (%0,6) olarak saptandı.

4.7. Tromboz Parametreleri

Tromboz tanılı hastalarda PZ, APTZ, FI, FII, FVII, FVIII, FXII, vWF, PC, PS, ATIII, Homosistein, B12, Folik asit, D-dimer, Lp(a), Total lipid, Trigliserit, Total kolesterol, VLDL, LDL, HDL, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin düzeyi, ferritin, MPV değerleri analiz edildi. Laboratuvar parametreleri Tablo 4.6'da gösterildiği gibi saptandı.

Tablo 4.6. Çalışmada Değerlendirilen Tromboz Parametreleri

Laboratuvar değeri	Ortalama	Standard Deviasyon	Median	Minimum	Maksimum	Normal aralık	Bakılan hasta sayısı
PZ	15,39	- / +5,65	13,40	9,90	44,00	12,1-14,5 sn	102
APTZ	33,51	- / +15,91	30,80	2,10	129,00	25-38 sn	97
F1	268,78	- / +144,46	254,50	4,70	704,00	175-400 mg/dl	90
F2	88,67	- / +27,15	92,00	60,00	114,00	%50-150	3
F 7	84,52	- / +39,02	85,00	0,03	208,00	%50-150	47
F 8	126,75	- / +66,69	110,50	31,00	337,00	%70-150	82
F 12	70,47	- / +25,87	75,40	33,00	109,00	%50-150	6
vWF	144,13	- / +80,53	119,50	54,00	420,00	%55-161	42
PC	77,08	- / +38,04	74,00	0,18	200,00	%70-140	101
PS	86,43	- / +29,41	83,05	20,00	176,00	%60-140	100
ATIII	93,73	- / +27,44	98,00	27,00	178,00	%75-125	84
Homosistein	11,47	- / +16,80	8,34	2,54	136,50	4,4-13 µmol/L	99
B12	519,82	- / +308,37	431,00	80,00	1806,00	210-910 pg/mL	97
Folik asit	12,40	- / +15,91	10,60	2,10	154,00	3-20 ng/mL	94
D-dimer	2,08	- / +3,12	0,68	0,01	15,59	0-0,5 µmol/L	69
Lp(a)	15,89	- / +24,85	6,00	0,01	137,20	0-30 mg/dL	85
Total lipid	650,30	- / +199,31	651,00	146,00	1257,00	300-650 mg/dL	70
Trigliserit	145,60	- / +82,94	135,00	33,00	469,00	35-110 mg/dL	75
Total kolesterol	170,46	- / +58,04	168,00	70,00	400,00	70-175 mg/dL	91
VLDL	30,71	- / +19,90	26,00	6,00	89,80	6-20 mg/dL	79
LDL	95,66	- / +39,55	95,15	24,00	274,00	60-130 mg/dL	72
HDL	42,95	- / +17,22	40,00	11,20	84,00	35-75 mg/dL	89
Serum demiri	67,06	- / +52,67	54,50	6,00	288,00	30-145µg/dL	74
SDBK	235,54	- / +104,94	237,50	29,00	485,00	110-370 µg/dL	68
Ferritin	316,17	- / +1528,62	40,00	0,50	12000,00	65-175 ng/dL	62
MPV	8	- / +2	7	5	22	7-12 fL	68

*PZ: Protrombin zamanı, APTZ: Aktive parsiyel thrombin zamanı, F: Faktör, vWF: von Willebrand Faktör, PC: Protein C, PS: Protein S, AT III: Antitrombin III, B12: Vitamin B12, Lp (a): Lipoprotein a, VLDL: Very Low Density Lipoprotein , LDL: Low Density Lipoprotein , HDL: High Density Lipoprotein, SDBK: Serum Demir Bağlama Kapasitesi , MPV: Mean Platelet Volume,

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre PZ değeri Tablo 4.7’de gösterildiği gibi, 166 hastanın 102 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (12,1-14,5 sn) göre; 22 tanesinde (%13,3) düşük, 42 tanesinde (%25,3) normal, 38 tanesinde (%22,9) yüksek değer saptandı. Protrombin zamanı bakılabilen tüm hastaların ortalama değeri 15.3 sn olarak saptandı.

Tablo 4.7. Protrombin Zamanı

PZ değeri	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	22	13,3	21,6	21,6
Normal	42	25,3	41,2	62,7
Yüksek	38	22,9	37,3	100
Total	102	61,4	100	
Bilinmiyor	64	38,6		
Toplam	166	100		

*PZ: Protrombin Zamanı

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre APTZ değeri Tablo 4.8’de gösterildiği gibi, 166 hastanın 97 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (25-38 sn) göre; 18 tanesinde (%10,8) düşük, 61 tanesinde (%36,7) normal, 18 tanesinde (%10,8) yüksek olarak saptandı. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı bakılabilen hastaların ortalama değeri 34.3 sn olarak hesaplandı.

Tablo 4.8. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı Değeri

APTZ değeri	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	18	10,8	18,6	18,6
Normal	61	36,7	62,9	81,4
Yüksek	18	10,8	18,6	100
Total	97	58,4	100	
Bilinmiyor	69	41,6		
Toplam	166	100		

*APTZ: Aktive Parsiyel Trombin Zamanı

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre F I değeri Tablo 4.9’da gösterildiği gibi, 166 hastanın 90 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (175-400 mg/dl) göre; 25 tanesinde (%15,1) düşük, 51 tanesinde (%30,7)

normal, 14 tanesinde (%8,4) yüksek olarak saptandı. Faktör I düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri 268 mg/dl olarak saptandı.

Tablo 4.9. Faktör I Düzeyi

F I düzeyi	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	25	15,1	27,8	27,8
Normal	51	30,7	56,7	84,4
Yüksek	14	8,4	15,6	100
Total	90	54,2	100	
Bilinmiyor	76	45,8		
Toplam	166	100		

*F: Faktör

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre F II değeri referans aralığı %50-150 olarak belirlendi. Çalışmaya katılan hastalardan 3 tanesinde bu değer araştırılmış idi. Hastaların değerin bakıldığı hastaların 3'ünde de F II normal aralıkta saptandı. Faktör II bakılabilen hastaların ortalama değeri %88 olarak saptandı.

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre F VII değeri Tablo 4.10'da gösterildiği gibi, 166 hastanın 47 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (%50-150) göre; 8 tanesinde (%4,8) düşük, 37 tanesinde (%22,3) normal, 2 tanesinde (%1,2) yüksek değer olarak saptandı. Faktör VII düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri %84 olarak saptandı.

Tablo 4.10. Faktör VII Düzeyi

F VII düzeyi	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	8	4,8	17,0	17,0
Normal	37	22,3	78,7	95,7
Yüksek	2	1,2	4,3	100
Total	47	28,3	100	
Bilinmiyor	119	71,7		
Toplam	166	100		

*F: Faktör

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre FVIII düzeyi Tablo 4.11’de açıklandığı gibi, 166 hastanın 82 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (%70-150) göre; 14 tanesinde (%8,4) düşük, 44 tanesinde (%26,5) normal, 24 tanesinde (%14,5) yüksek olarak saptandı. FVIII düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri % 126,75 olarak saptandı.

Tablo 4.11. Faktör VIII Düzeyi

F VIII düzeyi	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	14	8,4	17,1	17,1
Normal	44	26,5	53,7	70,7
Yüksek	24	14,5	29,3	100
Total	82	49,4	100	
Bilinmiyor	84	50,6		
Toplam	166	100		

*F: Faktör

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre FXII değeri referans aralığı %50-150 olarak belirlendi. Çalışmaya katılan hastalardan 6 tanesinde bu değer araştırılmış idi. Hastaların 5’inde (%83) normal aralıkta, 1’inde (16) ise normal aralığın altında saptanmıştı. Faktör XII düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri %93,1 olarak saptandı.

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre vWF değeri Tablo 4.12’de gösterildiği gibi, 166 hastanın 42 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (%55-161)göre; 1 tanesinde (%0,6) düşük, 29 tanesinde (%17,5) normal, 12 tanesinde (%7,2) yüksek olarak saptandı. Von Willebrand faktör düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri %144 olarak saptandı.

Tablo 4.12. Von Willebrand Faktör Düzeyi

vWF	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	1	0,6	2,4	2,4
Normal	29	17,5	69,0	71,4
Yüksek	12	7,2	28,6	100
Total	42	25,3	100	
Bilinmiyor	124	74,7		
Toplam	166	100		

*vWF: von Willebrand Faktör

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre PC değeri Tablo 4.13'te gösterildiği gibi, 166 hastanın 101 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (%70-140) göre; 44 tanesinde (%26,5) düşük, 51 tanesinde (%30,7) normal, 6 tanesinde (%3,6) yüksek olarak saptandı. Protein C düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri %76,3 olarak saptandı.

Tablo 4.13. Protein C Düzeyi

PC	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	44	26,5	43,6	43,6
Normal	51	30,7	50,5	94,1
Yüksek	6	3,6	5,9	100
Total	101	60,8	100	
Bilinmiyor	65	39,2		
Toplam	166	100		

*PC: Protein C

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre PS değeri Tablo 4.14'te gösterildiği gibi, 166 hastanın 100 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (%60-140) göre; 19 tanesinde (%11,4) düşük, 77 tanesinde (%46,4) normal, 4 tanesinde (%2,4) yüksek olarak saptandı. Protein S düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri %86,4 olarak saptandı.

Tablo 4.14. Protein S Düzeyi

PS	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	19	11,4	19	19
Normal	77	46,4	77	96
Yüksek	4	2,4	4	100
Total	100	60,2	100	
Bilinmiyor	66	39,8		
Toplam	166	100		

*PS: Protein S

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre AT III değeri Tablo 4.15'te gösterildiği gibi, 166 hastanın 84 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (%75-125) göre; 19 tanesinde (%11,4) düşük, 61 tanesinde (%36,7) normal, 4 tanesinde (%2,4) yüksek olarak saptandı. Antitrombin III düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri % 93,7 olarak saptandı.

Tablo 4.15. Antitrombin III Düzeyi

AT III	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	19	11,4	22,6	22,6
Normal	61	36,7	72,6	95,2
Yüksek	4	2,4	4,8	100
Total	84	50,6	100	
Bilinmiyor	82	49,4		
Toplam	166	100		

* AT III: Antitrombin III

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre homosistein değeri Tablo 4.16'da gösterildiği gibi, 166 hastanın 99 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (4,4-13 $\mu\text{mol/L}$) göre; 11 tanesinde (%6,6) düşük, 72 tanesinde (%43,4) normal, 16 tanesinde (%9,6) yüksek olarak saptandı. Homosistein düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri 14,5 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı.

Tablo 4.16. Homosistein Düzeyi

Homosistein	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	11	6,6	11,1	11,1
Normal	72	43,4	72,7	83,8
Yüksek	16	9,6	16,2	100
Total	99	59,6	100	
Bilinmiyor	67	40,4		
Toplam	166	100		

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre vitamin B12 değeri Tablo 4.17’de gösterildiği gibi, 166 hastanın 97 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (210-910 pg/mL) göre; 7 tanesinde (%4,2) düşük, 77 tanesinde (%46,4) normal, 13 tanesinde (%7,8) yüksek olarak saptandı. Vitamin B12 düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri 519 pg/mL olarak saptandı.

Tablo 4.17. Vitamin B12 Düzeyi

B12	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	7	4,2	7,2	7,2
Normal	77	46,4	79,4	86,6
Yüksek	13	7,8	13,4	100
Total	97	58,4	100	
Bilinmiyor	69	41,6		
Toplam	166	100		

* B12: Vitamin B12

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre folik asit değeri Tablo 4.18’de gösterildiği gibi, 166 hastanın 94 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (3-20 ng/mL) göre; 3 tanesinde (%1,8) düşük, 83 tanesinde (%50) normal, 8 tanesinde (%4,8) yüksek olarak saptandı. Folik asit düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri 12.3 ng/mL olarak saptandı.

Tablo 4.18. Folik Asit Düzeyi

Folik asit	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	3	1,8	3,2	3,2
Normal	83	50	88,3	91,5
Yüksek	8	4,8	8,5	100
Total	94	56,6	100	
Bilinmiyor	72	43,4		
Toplam	166	100		

Kalıtsal trombofili parametrelerinin ayrıntılı analizine göre F V Leiden mutasyonu Tablo 4.19’da gösterildiği gibi, 166 hastanın 68 tanesinde araştırılabildiği. Hastaların genetik sonuçlarına göre; 59 tanesinde (%35,5) normal, 8 tanesinde (%4,8) heterozigot, 1 tanesinde (%0,6) homozigot mutasyon saptandı.

Tablo 4.19. Faktör V Leiden Mutasyon Dağılımı

FV Leiden mutasyonu	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Normal	59	35,5	86,8	86,8
Heterozigot	8	4,8	11,8	98,5
Homozigot	1	0,6	1,5	100
Total	68	41	100	
Bilinmiyor	98	59		
Toplam	166	100		

* FV Leiden: Faktör V Leiden

Kalıtsal trombofili parametrelerinin ayrıntılı analizine göre PT20210GA polimorfizmi Tablo 4.20’de gösterildiği gibi, 166 hastanın 72 tanesinde araştırılabildiği. Hastaların genetik sonuçlarına göre; 67 tanesinde (%40,4) normal, 5 tanesinde (%3) heterozigot mutasyon saptandı.

Tablo 4.20. Protrombin 20210 Polimorfizmi Dağılımı

PT20210GA polimorfizmi	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Normal	67	40,4	93,1	93,1
Heterozigot	5	3	6,9	100
Total	72	43,4	100	
Bilinmiyor	94	56,6		
Toplam	166	100		

** PT: Protrombin, GA: Guanin Adenin

Kalıtsal trombofili parametrelerinin ayrıntılı analizine göre MTHFR C677T polimorfizmi Tablo 4.21’de gösterildiği gibi, 166 hastanın 68 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların genetik sonuçlarına göre; 59 tanesinde (%35,5) normal, 8 tanesinde (%4,8) heterozigot, 1 tanesinde (%0,6) homozigot polimorfizm saptandı.

Tablo 4.21. Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T Polimorfizmi

MTHFR C677T polimorfizmi	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Normal	36	21,7	52,9	52,9
Heterozigot	23	13,9	33,8	86,8
Homozigot	9	5,4	13,2	100
Total	68	41	100	
Bilinmiyor	98	59		
Toplam	166	100		

** MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz, C: Sitozin, T: Timin

Kalıtsal trombofili parametrelerinin ayrıntılı analizine göre MTHFR A1298C polimorfizmi Tablo 4.22’de gösterildiği gibi, 166 hastanın 64 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların genetik sonuçlarına göre; 23 tanesinde (%13,9) normal, 28 tanesinde (%16,9) heterozigot, 13 tanesinde (%7,8) homozigot polimorfizm saptandı.

Tablo 4.22. Metilentetrahidrofolat Redüktaz A1298C Polimorfizm

MTHFR A1298C polimorfizm	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Normal	23	13,9	35,9	35,9
Heterozigot	28	16,9	43,8	79,7
Homozigot	13	7,8	20,3	100
Total	64	38,6	100	
Bilinmiyor	102	61,4		
Toplam	166	100		

** MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz, C: Sitozin, A: Adenin

Kalıtsal trombofili parametrelerinin ayrıntılı analizine göre PAI-1 geni polimorfizmi Tablo 4.23'te gösterildiği gibi, 166 hastanın 58 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların genetik sonuçlarına göre; 13 tanesinde (%7,8) 5G/5G polimorfizmi (Normal), 35 tanesinde (%21,1) 4G/5G polimorfizmi (Heterozigot), 10 tanesinde (%6) 4G/4G polimorfizmi (Homozigot) saptandı.

Tablo 4.23. Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 Geni Polimorfizmi

PAI-1 polimorfizmleri	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
5G/5G	13	7,8	22,4	22,4
4G/5G	35	21,1	60,3	82,8
4G/4G	10	6,0	17,2	100
Total	58	34,9	100	
Bilinmiyor	108	65,1		
Toplam	166	100		

** PAI: Plazminojen Aktivatör İnhibitör

Kalıtsal trombofili parametrelerinin ayrıntılı analizine göre F XIII V34L mutasyonu Tablo 4.24'te gösterildiği gibi, 166 hastanın 13 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların 6 tanesinde (%3,6) mutasyon saptanmamış olup, 7 tanesinde (%4,2) heterozigot mutasyon saptandığı görüldü.

Tablo 4.24. Faktör XIII V34L Mutasyonu

FXIII V34L mutasyonu	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Normal	6	3,6	46,2	46,2
Heterozigot	7	4,2	53,8	100
Total	13	7,8	100	
Bilinmiyor	153	92,2		
Toplam	166	100		

*F: Faktör

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre d-dimer değeri Tablo 4.25'te gösterildiği gibi, 166 hastanın 69 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (0-0,5 $\mu\text{mol/L}$) göre; d-dimer 30 tanesinde (%18,1) normal, 39 tanesinde (%50) yüksek olarak saptandı. D-dimer düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri 2 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı.

Tablo 4.25. D-dimer Düzeyi

D-dimer	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Normal	30	18,1	43,5	43,5
Yüksek	39	23,5	56,5	100
Total	69	41,6	100	
Bilinmiyor	97	58,4		
Toplam	166	100		

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre lipoprotein a değeri Tablo 4.26'da gösterildiği gibi, 166 hastanın 85 tanesinde araştırılabilmişti. Lipoprotein (a) laboratuvar referans aralığına (0-30 mg/dL) göre; 73 tanesinde (%18,1) normal, 12 tanesinde (%7,2) yüksek olarak saptandı. Lipoprotein (a) düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri 15,8 mg/dL olarak saptandı.

Tablo 4.26. Lipoprotein (a) Düzeyleri

Lipoprotein (a)	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Normal	73	44,0	85,9	85,9
Yüksek	12	7,2	14,1	100
Total	85	51,2	100	
Bilinmiyor	81	48,8		
Toplam	166	100		

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre total lipid değeri Tablo 4.27’de gösterildiği gibi, 166 hastanın 70 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (300-650 mg/dL) göre; 2 tanesinde (%1,2) düşük, 33 tanesinde (%19,9) normal, 35 tanesinde (%21,1) yüksek değer saptandı. Total lipid düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri 650,3 olarak saptandı.

Tablo 4.27. Total Lipid Düzeyi

Total Lipid	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	2	1,2	2,9	2,9
Normal	33	19,9	47,1	50
Yüksek	35	21,1	50	100
Total	70	42,2	100	
Bilinmiyor	81	48,8		
Toplam	166	100		

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre trigliserit değeri Tablo 4.28’de gösterildiği gibi, 166 hastanın 75 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (35-110 mg/dL) göre; 1 tanesinde (%0,6) düşük, 24 tanesinde (%14,5) normal, 50 tanesinde (%30,1) yüksek değer saptandı. Trigliserit düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri 145,5 mg/dL olarak saptandı.

Tablo 4.28. Trigliserit Düzeyi

Trigliserit	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	1	0,6	1,3	1,3
Normal	24	14,5	32,0	33,3
Yüksek	50	30,1	66,7	100
Total	75	45,2	100	
Bilinmiyor	91	54,8		
Toplam	166	100		

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre total kolesterol değeri Tablo 4.29’da gösterildiği gibi, 166 hastanın 75 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (70-175 mg/dL) göre; 55 tanesinde (%33,1) normal, 36 tanesinde (%21,7) yüksek değer saptandı. Hastaların hiçbirinde düşük değer saptanmadı. Kolesterol düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri 170,4 mg/dL olarak saptandı.

Tablo 4.29. Kolesterol Düzeyi

Kolestrol	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Normal	55	33,1	60,4	60,4
Yüksek	36	21,7	39,6	100
Total	91	54,8	100	
Bilinmiyor	75	45,2		
Toplam	166	100		

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre VLDL değeri Tablo 4.30’da gösterildiği gibi, 166 hastanın 79 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (6-20 mg/dL) göre; 29 tanesinde (%17,5) normal, 50 tanesinde (%30,1) yüksek olarak saptandı. Hastaların hiçbirinde düşük değer saptanmadı. Very Low Density Lipoprotein değeri bakılabilen hastaların ortalama değeri 31 mg/dL olarak saptandı.

Tablo 4.30. Very Low Density Lipoprotein Düzeyi

VLDL	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Normal	29	17,5	36,7	36,7
Yüksek	50	30,1	63,3	100
Total	79	47,6	100	
Bilinmiyor	87	52,4		
Toplam	166	100		

*VLDL: Very Low Density Lipoprotein

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre LDL değeri Tablo 4.31’de gösterildiği gibi, 166 hastanın 94 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (60-130 mg/dL) göre; 17 tanesinde (%10,2) düşük, 62 tanesinde (%37,3) normal, 15 tanesinde (%9) yüksek olarak saptandı. Low Density Lipoprotein düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri 98,8 mg/dL olarak saptandı.

Tablo 4.31. Low Density Lipoprotein Düzeyi

LDL	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	17	10,2	18,1	18,1
Normal	62	37,3	66	84
Yüksek	15	9	16	100
Total	94	56,6	100	

*LDL: Low Density Lipoprotein

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre HDL değeri Tablo 4.32’de gösterildiği gibi, 166 hastanın 89 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (35-75 mg/dL) göre; 30 tanesinde (%18,1) düşük, 53 tanesinde (%31,9) normal, 15 tanesinde (%9) yüksek değer saptandı. High Density Lipoprotein düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri 42,9 mg/dl olarak saptandı.

Tablo 4.32. High Density Lipoprotein Düzeyi

HDL	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	30	18,1	33,7	33,7
Normal	53	31,9	59,6	93,3
Yüksek	6	3,6	6,7	100
Total	89	53,6	100	
Bilinmiyor	77	46,4		
Toplam	166	100		

*HDL: High Density Lipoprotein

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre antikardiyolipin İgM Tablo 4.33’te gösterildiği gibi, 166 hastanın 74 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların 67 tanesinde (%40,4) negatif, 7 tanesinde (%4,2) pozitif olarak saptandı.

Tablo 4.33. Antikardiyolipin İgM Antikor Durumu

Antikardiyolipin İgM	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Negatif	67	40,4	40,4	40,4
Pozitif	7	4,2	4,2	44,6
Bakılmamış	92	55,4	55,4	100
Total	166	100	100	

*İg: İmmünoglobulin

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre antikardiyolipin İgG Tablo 4.34’te gösterildiği gibi, 166 hastanın 76 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların 71 tanesinde (%42,8) negatif, 5 tanesinde (%3) pozitif olarak saptandı.

Tablo 4.34. Antikardiyolipin İgG Antikor Durumu

Antikardiyolipin İg G	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Negatif	71	42,8	42,8	42,8
Pozitif	5	3	3	45,8
Bakılmamış	90	54,2	54,2	100
Total	166	100	100	

*İg: İmmünoglobulin

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre ANA Tablo 4.35’te gösterildiği gibi, 166 hastanın 100 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların 72 tanesinde (%43,4) negatif, 28 tanesinde (%16,9) pozitif olarak saptandı.

Tablo 4.35. Anti Nükleer Antikor Durumu

ANA	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Negatif	72	43,4	43,4	43,4
Pozitif	28	16,9	16,9	60,2
Bakılmamış	66	39,8	39,8	100
Total	166	100	100	

*ANA: Anti nükleer antikor

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre Anti ds DNA Tablo 4.36’da gösterildiği gibi, 166 hastanın 91 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların 84 tanesinde (%52,4) negatif, 4 tanesinde (%2,4) pozitif olarak saptandı.

Tablo 4.36. Anti ds DNA Durumu

Anti ds DNA	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Negatif	87	52,4	52,4	52,4
Pozitif	4	2,4	2,4	54,8
Bakılmamış	75	45,2	45,2	100
Total	166	100	100	

*Anti ds DNA: Anti double strain DNA

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre kompleman 3 değeri Tablo 4.37’de gösterildiği gibi, 166 hastanın 83 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (0,82-1,85 g/L) göre; 10 tanesinde (%6) düşük, 68 tanesinde (%41) normal, 5 tanesinde (%3) yüksek olarak saptandı.

Tablo 4.37. Kompleman 3 Düzeyi

Kompleman 3	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	10	6	6	6
Normal	68	41	41	47
Yüksek	5	3	3	50
Bakılmamış	83	50	50	100
Total	166	100	100	

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre kompleman 4 değeri Tablo 4.38’de gösterildiği gibi, 166 hastanın 83 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (0,14-0,44) göre; 4 tanesinde (%2,4) düşük, 71 tanesinde (%42,8) normal, 8 tanesinde (%4,8) yüksek olarak saptandı.

Tablo 4.38. Kompleman 4 Düzeyi

Kompleman 4	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	4	2,4	2,4	2,4
Normal	71	42,8	43	45,5
Yüksek	8	4,8	4,8	50,3
Bakılmamış	82	49,4	49,7	100
Total	165	99,4	100	
Bilinmiyor	1	0,6		
Toplam	166	100		

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre serum demiri Tablo 4.39’da gösterildiği gibi, 166 hastanın 74 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (30-145 µg/dL) göre; 18 tanesinde (%10,8) düşük, 50 tanesinde (%30,1) normal, 6 tanesinde (%3,6) yüksek olarak saptandı. Serum demir düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri 67 µg/dL olarak saptandı.

Tablo 4.39. Serum Demir Düzeyi

Serum demiri	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	18	10,8	24,3	24,3
Normal	50	30,1	67,6	91,9
Yüksek	6	3,6	8,1	100
Total	74	44,6	100	
Bilinmiyor	92	55,4		
Toplam	166	100		

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre SDBK düzeyi Tablo 4.40’ta gösterildiği gibi, 166 hastanın 68 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (110-370 µg/dL) göre; 11 tanesinde (%6,6) düşük, 52 tanesinde (%31,3) normal, 5 tanesinde (%3) yüksek olarak saptandı. Serum demir bağlama kapasitesi düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri 235,5 µg/dL olarak saptandı.

Tablo 4.40. Serum Demir Bağlama Kapasitesi Düzeyi

SDBK	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	11	6,6	16,2	16,2
Normal	52	31,3	76,5	92,6
Yüksek	5	3	7,4	100
Total	68	41	100	
Bilinmiyor	98	59		
Toplam	166	100		

*SDBK: Serum Demir Bağlama Kapasitesi

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre ferritin değeri Tablo 4.41’de gösterildiği gibi, 166 hastanın 62 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (65-125 mg/dL) göre; 43 tanesinde (%25,9) düşük, 7 tanesinde (%4,2) normal, 12 tanesinde (%7,2) yüksek olarak saptandı. Ferritin düzeyi bakılabilen hastaların ortalama değeri 316,1 mg/dL olarak saptandı.

Tablo 4.41. Ferritin Düzeyi

Ferritin	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	43	25,9	69,4	69,4
Normal	7	4,2	11,3	80,6
Yüksek	12	7,2	19,4	100
Total	62	37,3	100	
Bilinmiyor	104	62,7		
Toplam	166	100		

Ölçülebilir laboratuvar parametrelerinin ayrıntılı analizine göre MPV değeri Tablo 4.42’de gösterildiği gibi, 166 hastanın 68 tanesinde araştırılabilmişti. Hastaların laboratuvar referans aralığına (7-12 fL) göre; 31 tanesinde (%18,7) düşük, 36 tanesinde (%21,7) normal, 1 tanesinde (%0,6) yüksek olarak saptandı. Mean Platelet Volume değeri bakılabilen hastaların ortalama değeri 7,6 fL olarak saptandı.

Tablo 4.42. Mean Platelet Volume düzeyi

MPV	Hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Geçerli yüzdesi	Toplam yüzdesi
Düşük	31	18,7	45,6	45,6
Normal	36	21,7	52,9	98,5
Yüksek	1	0,6	1,5	100
Total	68	41	100	
Bilinmiyor	98	59		
Toplam	166	100		

**MPV: Mean Platelet Volume

4.8. Tedavi

Değerlendirilen 166 tromboz tanılı hastanın tedavi durumu Tablo 4.44' te gösterilmiştir. Yüz otuz üç tanesinin (%80,1), tedavi bilgisine erişilmiş olup; 33 hastanın aldığı tedavi hakkında dosyada bilgiye rastlanmamıştır (Başka merkeze gitme veya bilinmeyen nedenlerle tedavileri konusunda bilgi edilememiştir). Tedavi alan hastalardan 91 tanesi (54,8) enoksaparin, 25 tanesi (%15,1) aspirin, 10 tanesi (%6) varfarin, 8 tanesi (%4,8) TPA, 1 tanesi (%0,6) fondaparinuks, 7 tanesi heparin, 1 tanesi fraksiiparin tedavisi almıştır. İki hastaya (%1,2) kateter değişimi yapılmış olup, 1 hastaya (%0,6) amputasyon yapılmıştır. Bazı hastalar 2-3 tedaviyi arka arkaya veya bir arada almıştır.

Tablo 4.43. Hastaların Aldığı Tedavi

Aldığı Tedavi		Sayı	Tedaviyi alanların tüm hastalar arasındaki yüzdesi
Medikal tedavi	Enoksaparin	91	54,8
	Aspirin	25	15,1
	Varfarin	10	6
	Heparin	7	4,2
	Fraksiiparin	1	0,6
	Fondaparinuks	1	0,6
	TPA	8	4,8
Girişimsel işlem	Kateter değişimi	2	1,2
	Amputasyon	1	0,6
Toplam olgu		133	

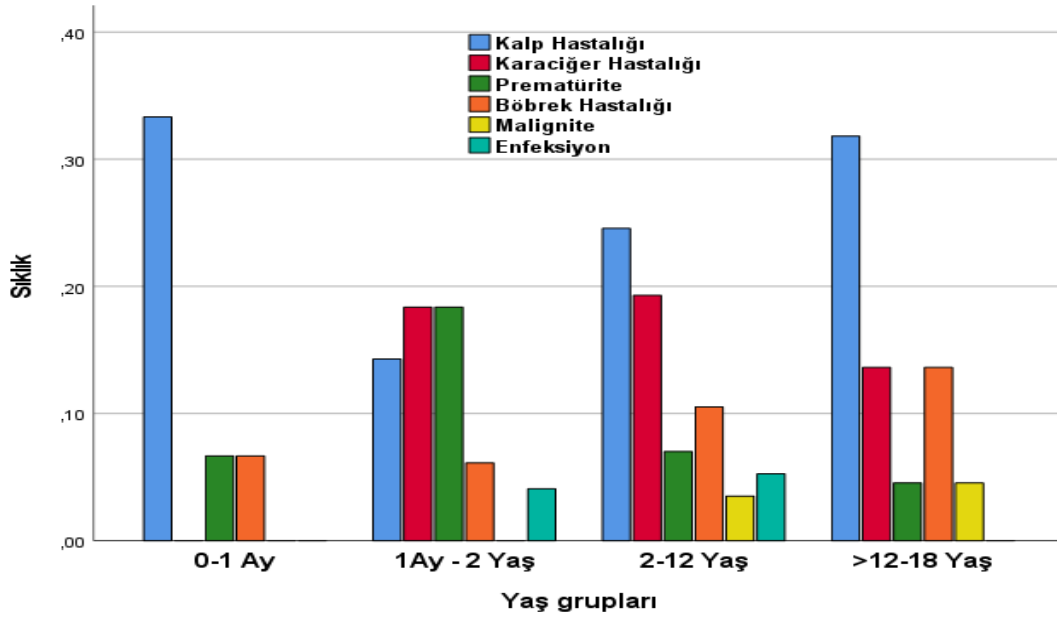
*TPA: Tissue Plasminogen Activator

**Aynı hasta aynı anda birden çok tedavi alabilmiştir

4.9. Değerlendirilen Parametrelerin Birbirleri ile İlişkileri

4.9.1. Yaş Dağılımına Göre Ek Hastalık, Risk Faktörleri Ve Tromboz Yerlerinin Değerlendirilmesi

Hastaların yaş dağılımına göre ek hastalık ve risk faktörlerinin dağılımı Tablo 4.45'te belirtilmiştir. Sıfır-1 ay grubunda olan hastalar arasında kalp hastalığı 5 hastada (%12,5), prematürite 1 hastada (%6,3), böbrek hastalığı 1 hastada (%6,3), göbek kateteri takılma öyküsü 2 hastada (%15,4) mevcuttu. Bir ay- 2 yaş grubunda kalp hastalığı 7 hastada (%17,5), prematürite 9 hastada (%56,3), böbrek hastalığı 3 hastada (%18,8), enfeksiyon 2 hastada (%40), göbek kateteri 9 hastada (%69,2) mevcuttu. İki yaş- 12 yaş grubunda kalp hastalığı 14 hastada (%35), prematürite 4 hastada (%25), böbrek hastalığı 6 hastada (%37,5), malignite 2 hastada (%50), enfeksiyon 3 hastada (%60), göbek kateteri takılma öyküsü 2 hastada (%15,4) mevcuttu. On iki yaş üzeri- 18 yaş grubunda kalp hastalığı 14 hastada (%35), prematürite 2 hastada (%25), böbrek hastalığı 6 hastada (%37,5), malignite 2 hastada (%50) mevcuttu. Hastalarda taranan tromboz yerleri en sıklıkla en az doğru; serebral arter veya venler (n=52, %31,5), karaciğer venleri (n=45, %27,3), ekstremit venleri (n=23, %13,9), karaciğer arterleri (n=7, %4,2), kalp trombozları (n=7, %4,2), kateter içi (n=6, %3,6), göz arter veya venlerinde tromboz (n=5, %3), vena kavada (n=4, %2,4), renal arter veya veni (n=4, %2,4), abdominal aorta, çölyak arter (n=2, %1,2), DİK zemininde kapiller (n=2, %1,2), purpura fulminans zemininde kapillerler ve arteriyel dolaşım (n=2, %1,2), internal juguler ven (n=2, %1,2), serebellar arter veya venler (n=1, %0,6), HD (Hemodiyaliz) için açılan AV (Arteryovenöz) fistülde tromboz (n=2, %1,2), superior mezenterik ven (n=2, %1,2) ve yara flebi (n=2, %1,2) idi.



Şekil 4.3. Yaş gruplarına göre ek hastalıkların dağılımı

Kadın hastalarda sırasıyla en sıklıkla en az görülene doğru tromboz yerleri; karaciğer venleri (27, %31), serebral arter veya venleri (24, %27), ekstremiteler venleri (12, %13), göz arter veya venleri (4, %4), vena kava (4, %4), kateter içi (3, %3), kalp (4, %4), renal arterler ve venler (2, %2), karaciğer arterleri (2, %2), internal juguler ven (1, %1), superior mezenterik ven (1, %1), yara flebi (1, %1) olarak sıralanmaktadır. Bir hastada (%1) DİK zemininde mikrovasküler ve 1 hastada (%1)da purpura fulminans zemininde mikrovasküler ve arteriyel tromboz tablosu görülmüştür. Erkek hastalarda sırasıyla en sık görülen en az görülene doğru tromboz yerleri; serebral arter veya venler (28, %35), karaciğer venleri (19, %24), ekstremiteler venleri (11, %13), karaciğer arterleri (5, %6), kateter içi (3, %3), kalp (3, %3), renal arterler ve venler (2, %2), abdominal aorta ve çölyak arter (2, %2), HD için açılan AV fistül (1, %1), göz arter veya venleri (1, %1), serebellar arter veya arterler (1, %1), internal juguler ven (1, %1) olarak sıralanmaktadır. Hastalardan 1'inde DİK (%1) zemininde mikrovasküler, 1'inde ise purpura fulminans (%1) zemininde mikrovasküler ve arteriyel tromboz görülmüştür. Cinsiyet ve tromboz yeri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

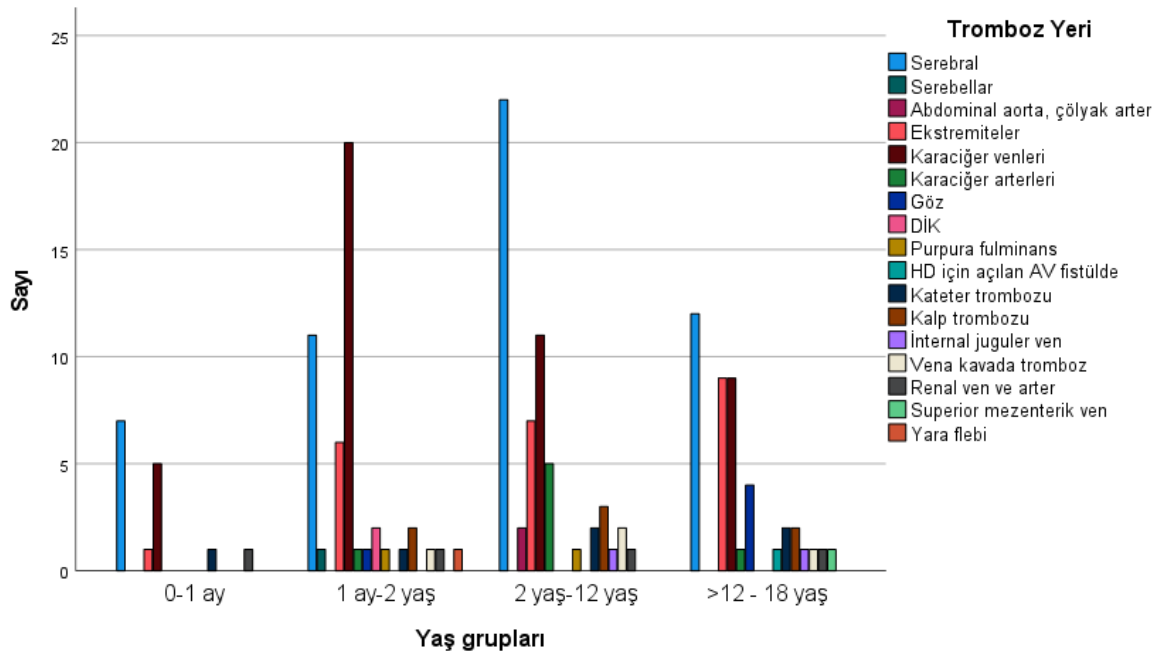
Tablo 4.44. Yaşa Göre Altta Yatan Hastalık veya Risk Faktörlerinin Dağılımı

Yaş grupları	Altta yatan hastalıklar veya risk faktörleri					
	Kalp Hastalığı	Prematürite	Böbrek Hastalığı	Malignite	Enfeksiyon	Göbek kateteri
	Sayı	Sayı	Sayı	Sayı	Sayı	
0-1 ay	5	1	1	0	0	2
1 ay-2 yaş	7	9	3	0	2	9
2 yaş-12 yaş	14	4	6	2	3	2
>12 – 18 yaş	14	2	6	2	0	0
Toplam	40	16	16	4	5	13

Hastaların tromboz yerleri ve yaş grupları arasındaki ilişkiler incelendiğinde 0-1 ay grubundaki 15 hastanın tromboz yerleri en sık görülen en seyrek görülen doğru; serebral damarlar (7, %46), karaciğer venleri (5, %33), katater (1, %6), renal arter ve venler (1, %6), ekstremiteler (1, %6) şeklinde sıralanmaktadır. Bir ay- 2 yaş arasındaki grup incelendiğinde 49 hastanın tromboz yerleri en sık görülen en seyrek görülen doğru; karaciğer venleri (20, %40), serebral arter veya venler (11, %22), ekstremit venleri (6, %12), kalp (2, %4), vena kavada (1, %2), renal arter ve venler (1, %2), yara flebi (1, %2), göz arter veya venleri (1, %2), karaciğer arterleri (1, %2) şeklinde sıralanmaktadır. Hastalardan 1 tanesinde (%2) purpura fulminans zemininde mikrovasküler ve arteriyel tromboz, 2 (%4) tanesinde DİK zemininde mikrovasküler tromboz görülmüştür. İki- 12 yaş arasındaki grup incelendiğinde 57 hastanın tromboz yerleri en sık görülen en seyrek görülen doğru; serebral arter veya venler (22, %38), karaciğer venleri (11, %19), ekstremit venleri (7, %12), karaciğer arterleri (5, %8) kalp (3, %5), katater (2, %3), abdominal aorta ve çölyak arter (2, %3), vena kavada (2, %3), renal arter ve venler (1, %1), internal juguler ven (1, %1) şeklinde sıralanmaktadır. Hastalardan 1 tanesinde (%1) purpura fulminans zemininde mikrovasküler ve arteriyel tromboz görülmüştür. On iki yaş üzeri- 18 yaş arasındaki grup incelendiğinde 44 hastanın tromboz yerleri en sık görülen en seyrek görülen doğru; serebral arter veya venler (12, %27), karaciğer venleri (9, %20), ekstremit venleri (9, %20), göz arter veya venleri (4, %9), kalp (2, %4), katater (2, %4), HD için açılan AV fistülde (1, %2), internal juguler ven (1, %2), vena kavada (1, %2), renal arter ve venler (1, %2), karaciğer arterleri (1, %2) şeklinde sıralanmaktadır.

Hastaların yaş grupları ile tromboz gelişen vücut bölgeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Hastaların tromboz yerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4.46’da verilmiştir. Sıfır- 1 ay, 2-12 yaş ve >12 -18 yaş gruplarında en sık serebral damarlarda tromboz görülmüş olup, 1 ay – 2 yaş döneminde en sık karaciğer ven trombozu görülmüştür. Şekil 4.1’de Tromboz yerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı verilmiştir.



Şekil 4.4. Tromboz yerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 4.45. Tromboz Yerlerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Tromboz Yeri		Yaş kategorileri				Total
		0-1 Ay	1Ay - 2 Yaş	2-12 Yaş	>12-18 Yaş	
Serebral arter veya venler	Sayı	7	11	22	12	52
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	13,5%	21,2%	42,3%	23,1%	100%
	Yaş grubu içinde yüzdesi	46,7%	22,4%	38,6%	27,3%	31,5%
	% Total	4,2%	6,7%	13,3%	7,3%	31,5%
Serebellar arter veya venler	Sayı	0	1	0	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	0%	100%
	Yaş grubu içinde yüzdesi	0%	2%	0%	0%	0,6%
	% Total	0%	0,6%	0%	0%	0,6%
Abdominal aorta, çölyak arter	Sayı	0	0	2	0	2
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	0%	100%	0%	100%
	Yaş grubu içinde yüzdesi	0%	0%	3,5%	0%	1,2%
	% Total	0%	0%	1,2%	0%	1,2%
Ekstremiteler venleri	Sayı	1	6	7	9	23
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	4,3%	26,1%	30,4%	39,1%	100%
	Yaş grubu içinde yüzdesi	6,7%	12,2%	12,3%	20,5%	13,9%
	% Total	0,6%	3,6%	4,2%	5,5%	13,9%
Karaciğer ven	Sayı	5	20	11	9	45
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	11,1%	44,4%	24,4%	20%	100%
	Yaş grubu içinde yüzdesi	33,3%	40,8%	19,3%	20,5%	27,3%
	% Total	3%	12,1%	6,7%	5,5%	27,3%
Karaciğer arter	Sayı	0	1	5	1	7
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	14,3%	71,4%	14,3%	100%
	Yaş grubu içinde yüzdesi	0%	2%	8,8%	2,3%	4,2%
	% Total	0%	0,6%	3%	0,6%	4,2%
Göz arter veya venleri	Sayı	0	1	0	4	5
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	20%	0%	80%	100%
	Yaş grubu içinde yüzdesi	0%	2%	0%	9,1%	3%
	% Total	0%	0,6%	0%	2,4%	3%
DİK zemininde dolaşım bozukluğu	Sayı	0	2	0	0	2
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	0%	100%
	Yaş grubu içinde yüzdesi	0%	4,1%	0%	0%	1,2%
	% Total	0%	1,2%	0%	0%	1,2%
Purpura fulminans (Kapillerler ve arteryel)	Sayı	0	1	1	0	2
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	50%	50%	0%	100%
	Yaş grubu içinde yüzdesi	0%	2%	1,8%	0%	1,2%
	% Total	0%	0,6%	0,6%	0%	1,2%
HD için açılan AV fistülde	Sayı	0	0	0	1	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	0%	0%	100%	100%
	Yaş grubu içinde yüzdesi	0%	0%	0%	2,3%	0,6%
	% Total	0%	0%	0%	0,6%	0,6%
Kateter trombozu	Sayı	1	1	2	2	6
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	16,7%	16,7%	33,3%	33,3%	100%
	Yaş grubu içinde yüzdesi	6,7%	2%	3,5%	4,5%	3,6%
	% of Total	0,6%	0,6%	1,2%	1,2%	3,6%
Kalp	Sayı	0	2	3	2	7
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	28,6%	42,9%	28,6%	100%
	Yaş grubu içinde yüzdesi	0%	4,1%	5,3%	4,5%	4,2%
	% Total	0%	1,2%	1,8%	1,2%	4,2%
İnternal juguler ven	Sayı	0	0	1	1	2
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	0%	50%	50%	100%
	Yaş grubu içinde yüzdesi	0%	0%	1,8%	2,3%	1,2%
	% Total	0%	0%	0,6%	0,6%	1,2%
Vena kavada tromboz	Sayı	0	1	2	1	4
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	25%	50%	25%	100%
	Yaş grubu içinde yüzdesi	0%	2%	3,5%	2,3%	2,4%
	% Total	0%	0,6%	1,2%	0,6%	2,4%
Renal ven ve arter	Sayı	1	1	1	1	4
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	25%	25%	25%	25%	100%
	Yaş grubu içinde yüzdesi	6,7%	2,00%	1,8%	2,3%	2,4%
	% Total	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	2,4%
Superior mezenterik ven	Sayı	0	0	0	1	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	0%	0%	100%	100%
	Yaş grubu içinde yüzdesi	0%	0%	0%	2,30%	0,6%
	% Total	0%	0%	0%	0,60%	0,6%
Yara flebi	Sayı	0	1	0	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	0%	100%
	Yaş grubu içinde yüzdesi	0%	2%	0%	0%	0,6%
	% Total	0%	0,6%	0%	0%	0,6%
Total	Sayı	15	49	57	44	165
	% Total	9,1%	29,7%	34,5%	26,7%	100%

*HD: Hemodiyaliz, AV: Arteriyovenöz

4.9.2. Romatolojik Faktörlerle Tromboze Olan Damar Türü İlişkisi

Anti nükleer antikor pozitifliği saptanan hastalarda daha çok venöz tromboz geliştiği görülmektedir. Anti ds DNA pozitif saptanan hastaların tümünde venöz damarlarda tromboz olduğu görülmüştür. Anti kardiyolipin antikorlarının pozitif saptandığı hastalarda trombozun belli bir damar türünde yoğunlaşmadığı tespit edilmiştir.

Antikor ve kompleman düzeylerinin tromboz olan damar türleri ile ilişkisi Tablo 4.47’de gösterilmiştir.

Anti nükleer antikoru pozitif olarak saptanan 28 hastanın 10 tanesinde (%35) serebral arter veya venlerde, 9 tanesinde (% 32) karaciğer venlerinde, 3 tanesinde (%10) karaciğer arterlerinde, 2 tanesinde (%7) ekstremit venlerinde, 2 tanesinde (%7) göz arter veya venlerinde tromboz tespit edilmiş olup, 1 tanesinde (%3,5) DİK zemininde mikrovasküler trombozu mevcuttu. Antikardiyolipin IgM antikoru pozitif olarak saptanan 7 hastadan 3 tanesinde (%42) serebral arter veya venlerde, 1 tanesinde (%14) ekstremit venlerinde, 1 tanesinde (%14) renal arter ve venlerde, 1 tanesinde (%14) ise karaciğer venlerinde tromboz saptandı. Antikardiyolipin IgG pozitif saptanan 5 hastadan 3 tanesinde (% 60) serebral arter veya venlerde, 1 tanesinde (%20) göz arter veya venlerinde ve 1 tanesinde de (%20) karaciğer venlerinde tromboz saptanmıştır. Anti ds DNA pozitif olan 4 hastadan 2 tanesinde (%50) göz arter veya venlerinde, 1 tanesinde (%25) ekstremit venlerinde, 1 tanesinde de (%25) karaciğer venlerinde tromboz saptandı. Bu antikorlar ile tromboz yerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı

Tablo 4.46. Antikor ve Kompleman Düzeylerinin Tromboz Olan Damar Türleri İle İlişkisi

			Damar Türü				Total
			Arter	Ven	Arter ve Ven	Mikrovasküler , kapiller	
Antikardiyolipin İgM	Negatif	Sayı	9	38	2	18	67
	Antikardiyolipin İgM içinde yüzdesi		13,4%	56,7%	3%	26,9%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		47,4%	44,2%	33,3%	32,7%	40,4%
	% Total		5,4%	22,9%	1,2%	10,8%	40,4%
	Pozitif	Sayı	1	3	1	2	7
	Antikardiyolipin İgM içinde yüzdesi		14,3%	42,9%	14,3%	28,6%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		5,3%	3,5%	16,7%	3,6%	4,2%
	% Total		0,6%	1,80%	0,6%	1,2%	4,2%
	Bilinmiyor	Sayı	9	45	3	35	92
	Antikardiyolipin İgM içinde yüzdesi		9,8%	48,9%	3,3%	38%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		47,4	52,3%	50,00%	63,6%	55,4%
	% Total		5,4%	27,1%	1,80%	21,10%	55,4%
	Total	Sayı	19	86	6	55	166
	Antikardiyolipin İgM içinde yüzdesi		11,4%	51,8%	3,6%	33,1%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		100%	100%	100%	100%	100%
	% Total		11,4%	51,8%	3,6%	33,1%	100%
Antikardiyolipin İgG	Negatif	Sayı	8	42	3	18	71
	Antikardiyolipin İgG içinde yüzdesi		11,3%	59,2%	4,2%	25,4%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		42,1%	48,8%	50%	32,7%	42,8%
	% Total		4,8%	25,3%	1,8%	10,8%	42,8%
	Pozitif	Sayı	2	1	0	2	5
	Antikardiyolipin İgG içinde yüzdesi		40%	20%	0%	40%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		10,5%	1,2%	0%	3,6%	3%
	% Total		1,2%	0,6%	0%	1,2%	3%
	Bilinmiyor	Sayı	9	43	3	35	90
	Antikardiyolipin İgG içinde yüzdesi		10%	47,8%	3,3%	38,9%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		47,4%	50%	50%	63,6%	54,2%
	% Total		5,4%	25,9%	1,8%	21,1%	54,2%
	Total	Sayı	19	86	6	55	166
	Antikardiyolipin İgG içinde yüzdesi		11,40%	51,80%	3,60%	33,1%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		100%	100%	100%	100,00%	100%
	% Total		11,4%	51,8%	3,6%	33,1%	100%
ANA	Negatif	Sayı	9	39	2	22	72
	ANA içinde yüzdesi		12,5%	54,2%	2,8%	30,6%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		47,4%	45,3%	33,3%	40%	43,40%
	% Total		5,4%	23,5%	1,20%	13,30%	43,40%
	Pozitif	Sayı	3	15	1	9	28
	ANA içinde yüzdesi		10,7%	53,6%	3,6%	32,1%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		15,8%	17,4%	16,7%	16,40%	16,9%
	% Total		1,8%	9%	0,6%	5,40%	16,9%
	Bilinmiyor	Sayı	7	32	3	24	66
	ANA içinde yüzdesi		10,6%	48,5%	4,5%	36,4%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		36,8%	37,2%	50%	43,6%	39,8%
	% Total		4,2%	19,3%	1,8%	14,5%	39,8%
	Total	Sayı	19	86	6	55	166
	ANA içinde yüzdesi		11,4%	51,8%	3,6%	33,1%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		100%	100%	100%	100%	100%
	% Total		11,4%	51,8%	3,6%	33,1%	100%
Anti ds DNA	Negatif	Sayı	12	46	3	26	87
	Anti ds DNA içinde yüzdesi		13,8%	52,9%	3,4%	29,9%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		63,2%	53,5%	50%	47,3%	52,4%

	% Total		7,2%	27,7%	1,8%	15,7%	52,4%
	Pozitif	Sayı	0	4	0	0	4
	Anti ds DNA içinde yüzdesi		0%	100%	0%	0%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		0%	4,7%	0%	0%	2,4%
	% Total		0%	2,4%	0%	0%	2,4%
	Bilinmiyor	Sayı	7	36	3	29	75
	Anti ds DNA içinde yüzdesi		9,3%	48%	4%	38,7%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		36,8%	41,9%	50%	52,7%	45,2%
	% Total		4,2%	21,7%	1,8%	17,5%	45,2%
	Total	Sayı	19	86	6	55	166
	Anti ds DNA içinde yüzdesi		11,4%	51,8%	3,6%	33,1%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		100%	100%	100%	100%	100%
	% Total		11,4%	51,8%	3,6%	33,1%	100%
C3	Düşük	Sayı	1	6	0	3	10
	C3 içinde yüzdesi		10 %	60%	0%	30 %	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		5,3%	7%	0%	5,5%	6%
	% Total		0,6%	3,6%	0%	1,8%	6 %
	Normal	Sayı	9	35	3	21	68
	C3 içinde yüzdesi		13,2%	51,5%	4,4%	30,9%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		47,4%	40,7%	50 %	38,2%	41%
	% Total		5,4%	21,1%	1,8%	12,7%	41%
	Yüksek	Sayı	1	4	0	0	5
	C3 içinde yüzdesi		20%	80%	0%	0%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		5,3%	4,7%	0%	0%	3%
	% Total		0,6%	2,4%	0%	0%	3 %
	Bilinmiyor	Sayı	8	41	3	31	83
	C3 içinde yüzdesi		9,6%	49,4%	3,6%	37,3%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		42,1%	47,7%	50%	56,4%	50%
	% Total		4,8%	24,7%	1,8%	18,7%	50%
	Total	Sayı	19	86	6	55	166
	C3 içinde yüzdesi		11,4%	51,8%	3,6%	33,1%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		100%	100%	100%	100%	100%
	% Total		11,4%	51,8%	3,6%	33,1%	100%
C4	Düşük	Sayı	0	4	0	0	4
	C4 içinde yüzdesi		0%	100 %	0%	0%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		0%	4,7%	0%	0%	2,4%
	% Total		0%	2,4%	0%	0%	2,4%
	Normal	Sayı	9	39	3	20	71
	C4 içinde yüzdesi		12,7%	54,9%	4,2%	28,2%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		47,4%	45,9%	50%	36,4%	43%
	% Total		5,5%	23,6%	1,8%	12,1%	43%
	Yüksek	Sayı	2	3	0	3	8
	C4 içinde yüzdesi		25%	37,5%	0%	37,5%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		10,5%	3,5%	0%	5,5%	4,8%
	% Total		1,2%	1,8%	0%	1,8%	4,8%
	Bilinmiyor	Sayı	8	39	3	32	82
	C4 içinde yüzdesi		9,8%	47,6%	3,7%	39%	100%
	Damar türü içinde yüzdesi		42,1%	45,9%	50%	58,2%	49,7%
	% Total		4,8%	23,6%	1,8%	19,4%	49,7%
	Total	Sayı	19	85	6	55	165
	% Total		11,5%	51,5%	3,6%	33,3%	100%

*ANA: Anti nükleer Antikor, C: Kompleman

4.9.3 Parametrelerin Trombozun Tekrarlaması ile ilişkisi

Hastaların tromboz durumlarının tekrarlama ve sahip oldukları ek hastalıklar arasındaki ilişkide, en sık olarak kalp hastalığı olan grupta trombozun tekrarladığı görülmüştür. Bu ilişki Tablo 4.48’de açıklanmıştır.

Tablo 4.47. Hastaların Ek Hastalıklarına Göre Trombozun Tekrarlama Durumu

	Tekrarlama Durumu							
	Bilinmeyen		Hayır		Evet		Total	
Ek Hastalık	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Kalp Hastalığı	9	22%	26	63,4%	6	14,6%	41	100%
Prematürite	7	41,2%	7	41,2%	3	17,6%	17	100%
Böbrek Hastalığı	5	31,3%	7	43,8%	4	25%	16	100%
Malignite	1	25%	2	50%	1	25%	4	100%
Enfeksiyon	1	20%	4	80%	0	0%	5	100%
Total	19	25,3%	45	60%	11	14,7%	75	100 %

Hastaların cinsiyetlerine göre tromboz tekrarlama durumlarında her iki cinsiyette benzer oranlar elde edilmiştir. Hastaların cinsiyetlerine göre trombozun tekrarlama durumu Tablo 4.49’da verilmiştir.

Tablo 4.48. Cinsiyetlerine Göre Trombozun Tekrarlama Durumu

		TekrarlamaDurumu			
Cinsiyet		Bilinmiyor	Hayır	Evet	Total
Erkek	Sayı	26	39	14	79
	Cinsiyet içinde yüzdesi	32,9%	49,4%	17,7%	100%
	Tekrarlama durumu içinde yüzdesi	57,8%	40,2%	58,3%	47,6%
	% Total	15,7%	23,5%	8,4%	47,6%
Kadın	Sayı	19	58	10	87
	Cinsiyet içinde yüzdesi	21,8%	66,7%	11,5%	100%
	Tekrarlama durumu içinde yüzdesi	42,2%	59,8%	41,7%	52,4%
	% Total	11,4%	34,9%	6%	52,4%
Total	Sayı	45	97	24	166
	% Total	27,1%	58,4%	14,5%	100%

Hastaların yaş gruplarına göre trombozun tekrarlama durumu incelendiğinde en çok 2-12 yaş grubunda tekrarlama yaşandığı tespit edilmiştir. Hastaların yaşlarına göre trombozlarının tekrarlama durumu Tablo 4.50’de verilmiştir.

Tablo 4.49. Hastaların Yaşlarına Göre Trombozlarının Tekrarlama Durumu

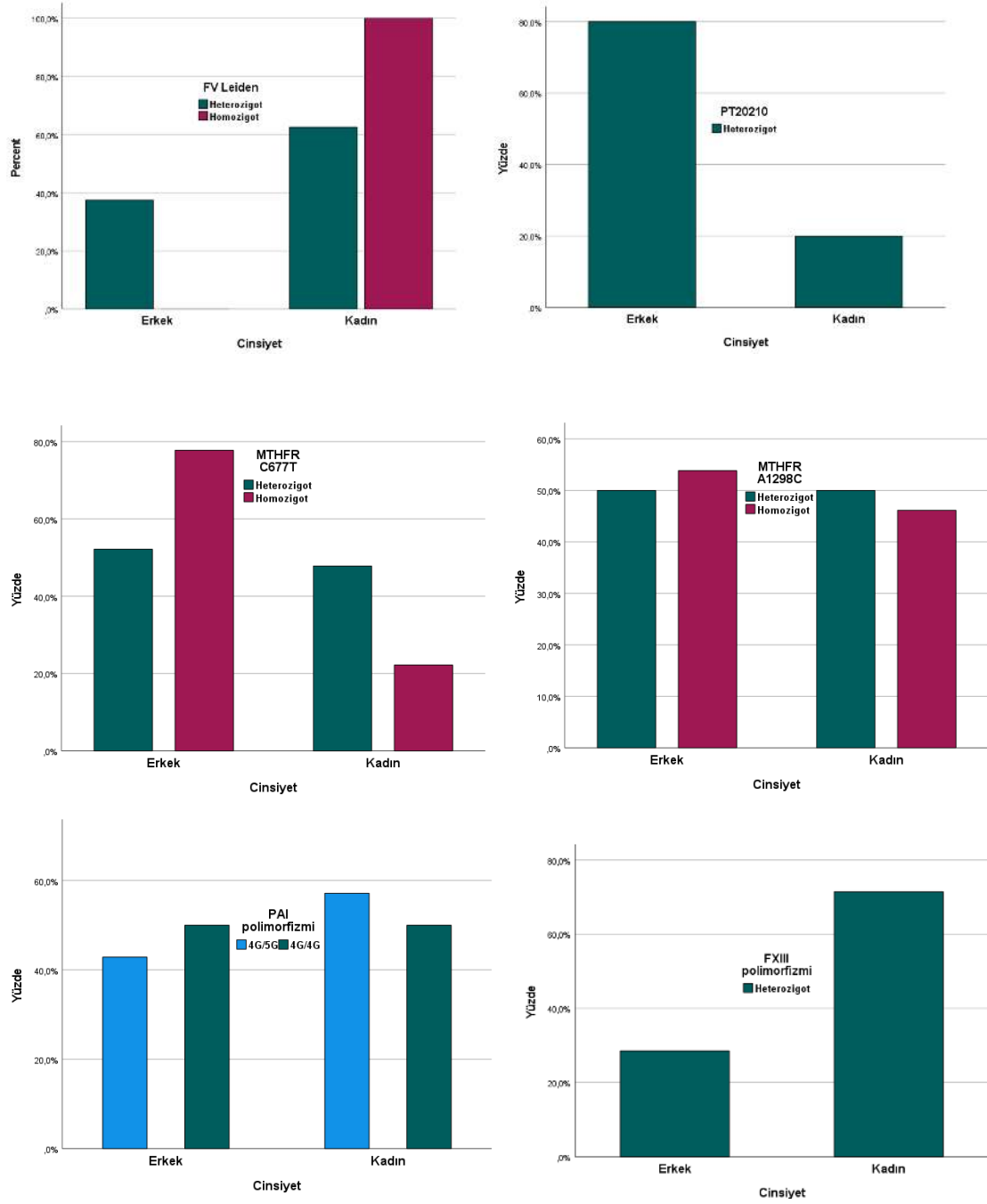
		Tekrarlama Durumu			
Yaş		Bilinmiyor	Hayır	Evet	Total
0-1 Ay	Sayı	4	10	1	15
	Yaş grubu içinde yüzdesi	26,7%	66,7%	6,7%	100%
	Tekrarlama Durumu içinde yüzdesi	9,1%	10,3%	4,2%	9,1%
	% Total	2,4%	6,1%	0,6%	9,1%
1Ay - 2 Yaş	Sayı	15	29	5	49
	Yaş grubu içinde yüzdesi	30,6%	59,2%	10,2%	100%
	Tekrarlama Durumu içinde yüzdesi	34,1%	29,9%	20,8%	29,7%
	% Total	9,1%	17,6%	3%	29,7%
2-12 Yaş	Sayı	13	32	12	57
	Yaş grubu içinde yüzdesi	22,8%	56,1%	21,1%	100%
	Tekrarlama Durumu içinde yüzdesi	29,5%	33%	50%	34,5%
	% Total	7,9%	19,4%	7,3%	34,5%
>12-18 Yaş	Sayı	12	26	6	44
	Yaş grubu içinde yüzdesi	27,3%	59,1%	13,6%	100%
	Tekrarlama Durumu içinde yüzdesi	27,3%	26,8%	25%	26,7%
	% Total	7,3%	15,8%	3,6%	26,7%
Total	Sayı	44	97	24	165
	% Total	26,7%	58,8%	14,5%	100%

Tromboz yeri ve trombozun tekrarlama durumu arasındaki ilişki incelendiğinde en sık serebral arter veya venlerdeki trombozlarda (11, %6,6) tekrarlama durumu görüldüğü saptandı. 2. en çok tekrarlayan tromboz bölgesi karaciğer venleri (3, %1,8) olarak tespit edildi. Tromboz yeri ile tekrarlama durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Literatürde en sık kalıtsal trombofili olarak bildirilen F V Leiden mutasyonunun bakılabildiği, 72 hastadan sadece 9’unda pozitif saptanmıştır. Bu mutasyonun sık serebral damarlarda tromboza neden olduğu görülmüştür. Serebral tromboz ile F V Leiden arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.04$). Faktör V Leiden mutasyonunun tromboz yerlerine göre dağılımı arasındaki ilişki Tablo 4.51’te gösterilmiştir.

4.9.4. Değerlendirilen Parametrelerin Kalıtsal Trombofililer ile İlişkisi

Kalıtsal trombofili durumlarının cinsiyetler ile ilişkisi aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.5. Kalıtsal trombofililerin cinsiyetlere göre dağılımı (Cinsiyetlerin yukarıda belirtilen mutasyonlarla ilişkisini araştırmak üzere yapılan istatistiksel incelemelerde anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$))

Kalıtsal trombofililerde trombozun yer dağılımı Şekil 4.2'deki gibidir.

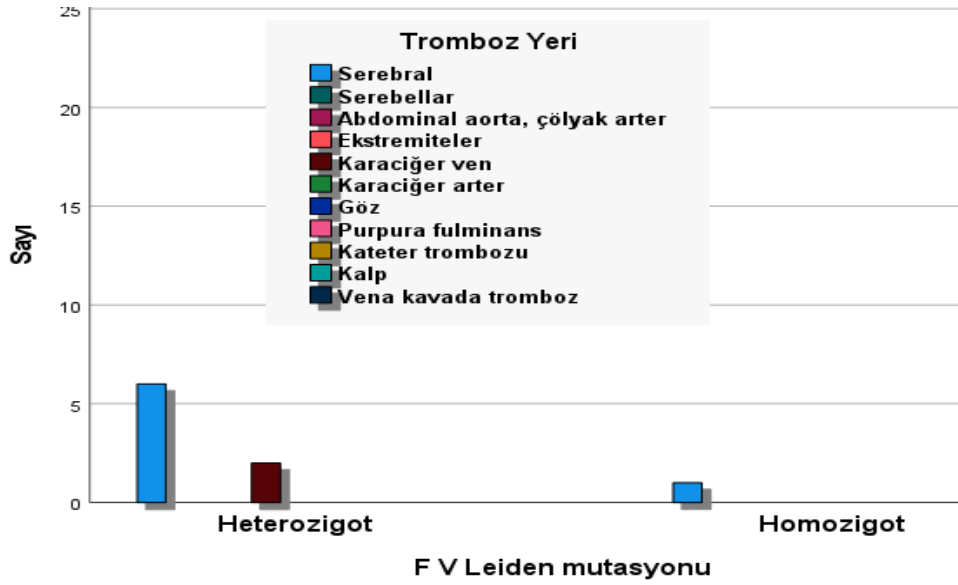
Hastaların kalıtsal trombofili durumu ve ek hastalıklarının ilişkisi Ek-1'de Tablo 1 olarak verilmiştir.

Tablo 4.50. Tromboz Yeri ile Faktör V Leiden Mutasyonu Arasındaki İlişki

		F V Leiden mutasyonu			Total
Tromboz Yeri		Normal	Heterozigot	Homozigot	
Serebral arter veya ven	Sayı	23	6	1	30
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	76,7%	20%	3,3%	100%
	F V Leiden içinde yüzdesi	39%	75%	100%	44,1%
	% Total	33,8%	8,8%	1,5%	44,1%
Serebellar arter veya ven	Sayı	1	0	0	1
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	F V Leiden içinde yüzdesi	1,7%	0%	0%	1,5%
	% Total	1,5%	0%	0%	1,5%
Abdominal aorta, çölyak arter	Sayı	1	0	0	1
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	F V Leiden içinde yüzdesi	1,7%	0%	0%	1,5%
	% of Total	1,5%	0%	0%	1,5%
Ekstremitte venleri	Sayı	7	0	0	7
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	F V Leiden içinde yüzdesi	11,9%	0%	0%	10,3%
	% of Total	10,3%	0%	0%	10,3%
Karaciğer ven	Sayı	17	2	0	19
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	89,5%	10,5%	0%	100%
	F V Leiden içinde yüzdesi	28,8%	25%	0%	27,9%
	% Total	25%	2,9%	0%	27,9%
Karaciğer arter	Sayı	2	0	0	2
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	F V Leiden içinde yüzdesi	3,4%	0%	0%	2,9%
	% Total	2,9%	0%	0%	2,9%
Göz arter veya veni	Sayı	1	0	0	1
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	F V Leiden içinde yüzdesi	1,7%	0%	0%	1,5%
	% Total	1,5%	0%	0%	1,5%
Purpura fulminans (Kapillerler ve arteryel)	Sayı	2	0	0	2
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	F V Leiden içinde yüzdesi	3,4%	0%	0%	2,9%
	% of Total	2,9%	0%	0%	2,9%
Kateter trombozu	Sayı	2	0	0	2
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	F V Leiden içinde yüzdesi	3,4%	0%	0%	2,9%
	% Total	2,9%	0%	0%	2,9%
Kalp	Sayı	1	0	0	1
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	F V Leiden içinde yüzdesi	1,7%	0%	0%	1,5%
	% of Total	1,5%	0%	0%	1,5%
Vena kavada tromboz	Sayı	2	0	0	2
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	F V Leiden içinde yüzdesi	3,4%	0%	0%	2,9%
	% of Total	2,9%	0%	0%	2,9%
Total	Sayı	59	8	1	68
	% of Total	86,8%	11,8%	1,5%	100%

** F: Faktör

Faktör V Leiden mutasyonu 9 hastada saptanmıştır. Bu hastaların 8'inde heterozigot (%88), 1'inde homozigot (%11) mutasyon gösterilmiştir. Şekil 4.3'te görüldüğü gibi, heterozigot mutasyonu olan hastaların 6'sında (%75) serebral arter veya venlerde, 2'sinde (%25) karaciğer venlerinde tromboz görülmüştür. Homozigot mutasyonu olan 1 hastada ise (%100) serebral damarlarda tromboz mevcuttur.



Şekil 4.6. Faktör V Leiden mutasyonu ile tromboz yeri ilişkisi

Bakılan 72 hastanın sadece 5'inde PT 20210 polimorfizminin heterozigot pozitifliği saptanmış olup, hastaların kliniğinde trombozun belli bir lokalizasyonda yoğunlaşmadığı görülmüştür.

Tromboz yerinin ile PT 20210 polimorfizmine göre dağılımı Tablo 4.52'de gösterilmiştir.

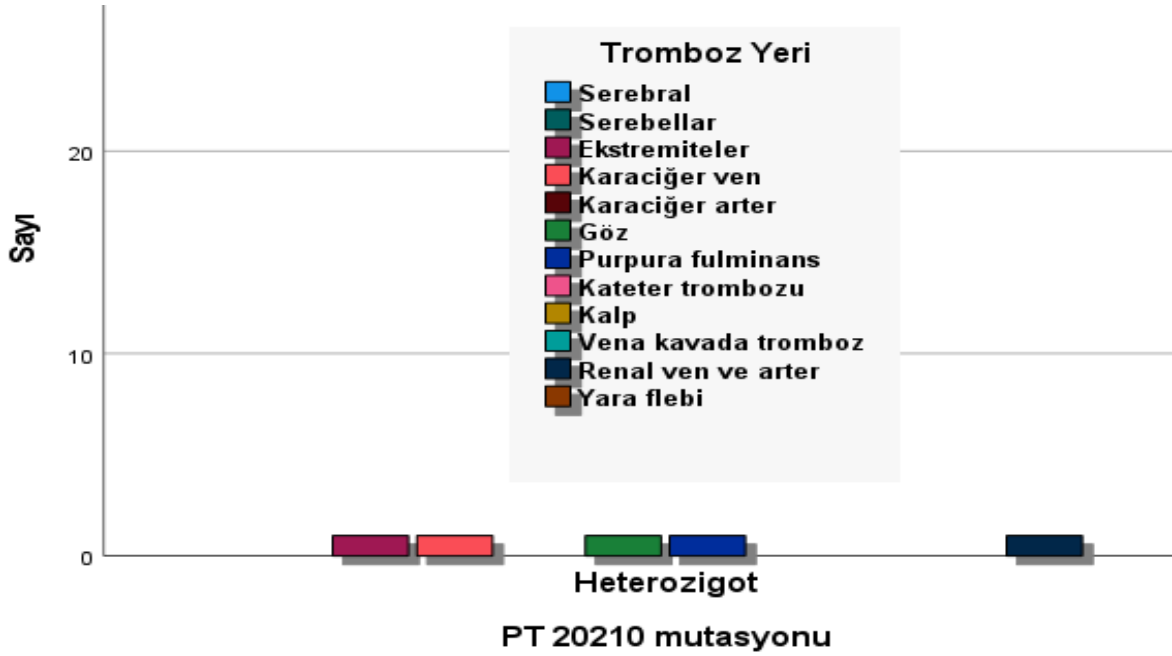
Tablo 4.51. Tromboz Yeri ile Protrombin 20210 Polimorfizmi Arasındaki İlişki

Tromboz Yeri		PT20210		Total
		Normal	Heterozigot	
Serebral arter veya ven	Sayı	30	0	30
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	100%	0%	100%
	PT20210 içinde yüzdesi	44,8%	0%	41,7%
	% Total	41,7%	0%	41,7%
Serebellar arter veya ven	Sayı	1	0	1
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	100%	0%	100%
	PT20210 içinde yüzdesi	1,5%	0%	1,4%
	% Total	1,4%	0%	1,4%
Ekstremitte venleri	Sayı	8	1	9
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	88,9%	11,1%	100%
	PT20210 içinde yüzdesi	11,9%	20%	12,5%
	% Total	11,1%	1,4%	12,5%
Karaciğer ven	Sayı	17	1	18
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	94,4%	5,6%	100%
	PT20210 içinde yüzdesi	25,4%	20%	25%
	% Total	23,6%	1,4%	25%
Karaciğer arter	Sayı	2	0	2
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	100%	0%	100%
	PT20210 içinde yüzdesi	3%	0%	2,8%
	% Total	2,8%	0%	2,8%
Göz arter veya veni	Sayı	1	1	2
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	50%	50%	100%
	PT20210 içinde yüzdesi	1,5%	20%	2,8%
	% Total	1,4%	1,4%	2,8%
Purpura fulminans	Sayı	1	1	2
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	50%	50%	100%
	PT20210 içinde yüzdesi	1,5%	20%	2,8%
	% Total	1,4%	1,4%	2,8%
Kateter trombozu	Sayı	2	0	2
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	100%	0%	100%
	PT20210 içinde yüzdesi	3%	0%	2,8%
	% Total	2,8%	0%	2,8%
Kalp	Sayı	2	0	2
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	100%	0%	100%
	PT20210 içinde yüzdesi	3%	0%	2,8%
	% Total	2,8%	0%	2,8%
Vena kavada tromboz	Sayı	2	0	2
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	100%	0%	100%
	PT20210 içinde yüzdesi	3%	0%	2,8%
	% Total	2,80%	0%	2,8%
Renal ven ve arter	Sayı	0	1	1
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	0%	100%	100%
	PT20210 içinde yüzdesi	0%	20%	1,4%
	% Total	0%	1,4%	1,4%
Yara flebi	Sayı	1	0	1
	Tromboz Yeri içinde yüzdesi	100%	0%	100%
	PT20210 içinde yüzdesi	1,5%	0%	1,4%
	% Total	1,4%	0%	1,4%
Total	Sayı	67	5	72
	% Total	93,1%	6,9%	100%

*PT: Protrombin

Protrombin 20210 polimorfizmi saptanan hastaların 5'inde de heterozigot mutasyon gösterilmiştir. Bu hastaların 1'inde (%20) ekstremitte venlerinde, 1'inde (%20) karaciğer venlerinde, 1'inde (%20) göz arter veya venlerinde, 1'inde (%20) renal arter ve venlerde

tromboz görülmüştür. Hastaların 1 tanesinde (%20) de purpura fulminans zemininde mikrovasküler ve arteryel trombozis mevcuttur. Protrombin 20210 polimorfizmi ile tromboz lokalizasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Protrombin 20210 mutasyonu ve tromboz görülen yerlerin ilişkisi Şekil 4.4'te verilmiştir.



Şekil 4.7. Protrombin 20210 polimorfizmi ile tromboz görülen yerlerin ilişkisi

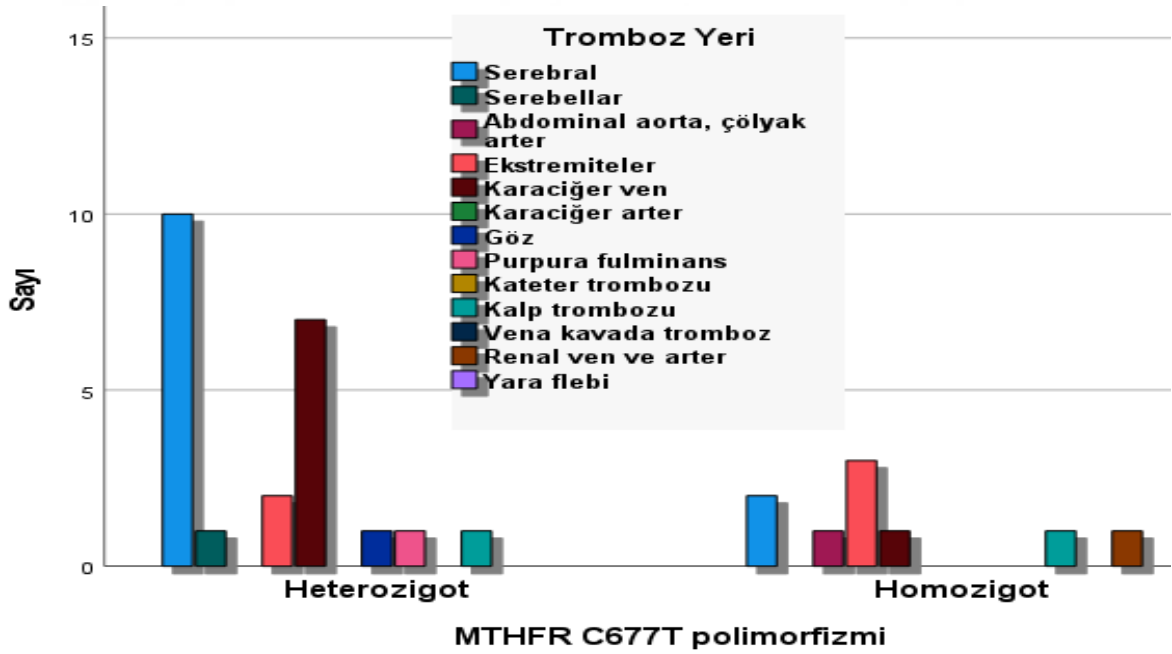
Olgularımızda 3. en sık saptanan kalıtsal trombofili polimorfizmi olan MTHFR C677T polimorfizmlerinin en sık serebral arter veya venlerinde ve karaciğer venlerinde tromboza neden olduğu görülmüştür. Tromboz yeri ile MTHFR C677T polimorfizmi arasındaki ilişki Tablo 4.53'te gösterilmiştir.

Tablo 4.52. Tromboz Yeri ile MTHFR C677T Polimorfizmi Arasındaki İlişki

Tromboz Yeri		MTHFR C677T			Total
		Normal	Heterozigot	Homozigot	
Serebral	Sayı	15	10	2	27
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	55,6%	37%	7,4%	100 %
	MTHFR C677T içinde yüzdesi	41,7%	43,5%	22,2%	39,7%
	% Total	22,1%	14,7%	2,9%	39,7%
Serebellar	Sayı	0	1	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100 %	0%	100%
	MTHFR C677T içinde yüzdesi	0%	4,3%	0%	1,5%
	% Total	0%	1,5%	0%	1,5%
Abdominal aorta, çölyak arter	Sayı	0	0	1	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	0%	100%	100%
	MTHFR C677T içinde yüzdesi	0%	0 %	11,1%	1,5%
	% Total	0%	0%	1,5%	1,5%
Ekstremitte, parmak	Sayı	6	2	3	11
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	54,5%	18,2%	27,3%	100 %
	MTHFR C677T içinde yüzdesi	16,7%	8,7%	33,3%	16,2%
	% Total	8,8%	2,9%	4,4%	16,2%
Karaciğer ven	Sayı	8	7	1	16
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	50%	43,8%	6,3%	100%
	MTHFR C677T içinde yüzdesi	22,2%	30,4%	11,1%	23,5%
	% Total	11,8%	10,3%	1,5%	23,5%
Karaciğer arter	Sayı	1	0	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	MTHFR C677T içinde yüzdesi	2,8%	0%	0%	1,5%
	% Total	1,5%	0%	0%	1,5%
Göz	Sayı	1	1	0	2
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	50%	50%	0%	100%
	MTHFR C677T içinde yüzdesi	2,8%	4,3%	0%	2,9%
	% of Total	1,5%	1,5%	0%	2,9%
Purpura fulminans	Sayı	1	1	0	2
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	50%	50%	0%	100%
	MTHFR C677T içinde yüzdesi	2,8%	4,3%	0%	2,9%
	% Total	1,5%	1,5%	0%	2,9%
Kateter trombozu	Sayı	1	0	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	100%	0 %	0%	100%
	MTHFR C677T içinde yüzdesi	2,8%	0%	0%	1,5%
	% Total	1,5%	0%	0%	1,5%
Kalp	Sayı	0	1	1	2
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	50%	50%	100%
	MTHFR C677T içinde yüzdesi	0%	4,3%	11,1%	2,9%
	% Total	0%	1,5%	1,5%	2,9%
Vena kavada tromboz	Sayı	2	0	0	2
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	MTHFR C677T içinde yüzdesi	5,6%	0%	0%	2,9%
	% Total	2,9%	0%	0%	2,9%
Renal ven ve arter	Sayı	0	0	1	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	0%	100%	100%
	MTHFR C677T içinde yüzdesi	0%	0%	11,1%	1,5%
	% Total	0%	0%	1,5%	1,5%
Yara flebi	Sayı	1	0	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	MTHFR C677T içinde yüzdesi	2,8%	0%	0%	1,5%
	% Total	1,5%	0%	0%	1,5%
Total	Sayı	36	23	9	68
	% Total	52,9%	33,8%	13,2%	100%

*MTHFR:Metilentetrahidrofolat redüktaz

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T polimorfizmleri 32 hastada gösterilmiştir. Bu hastaların 23 tanesinde (%71) heterozigot, 9 tanesinde de homozigot (%28) polimorfizm gösterilmiştir. Heterozigot mutasyonu olan hastaların 10 tanesinde (%43) serebral arter veya venlerinde, 7 tanesinde (%30) karaciğer venlerinde, 2 tanesinde (%8) ekstremitelerinde, 1 tanesinde (%4) kalpte, 1 tanesinde (%4) göz arter veya venlerinde, 1 tanesinde (%4) serebellar arter veya venlerinde tromboz görülmüş olup, hastalardan 1 tanesinde (%4) purpura fulminans zemininde mikrovasküler ve arteriyel tromboz mevcuttur. Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T polimorfizmleri ile tromboz yeri arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır ($p>0.05$). Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonu ve tromboz yeri ilişkisi Şekil 4.5'te verilmiştir.



Şekil 4.8. Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T polimorfizmi ve tromboz yeri ilişkisi

Olgularımızda 2. en sık saptanan kalıtsal trombofili olan MTHFR A1298C polimorfizminin en sık serebral arter veya venlerde ve karaciğer venlerinde tromboza neden olduğu görülmüştür.

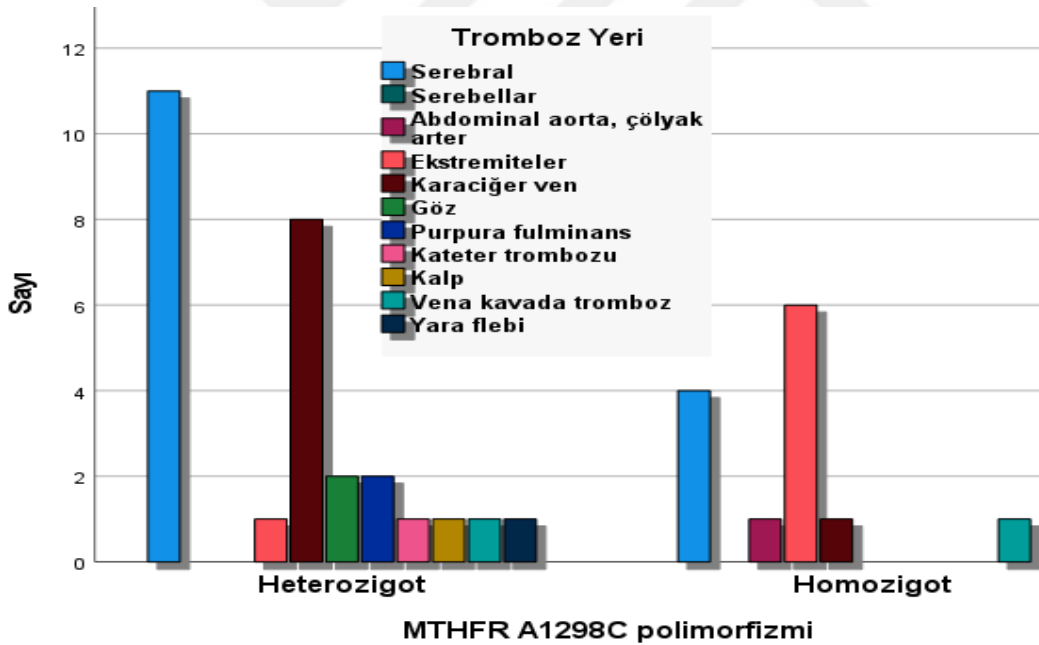
Tromboz yeri ile MTHFR A1298C polimorfizmi arasındaki ilişki Tablo 4.54'te gösterilmiştir.

Tablo 4.53. Tromboz Yeri ile MTHFR A1298C Polimorfizmi Arasındaki İlişki

Tromboz Yeri		MTHFR A1298C mutasyonu			Total
		Normal	Heterozigot	Homozigot	
Serebral arter veya ven	Sayı	11	11	4	26
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	42,3%	42,3%	15,4%	100%
	MTHFR A1298C içinde yüzdesi	47,8%	39,3%	30,8%	40,6%
	% Total	17,2%	17,2%	6,3%	40,6%
Serebellar arter veya ven	Sayı	1	0	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	MTHFR A1298C içinde yüzdesi	4,3%	0%	0%	1,6%
	% Total	1,6%	0%	0%	1,6%
Abdominal aorta, çölyak arter	Sayı	0	0	1	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	0%	100%	100%
	MTHFR A1298C içinde yüzdesi	0%	0%	7,7%	1,6%
	% Total	0%	0%	1,6%	1,6%
Ekstremiteler venleri	Sayı	5	1	6	12
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	41,7%	8,3%	50%	100%
	MTHFR A1298C içinde yüzdesi	21,7%	3,6%	46,2%	18,8%
	% Total	7,8%	1,6%	9,4%	18,8%
Karaciğer ven	Sayı	5	8	1	14
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	35,7%	57,1%	7,1%	100%
	MTHFR A1298C içinde yüzdesi	21,7%	28,6%	7,7%	21,9%
	% Total	7,8%	12,5%	1,6%	21,9%
Göz arter veya veni	Sayı	0	2	0	2
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	MTHFR A1298C içinde yüzdesi	0%	7,1%	0%	3,1%
	% Total	0%	3,1%	0%	3,1%
Purpura fulminans (Kapillerler ve arteriyel)	Sayı	0	2	0	2
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	MTHFR A1298C içinde yüzdesi	0%	7,1%	0%	3,1%
	% Total	0%	3,1%	0%	3,1%
Kateter trombozu	Sayı	0	1	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	MTHFR A1298C içinde yüzdesi	0%	3,6%	0%	1,6%
	% Total	0%	1,6%	0%	1,6%
Kalp	Sayı	1	1	0	2
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	50%	50%	0%	100%
	MTHFR A1298C içinde yüzdesi	4,3%	3,6%	0%	3,1%
	% Total	1,6%	1,6%	0%	3,1%
Vena kavada tromboz	Sayı	0	1	1	2
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	50%	50%	100%
	MTHFR A1298C içinde yüzdesi	0%	3,6%	7,7%	3,1%
	% Total	0%	1,6%	1,6%	3,1%
Yara flebi	Sayı	0	1	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	MTHFR A1298C içinde yüzdesi	0%	3,6%	0%	1,6%
	% Total	0%	1,6%	0%	1,6%
Total	Sayı	23	28	13	64
	% Total	35,90%	43,8%	20,3%	100%

*MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz

Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C polimorfizmi 41 hastada gösterilmiştir. Bu hastaların 28'i heterozigot (%68), 13'ü homozigot (%31) polimorfizme sahiptir. Heterozigot polimorfizmi olan 11 hastada (%39) serebral arter veya venlerde, 8 hastada (%28) karaciğer venlerinde, 2 hastada (%4) göz arter veya venlerinde, 1 hastada (%2) ekstremit venlerinde, 1 hastada (%2) kalpte, 1 hastada (%2) kataterde, 1 hastada (%2) vena kavada, 1 hastada (%2) yara flebinde tromboz gözlenmiş olup, 1 hastada (%2) purpura fulminans zemininde mikrovasküler ve arteriyel tromboz mevcuttur. Homozigot polimorfizmi olan 13 hastadan 6'sında (%46) ekstremit venlerinde, 4 hastada (%30) serebral arter veya venlerde, 1'inde (%7) abdominal aorta ve çölyak arterde, 1'inde (%7) vena kavada, 1'inde (%7) karaciğer venlerinde polimorfizm gözlenmiştir. Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C polimorfizmleri ile tromboz lokalizasyonu arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p>0.05$). Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C polimorfizmleri ile tromboz lokalizasyonu arasındaki ilişki Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



Şekil 4.9. Metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C polimorfizmleri ile tromboz lokalizasyonu arasındaki ilişki

Olgularımızda en sık saptanan trombofili testi olan PAİ polimorfizmi en çok serebral arter veya venler, karaciğer venleri ve ekstremit venlerinde tromboz tablosuna yol açmıştır. Tromboz yeri ile PAİ polimorfizmi arasındaki ilişki Tablo 4.55'te gösterilmiştir.

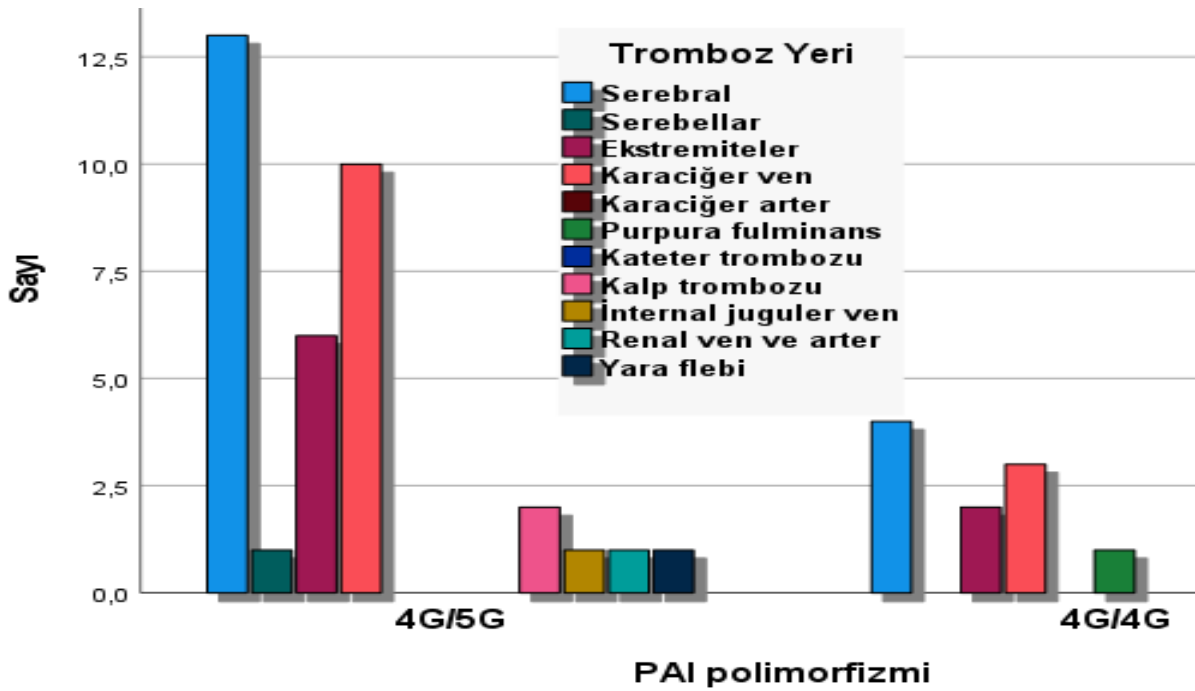
Tablo 4.54. Tromboz Yeri ile Plazminojen Aktivatör İnhibitörü Polimorfizmi Arasındaki İlişki

Tromboz Yeri		PAI polimorfizmi			Total
		5G/5G	4G/5G	4G/4G	
Serebral arter veya ven	Sayı	7	13	4	24
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	29,2%	54,2%	16,7%	100%
	PAİ polimorfizmi içinde yüzdesi	53,8%	37,1%	40%	41,4%
	% Total	12,1%	22,4%	6,9%	41,4%
Serebellar arter veya ven	Sayı	0	1	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	PAİ polimorfizmi içinde yüzdesi	0%	2,9%	0%	1,7%
	% Total	0%	1,7%	0%	1,7%
Ekstremiteler venleri	Sayı	1	6	2	9
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	11,1%	66,7%	22,2%	100%
	PAİ polimorfizmi içinde yüzdesi	7,7%	17,1%	20%	15,5%
	% Total	1,7%	10,3%	3,4%	15,5%
Karaciğer ven	Sayı	3	10	3	16
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	18,8%	62,5%	18,8%	100%
	PAİ polimorfizmi içinde yüzdesi	23,1%	28,6%	30%	27,6%
	% Total	5,2%	17,2%	5,2%	27,6%
Karaciğer arter	Sayı	1	0	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	PAİ polimorfizmi içinde yüzdesi	7,7%	0%	0%	1,7%
	% Total	1,7%	0%	0%	1,7%
Purpura fulminans (Kapillerler ve arteryel)	Sayı	0	0	1	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	0%	100%	100%
	PAİ polimorfizmi içinde yüzdesi	0%	0%	10%	1,7%
	% Total	0%	0%	1,70%	1,7%
Kateter trombozu	Sayı	1	0	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	PAİ polimorfizmi içinde yüzdesi	7,7%	0%	0%	1,7%
	% Total	1,7%	0%	0%	1,7%
Kalp	Sayı	0	2	0	2
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	PAİ polimorfizmi içinde yüzdesi	0%	5,7%	0%	3,4%
	% Total	0%	3,4%	0%	3,4%
İnternal juguler ven	Sayı	0	1	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	PAİ polimorfizmi içinde yüzdesi	0%	2,9%	0%	1,7%
	% Total	0%	1,7%	0%	1,7%
Renal ven ve arter	Sayı	0	1	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	PAİ polimorfizmi içinde yüzdesi	0%	2,9%	0%	1,7%
	% Total	0%	1,7%	0%	1,7%
Yara flebi	Sayı	0	1	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	PAİ polimorfizmi içinde yüzdesi	0%	2,9%	0%	1,7%
	% Total	0%	1,7%	0%	1,7%
Total	Sayı	13	35	10	58
	% Total	22,4%	60,3%	17,2%	100%

** PAİ: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

Hastalarımız içinde PAI polimorfizmi olan 45 hastadan 35'inde (%77) 4G/5G polimorfizmi (heterozigot), 10'unda da (%22) 4G/4G polimorfizmi (homozigot)

gösterilmiştir. 4 G/5G polimorfizmi olan hastalardan 13'ünde (%37) serebral arter veya venlerde, 10'unda (%28) karaciğer venlerinde, 6'sında (%17) ekstremit venlerinde, 2'sinde (%5) kalpte, 1'inde (%2) serebellar arter veya venlerde, 1'inde (%2) internal juguler ven, 1'inde (%2) renal arter ve venlerde, 1'inde de (%2) yara flebinde tromboz gösterilmiştir. Beş G/5G polimorfizmi olan hastaların 4'ünde (%40) serebral arter veya venlerde, 3'ünde (%30) karaciğer venlerinde, 2'sinde (%20) ekstremit venlerinde tromboz gösterilmiş olup, 1 hastada (%10) purpura fulminans zemininde mikrovasküler ve arteriyel tromboz gözlenmiştir. Şekil 4.7 'de PAI polimorfizmleri ile tromboz görülen yerler arasındaki ilişki verilmiştir.



Şekil 4.10. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 polimorfizmleri ile tromboz görülen yerler arasındaki ilişki

FXIII mutasyonu olan hastaların en çok serebral arter veya venleri ile karaciğer venlerinde tromboz geliştiği tespit edilmiştir.

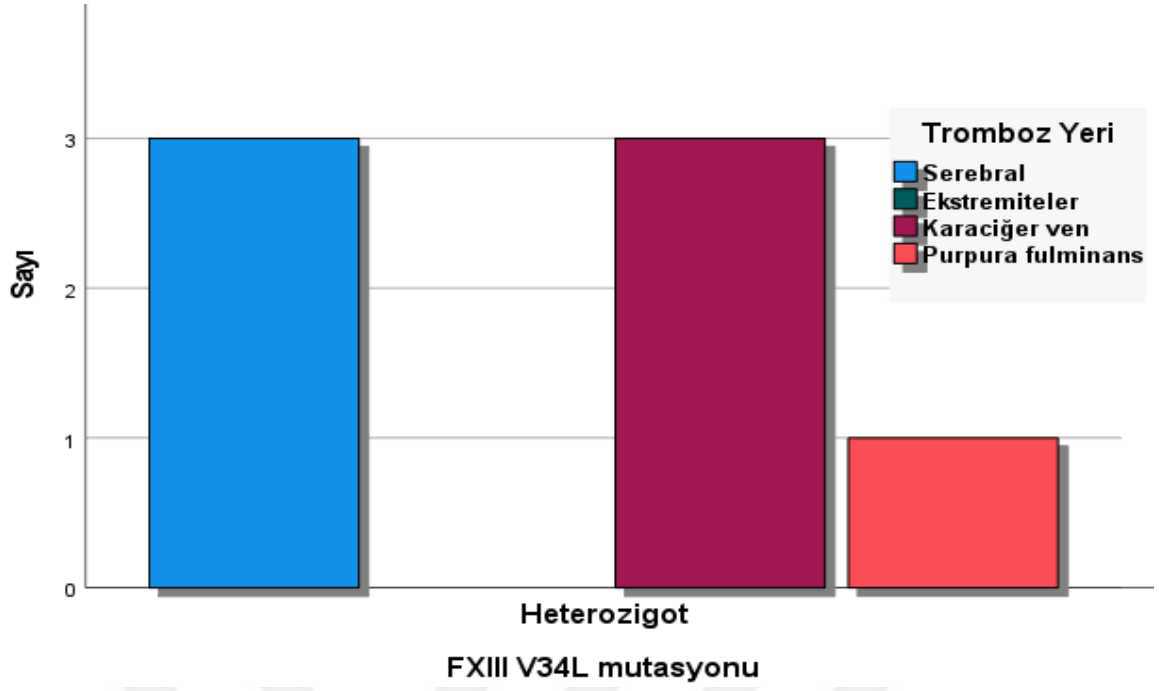
Tromboz yeri ile Faktör XIII V34L mutasyonu olan hastalardaki tromboz yerlerinin dağılımı ilişki Tablo 4.58'de gösterilmiştir.

Tablo 4.55. Tromboz Yeri ile Faktör XIII V34L Mutasyonu Arasındaki İlişki

		F XIII Polimorfizmi		Total
Tromboz Yeri		Normal	Heterozigot	
Serebral arter veya ven	Sayı	4	3	7
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	57,1%	42,9%	100%
	F XIII içinde yüzdesi	66,7%	42,9%	53,8%
	% Total	30,8%	23,1%	53,8%
Ekstremitte venleri	Sayı	1	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	100%	0%	100%
	F XIII içinde yüzdesi	16,7%	0%	7,7%
	% Total	7,7%	0%	7,7%
Karaciğer ven	Sayı	1	3	4
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	25%	75%	100%
	F XIII içinde yüzdesi	16,7%	42,9%	30,8%
	% Total	7,7%	23,1%	30,8%
Purpura fulminans (Kapillerler ve arteryel)	Sayı	0	1	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	100%
	F XIII içinde yüzdesi	0%	14,3%	7,7%
	% Total	0%	7,7%	7,7%
Total	Sayı	6	7	13
	% Total	46,2%	53,8%	100%

*F: Faktör

Faktör XIII V34L mutasyonu bakılan 13 hastadan 7'sinde (%53) heterozigot mutasyon tespit edilmiştir. Bu hastalardan 3 tanesinde (%23) serebral arter veya venlerde, 3 tanesinde (%23) karaciğer venlerinde tromboz olduğu gözlenmiş olup, 1 hastada (%7) purpura fulminans zemininde mikrovasküler ve arteryel tromboz gözlenmiştir. Faktör XIII V34L mutasyonu ile tromboz lokalizasyonu arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p>0.05$). Şekil 4.8'de FXIII V34L mutasyonu olan hastalardaki tromboz yerlerinin dağılımı verilmiştir.



Şekil 4.11. Faktör XIII V34L mutasyonu ile tromboz yeri arasındaki ilişki

Tromboz yeri ile protein C düşüklüğü arasındaki ilişki incelendiğinde protein C düzeyi düşük saptanan hastalarda en sık tromboz görülen yerler; karaciğer venleri, serebral arter veya venler, ve ekstremit venleri olarak saptanmıştır. Tromboz yeri ile protein C düzeyi arasındaki ilişki Tablo 4.59’da gösterilmiştir.

Tablo 4.56. Tromboz Yerlerinin Protein C Düzeyine Göre Dağılımı

Tromboz Yeri		Protein C düzeyi			Total
		Düşük	Normal	Yüksek	
Serebral arter veya venler	Sayı	12	26	3	41
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	29,3%	63,4%	7,3%	100%
	Protein C içinde yüzdesi	27,3%	51%	50%	40,6%
	% Total	11,9%	25,7%	3%	40,6%
Serebellar arter veya venler	Sayı	0	1	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	Protein C içinde yüzdesi	0%	2%	0%	1%
	% Total	0%	1%	0%	1%
Abdominal aorta, çölyak arter	Sayı	1	0	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	Protein C içinde yüzdesi	2,3%	0%	0%	1%
	% Total	1%	0%	0%	1%
Ekstremiteler venleri	Sayı	6	7	0	13
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	46,2%	53,8%	0%	100%
	Protein C içinde yüzdesi	13,6%	13,7%	0%	12,9%
	% Total	5,9%	6,9%	0%	12,9%
Karaciğer ven	Sayı	13	2	1	16
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	81,3%	12,5%	6,3%	100%
	Protein C içinde yüzdesi	29,5%	3,9%	16,7%	15,8%
	% Total	12,9%	2%	1%	15,8%
Karaciğer arter	Sayı	2	2	0	4
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	50%	50%	0%	100%
	Protein C içinde yüzdesi	4,5%	3,9%	0%	4%
	% Total	2%	2%	0%	4%
Göz arter veya venleri	Sayı	1	3	0	4
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	25%	75%	0%	100%
	Protein C içinde yüzdesi	2,3%	5,9%	0%	4%
	% Total	1%	3%	0%	4%
DİK zemininde dolaşım bozukluğu	Sayı	0	0	1	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	0%	100%	100%
	Protein C içinde yüzdesi	0%	0%	16,7%	1%
	% Total	0%	0%	1%	1%
Purpura fulminans (Kapillerler ve arteryel)	Sayı	0	2	0	2
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	Protein C içinde yüzdesi	0%	3,9%	0%	2%
	% Total	0%	2%	0%	2%
HD için açılan AV fistülde	Sayı	1	0	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	Protein C içinde yüzdesi	2,3%	0%	0%	1%
	% Total	1%	0%	0%	1%
Kateter trombozu	Sayı	0	4	0	4
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	Protein C içinde yüzdesi	0%	7,8%	0%	4%
	% Total	0%	4%	0%	4%
Kalp	Sayı	3	1	0	4
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	75%	25%	0%	100%
	Protein C içinde yüzdesi	6,8%	2%	0%	4%
	% Total	3%	1%	0%	4%
İnternal juguler ven	Sayı	1	0	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	Protein C içinde yüzdesi	2,3%	0%	0%	1%
	% Total	1%	0%	0%	1%
Vena kavada tromboz	Sayı	1	2	0	3
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	33,3%	66,7%	0%	100%
	Protein C içinde yüzdesi	2,3%	3,9%	0%	3%
	% Total	1%	2%	0%	3%
Renal ven ve arter	Sayı	2	1	0	3
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	66,7%	33,3%	0%	100%
	Protein C içinde yüzdesi	4,5%	2%	0%	3%
	% Total	2%	1%	0%	3%
Superior mezenterik ven	Sayı	0	0	1	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	0%	100%	100%
	Protein C içinde yüzdesi	0%	0%	16,7%	1%
	% Total	0%	0%	1%	1%
Yara flebi	Sayı	1	0	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	100%	0%	0%	100%
	Protein C içinde yüzdesi	2,3%	0%	0%	1%
	% Total	1%	0%	0%	1%
Total	Sayı	44	51	6	101
	% Total	43,6%	50,5%	5,9%	100%

**HD: Hemodiyaliz, AV: Arteriyovenöz, DİK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

Protein S düzeyi düşük olan hastalar 19 vaka olarak tespit edilmiştir. Bu hastalarda en çok serebral arter veya venlerde (6, %31), ardından ekstremit venlerinde (4,%21), ardından karaciğer venlerinde (3,%15), vena kavada (2,%10), kalpte (1,%5), karaciğer arterlerinde (1,%5), renal damarlarda (1, %5) görülmüş olup; 1 hastada (%5) purpura fulminans zemininde mikrovasküler ve arteryel tromboz tespit edilmiştir. Tromboz yeri ile protein S düzeyi arasındaki ilişki Tablo 4.60'ta gösterilmiştir.



Tablo 4.57. Tromboz Yerilerinin ile Protein S Düzeyine Göre Dağılımı

Tromboz Yeri		Protein S düzeyi			Total
		Düşük	Normal	Yüksek	
Serebral arter veya ven	Sayı	6	33	2	41
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	14,6%	80,5%	4,9%	100%
	Protein S içinde yüzdesi	31,6%	42,9%	50%	41%
	% Total	6%	33%	2%	41%
Serebellar arter veya ven	Sayı	0	1	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	Protein S içinde yüzdesi	0%	1,3%	0%	1%
	% Total	0%	1%	0%	1%
Ekstremiteler venleri	Sayı	4	8	1	13
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	30,8%	61,5%	7,7%	100%
	Protein S içinde yüzdesi	21,1%	10,4%	25%	13%
	% Total	4%	8%	1%	13%
Karaciğer ven	Sayı	3	13	0	16
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	18,8%	81,3%	0%	100%
	Protein S içinde yüzdesi	15,8%	16,9%	0%	16%
	% Total	3%	13%	0%	16%
Karaciğer arter	Sayı	1	3	0	4
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	25%	75%	0%	100%
	Protein S içinde yüzdesi	5,3%	3,9%	0%	4%
	% Total	1%	3%	0%	4%
Göz arter veya veni	Sayı	0	4	0	4
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	Protein S içinde yüzdesi	0%	5,2%	0%	4%
	% Total	0%	4%	0%	4%
Purpura fulminans (Kapillerler ve arteryel)	Sayı	1	1	0	2
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	50%	50%	0%	100%
	Protein S içinde yüzdesi	5,3%	1,3%	0%	2%
	% Total	1%	1%	0%	2%
HD için açılan AV fistülde	Sayı	0	1	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	Protein S içinde yüzdesi	0%	1,3%	0%	1%
	% Total	0%	1%	0%	1%
Kateter trombozu	Sayı	0	4	0	4
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	Protein S içinde yüzdesi	0%	5,2%	0%	4%
	% Total	0%	4%	0%	4%
Kalp	Sayı	1	2	1	4
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	25%	50%	25%	100%
	Protein S içinde yüzdesi	5,3%	2,6%	25%	4%
	% Total	1%	2%	1%	4%
İnternal juguler ven	Sayı	0	2	0	2
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	Protein S içinde yüzdesi	0%	2,6%	0%	2%
	% Total	0%	2%	0%	2%
Vena kavada tromboz	Sayı	2	1	0	3
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	66,7%	33,3%	0%	100%
	Protein S içinde yüzdesi	10,5%	1,3%	0%	3%
	% Total	2%	1%	0%	3%
Renal ven ve arter	Sayı	1	2	0	3
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	33,3%	66,7%	0%	100%
	Protein S içinde yüzdesi	5,3%	2,6%	0%	3%
	% Total	1%	2%	0%	3%
Superior mezenterik ven	Sayı	0	1	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	Protein S içinde yüzdesi	0%	1,3%	0%	1%
	% Total	0%	1%	0%	1%
Yara flebi	Sayı	0	1	0	1
	Tromboz yeri içinde yüzdesi	0%	100%	0%	100%
	Protein S içinde yüzdesi	0%	1,3%	0%	1%
	% Total	0%	1%	0%	1%
Total	Sayı	19	77	4	100
	% Total	19%	77%	4%	100%

*HD: Hemodiyaliz, AV: Arteriyovenöz

En çok vaka görülen grup olan serebral trombozlu hastaların kalıtsal trombofililerle ilişkisi incelendi. En çok MTHFR A1298C (11 heterozigot (%17,2), 4 homozigot (%6,3)) polimorfizmi, ardından MTHFR C677T(10 heterozigot (%14,7), 2 homozigot (%2,9)) polimorfizmi, F V Leiden mutasyonu (7 vakada 6 vakada heterozigot (%8,8), 1 vakada homozigot (%1,5) mutasyon) ve son olarak FXIII mutasyonu (3 vakada heterozigot (%23,1)) saptandı. Serebral arter veya venlerinde trombozu olan vakaların hiçbirinde PAI polimorfizmi olmadığı görüldü.

Serebral arter veya venlerinde tromboz olan vakalar F V Leiden mutasyonu görülen vakaların (9 vaka), 7'sini (%77) oluştuyordu. Bu nedenle ikisi arasında bir birliktelik olabileceği sorusunu akla getiriyordu. Yapılan istatistik incelemeler ile iki durum arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.04$). Ancak bu değerin daha büyük hasta popülasyonlarında ileri incelemelerle teyit edilmesi gerektiği kanaatine varıldı.

Faktör V Leiden mutasyonu ile serebral arter veya venlerde trombozu olan hastaların diğer kalıtsal trombofil mutasyon durumları şu şekilde idi:

1. **Hasta:** PAI 4G/5G polimorfizmi, FXIII V34L heterozigot mutasyonu
2. **Hasta:** PT 20210 homozigot polimorfizmi, PAI 4G/5G polimorfizmi, FXIII V34L heterozigot mutasyonu
3. **Hasta:** MTHFR C677T heterozigot polimorfizmi, MTHFR A1298C homozigot polimorfizmi
4. **Hasta:** MTHFR A1298C homozigot polimorfizmi
5. **Hasta:** Ek mutasyon yok
6. **Hasta:** MTHFR C677T heterozigot polimorfizmi, MTHFR A1298C heterozigot polimorfizmi, FXIII V34L heterozigot mutasyonu
7. **Hasta:** Ek mutasyon yok

Bu durum F V Leiden mutasyonu ile serebral tromboz arasında saptanan ilişkinin diğer mutasyonların da etkisiyle gelişmiş olabileceğini düşündürdü. Faktör V Leiden mutasyonu ile serebral tromboz arasında ilişkileri gösteren yayına rastlanmamış olup, bu alanda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.10. Bulguların Özeti

Yüz altmış altı hastanın 79'u erkek (%47), 87'si kadın (%52) olarak saptandı. Hastaların 13'ü kaybedilmiş olup (%7,8), 153'ü (%92) halen yaşamaktadır.

Trombozun en sık görüldüğü yerler en sıktan en seyreğe doğru; 52'sinde (%31,2) serebral arter veya venler kaynaklı, 46'sında (%27,7) karaciğer venleri, 23'ünde (%13,9) ekstremiteler venleri kaynaklı tromboz görüldü.

En sık yapılan radyolojik görüntüleme teknikleri; 42 hastada (%25,3) beyin MR, 19 hastada (%11,4) karaciğer doppler USG, 7 hastada (%4,2) EKO olarak belirlendi.

Yüz altmış altı hastanın 86'sında (%51,8) venöz tromboz, 19'unda (%11,4) arteriyel tromboz saptandı. Elli beş (%36,8) hastada ise kapiller ve/veya mikrovasküler tromboz görülmüş veya tromboz yeri bildirilmemişti.

Tromboz tanısı alan hastaların altta yatan klinik özellikleri (komorbidite) arasında en sık görülen 3 durum; 41'inde (%24,7) kalp hastalığı, 26'sında (%15,7) karaciğer hastalığı, 17'sinde (%10,2) prematürite öyküsü olarak belirlendi.

Kan grubu bakılan 82 hastadan 35'inin kan grubu A Rh+ (%21,1) , 21'inin kan grubu 0 Rh+ (12,7) , 15'inin kan grubu B Rh+ (%9) olduğu görüldü.

Tablo 4.58. Laboratuvar Parametreleri -1

Geçerli yüzdelere	PZ	APTZ	FI	FVII	FVIII	vWF	PC	PS	ATIII	Homosistein
Düşük	21,6	18,6	27,8	17,0	17,1	2,4	43,6	19	22,6	11,1
Normal	41,2	62,9	56,7	78,7	53,7	69,0	50,5	77	72,6	72,7
Yüksek	37,3	18,6	15,6	4,3	29,3	28,6	5,9	4	4,8	16,2

*PZ: Protrombin zamanı, APTZ: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, F: Faktör, P: Protein, AT: Antitrombin, vWF: von Willebrand Faktör

Tablo 4.59. Laboratuvar Parametreleri -2

Geçerli yüzde	FVL	PT 20210	MTHFR C677T	MTHFR A1298C	PAI-1	FXIII V34L
Normal	86,8	93,1	52,9	35,9	22,4	46,2
Heterozigot	11,8	6,9	33,8	43,8	60,3	53,8
Homozigot	1,5		13,2	20,3	17,2	

**F: Faktör, PT: Protrombin, MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz, PAI: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

Tablo 4.60. Laboratuvar Parametreleri -3

Geçerli yüzde	D-dimer	Lp (a)	Total lipid	TG	Total kolesterol	VLDL	LDL	HDL
Düşük			2,9	1,3			18,1	33,7
Normal	43,5	85,9	47,1	32,0	60,4	36,7	66	59,6
Yüksek	56,5	14,1	50	66,7	39,6	63,3	16	6,7

** Lp: Lipoprotein, TG: Trigliserit, VLDL: Very Low Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein

Tablo 4.61. Laboratuvar Parametreleri -4

Geçerli yüzde	Demir	SDBK	Ferritin	MPV
Düşük	24,3	16,2	69,4	45,6
Normal	67,6	76,5	11,3	52,9
Yüksek	8,1	7,4	19,4	1,5

**SDBK: Serum Demir Bağlama Kapasitesi, MPV: Mean Platelet Volume

Medikal tedavilerden en sık kullanılan ilaçlar sırasıyla; 91 hastada (%54,8) enoksaparin, 25 hastada (%15,1) aspirin, 10 hastada (%6) varfarin olarak belirlendi.

Sıfır-1 ay, 2-12 yaş ve >12-18 yaş gruplarında en sık altta yatan hastalık ve klinik özellik olarak kalp hastalığı saptandı. 1 ay- 2 yaş grubunda ise en sık altta yatan hastalık ve klinik özellik olarak prematürite öyküsü mevcuttu.

Kadın ve erkek hastalarda sırasıyla en sıklıkla en az görülene doğru tromboz yerleri; serebral arter veya venleri, karaciğer venleri, ekstremiteler venleri olarak saptandı.

Sıfır-1 ay, 2-12 yaş ve >12-18 yaş gruplarında en sık tromboz yeri serebral arter ve venler olarak saptandı. 1 ay -2 yaş arasında ise en sık karaciğer venlerinde tromboz görülmüştü.

Anti nükleer antikor pozitifliği saptanan hastalarda daha çok venöz tromboz geliştiği görülmüştür.

Hastaların cinsiyetlerine göre tromboz tekrarlama durumlarında her iki cinsiyette benzer oranlar elde edilmiştir.

Hastaların yaş gruplarına göre trombozun tekrarlama durumu incelendiğinde en çok 2-12 yaş grubunda tekrarlama yaşandığı tespit edilmiştir.

Olgularımızda en sık saptanan kalıtsal trombofili durumları sırasıyla; PAI-1 polimorfizmi, MTHFR A1298C polimorfizmi, MTHFR C677T polimorfizmi şeklinde görülmüştür.

Tromboz yeri ile F V Leiden arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.04$).

Protrombin 20210 polimorfizmi ile tromboz lokalizasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Olgularımızda en sık saptanan trombofili testi olan PAI polimorfizmi en çok serebral arter veya venler, karaciğer venleri ve ekstremit venlerinde tromboz tablosuna yol açmıştır. Olgularımızda 2. en sık saptanan kalıtsal trombofili olan MTHFR A1298C mutasyonunun en sık serebral arter veya venlerde ve karaciğer venlerinde tromboza neden olduğu görülmüştür. Tromboz yeri ile MTHFR A1298C mutasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Olgularımızda 3. en sık saptanan kalıtsal trombofili mutasyonu olan MTHFR C677T polimorfizmlerinin en sık serebral arter veya venlerinde ve karaciğer venlerinde tromboza neden olduğu görülmüştür. Tromboz yeri ile MTHFR C677T mutasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

FXIII V34L mutasyonu olan hastaların en çok serebral arter veya venleri ile karaciğer venlerinde tromboz geliştiği tespit edilmiştir.

Tromboz yeri ile protein C düşüklüğü arasındaki ilişki incelendiğinde protein C düzeyi düşük saptanan hastalarda sıklık sırasına göre en sık tromboz görülen yerler; karaciğer venleri, serebral arter veya venler, ve ekstremit venleri olarak sıralanmıştır.

Protein S düzeyi düşük olan hastalarda sıklık sırasına göre en sık tromboz görülen yerler; serebral arter veya venler (6, %31), ardından ekstremit venleri (4, %21), ardından karaciğer venleri (3, %15) olarak sıralanmaktadır.

Tromboz yeri ve trombozun tekrarlama durumu arasındaki ilişki incelendiğinde en sık serebral arter veya venlerdeki trombozlarda (11, %6,6), 2. en sık tromboz bölgesi karaciğer venleri (3, %1,8) olarak tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Tromboz çocukluk çağında hayatı tehdit edebilecek ve beraberinde birçok komorbiditeyi getiren bir durumdur. Çocukluk çağında tromboz ile ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır. Hastanemizdeki tromboz vakalarının özelliklerini belirlemeyi, tromboz ile ilgili literatürdeki diğer vakalarla hastanemizdeki vakaları karşılaştırmayı, tromboz ile ilgili aydınlatılmamış noktaları belirlemeyi hedeflediğimiz bu çalışmada Pediatrik Hematoloji bölümü tarafından değerlendirilen 166 tromboz tanılı çocuk hasta üzerinden geriye dönük olarak yapılmış olup, literatüre göre bazı farklı bulgular tespit edilmiştir.

Çalışmamızda trombozlu çocuk hastalara en çok tanı koyan bölüm Pediatrik Hematoloji iken, Jaffray ve arkadaşlarının çalışmasında hastalarda en çok Pediatrik Yoğun Bakım bölümünün, ikinci sırada ise Genel Pediatri bölümünün tanı koyduğu görülmüştür. Bu durumun nedeni hastanemizde Pediatrik Hematoloji Bölümünün aktif çalışması olabileceği gibi, diğer çalışmadaki hastanelerde Pediatrik Yoğun Bakım ve Genel Pediatri bölümlerinin hastaları dış bölümlere danışma sıklıklarının bizim merkezimize göre daha az olması da olabilir. İki çalışmanın tanı koyan bölümler yönünden karşılaştırılması aşağıdaki Tablo 5.1’de görüldüğü gibidir.

Tablo 5.1. Olgularımızın tanılarının konulduğu bölümlerin literatürdeki çalışmalarla karşılaştırılması (Kaynak 86'dan değiştirilerek alınmıştır.)

	Olgularımız (Ayaktan ve yatan)		Jaffray (Yatan)	
Tanıyı Koyan Bölüm	Bölümün tanı koyduğu hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi	Bölümün tanı koyduğu hasta sayısı	Tüm hastalar içindeki yüzdesi
Genel Cerrahi	2	1,2	0	0
Pediyatrik Gastroenteroloji	30	18,1	16	2
Göz	2	1,2	0	0
Pediyatrik Hematoloji ve Onkoloji	50	30,1	95	13
KBB	1	0,6	0	0
KVC	1	0,6	0	0
Genel Pediyatri	1	0,6	145	20
Pediyatrik Nefroloji	13	7,8	0	0
Pediyatrik Kardiyoloji	18	10,8	161	22
Pediyatrik Romatoloji	1	0,6	0	0
Pediyatrik YB	1	0,6	214	29
Radyoloji	1	0,6	0	0
Yenidoğan	9	5,4	37	5
Pediyatrik Nöroloji	23	13,9	3	0
Pediyatrik Cerrahi	1	0,6	23	3
Pediyatrik Göğüs Hastalıkları	0	0	15	2
Çocuk Acil Servis	0	0	10	1
Bilinmiyor	10	6	9	1
Total	164	98,8	728	100
Verilere ulaşamayan	2	1,2		
Toplam	166	100		

*KBB: Kulak Burun Boğaz, KVC: Kardiyo Vasküler Cerrahi, YB: Yoğun Bakım

Çalışmamızda tromboz en çok 2-12 yaş aralığında görülmüştür. Literatürdeki çalışmalarda tromboz insidansı daha çok bebeklik ve ergenlik döneminde yoğunlaşmasına rağmen (83), çalışmamızda 2-12 yaş grubunda daha çok görülmesi hastanemize özgü bazı durumlardan kaynaklanıyor olabilir. Hastanemiz doğumsal kalp hastalıklarının cerrahi tedavilerinin; karaciğer, böbrek ve kalp transplantasyonunun yoğun olarak yapıldığı bir referans merkezdir. Çocukluk çağında elektif bir major cerrahi operasyon yapmak için ameliyat ile ilgili morbidite ve mortalite oranları bakımından hastanın >1 yaş olması cerrahi tedaviler için çok daha uygun olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda doğumsal

kalp hastalığı olan, karaciğer ve böbrek transplantasyonu yapılan ya da yapılması planlanan hastalar sık olarak görülmüştür. Yaş dağılımındaki farklılığın nedeni bu durum olabilir.

Ülkemizde pediatrik tromboz alanında yapılan en kapsamlı çalışmada 954 tromboz tanılı hastanın 562'si (%59) erkek, 392'si (%41) kız olarak bildirilmiştir (84). Raffini'nin yaptığı metanalize göre trombozla başvuran 13449 hastanın 7356'sı (%55) erkek olup, 6093'ü (%45) kadın olarak bildirilmiştir (85). Başka çalışmalar da bu durumu desteklemektedir (Tablo 5.2).

Çalışmamızda kadın hasta sayısı, erkek hasta sayısına yakın olmakla birlikte daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu durumun nedeni tek merkezli ve daha az sayıda hasta üzerinde yapılabilmiş olması bu farkın nedeni olabilir.

Çocuklarda venöz tromboembolik olaylar (VTE'ler) genellikle altta yatan klinik durumlarla ilişkilidir. Çocuklarda VTE oluşumuna protrombotik durumların ek katkısı net değildir. Revel- Vilck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hasta Çocuklar Hastanesi Tromboz Polikliniğinde takip edilen VTE'li ardışık 171 çocuk hastanın protrombotik durumlarının prevalansını bildirmektedir. Çocukların VTE sırasındaki medyan yaşı 2,3 ay olarak bildirilmiştir (Yaş aralığı 1 gün ila 16,5 yıl). Yüz yetmiş bir çocuğun sırasıyla 156'sında (%91) ve 132 'sinde (%77) altta yatan bir tıbbi durum ve SVK mevcut olup, çocukların %8'inde pozitif bir aile öyküsü gösterilmiş. Faktör V Leiden mutasyonu prevalansı %4,7, protrombin G20210A polimorfizmi %2.3, protein S eksikliği %1.2, protein C eksikliği %0.6 ve artmış plazma lipoprotein (a) konsantrasyonu (>30 mg dL-1) %7.5 olarak belirtilmiş (107 çocukta test edilmiş). Kalıtsal protrombotik pıhtılaşma proteinlerinin genel sıklığı %13'tü (%95 güven aralığı %7 ila %19) ve sıklık, VTE'li yenidoğanlar ve daha büyük çocuklar arasında önemli ölçüde farklı olarak saptanmamış. Kalıtsal protrombotik pıhtılaşma proteinleri cinsiyet, SVK ile ilişkili VTE, pozitif aile tromboz öyküsü veya yenidoğanlarda spontan VTE ile ilişkili bulunmamış. Bununla birlikte, spontan VTE'si olan daha büyük çocuklarda (%60), altta yatan bir tıbbi duruma ikincil VTE'si olan daha büyük çocuklara kıyasla kalıtsal protrombotik pıhtılaşma proteinlerinin sıklığında artış bulunmuş (%10) (P = 0.02). Sonuç olarak, bu çalışma, kalıtsal protrombotik pıhtılaşma proteinlerin en çok etiyolojik faktörlerin (SVK ve/veya diğer tıbbi durumların varlığı olduğu) varlığında tromboza yol açtığı, yenidoğan ve

çocuklarda VTE'lerin patogenezinine önemli ölçüde katkıda bulunmadığını göstermektedir (91).

Bu çalışma edinsel risk faktörlerinin en kritik öneme sahip olduğunu vurgulamaktadır.

Jaffray ve arkadaşlarının çocuklarda tromboz için risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla yaptıkları çok merkezli çalışmada istatistiksel olarak öne çıkan risk faktörleri; <1 yaş olmak ve 10-22 yaş aralığında olmak, kanser, konjenital kalp hastalığı, diğer yüksek riskli durumlar (inflamatuar/otoimmün hastalık, kanla ilgili hastalıklar, protein kaybetme durumu, total parenteral nutrisyon, trombofili/kişisel VTE öyküsü) dahil, yakın zamanda hastaneye yatış, hareketsizlik, trombosit sayısı >350000, SVK, yakın zamanda ameliyat, steroidler ve mekanik ventilasyon olarak sıralanmıştır. Santral venöz kateter varlığı Jaffray (%80) ve Wright'ın (%32) çalışmalarında ilk sıralarda yer alan risk faktörüdür. Ancak bizim çalışmamızda bunun geri sıralarda olduğu; kalp ve karaciğer hastalıklarının ön planda olduğu göze çarpmaktadır. Jaffray ve arkadaşları ile Wright ve arkadaşlarının çocukluk çağında tromboz üzerine yaptığı çalışmalarla vakalarımızın karşılaştırmalı değerlendirmesi Tablo 5.2'de verilmiştir.

Tablo 5.2. Olgularımızın Diğer Çalışmalarla Karşılaştırmalı Değerlendirmesi (^: Kaynak 86'dan, *: Kaynak 87'den, *:Kaynak 89'dan, +: Kaynak 84'ten değiştirilerek alınmıştır.)

	Olgularımız N=166	Jaffray^ N=728	Wright, Jordan M* N=92	Albisetti* N=48(3 hastada hem arter hem ven trombozu görülmüş)	Ören+ N=954
Damar türü	Arter ve ven	Ven	Ven	Arter ve/veya ven	Arter ve/veya ven
Yaş	0-18 y(5.4y)	0-21y	0-21 y	0-16 y(3.4 y)	0-18yaş
Cinsiyet (Sayı, Yüzde)	K (87, %52) E (79,%47)	K (312, %43) E(416, %57)	K (48, 52%) E (44, 48%)	K (19, %38) E (32, %66) *Tekrarlayan vakaların hangileri olduğu belirtilmemiştir.	K (392, %41) E (562, %59)
Altta yatan komorbiditeler (Sayı, Yüzde)	-Kalp hastalığı(41, %24,7) -Karaciğer hastalığı(26, %15,7) -Prematürite (17,%10,2) -Böbrek hastalığı (16,%9,6) -Malignite (4,%2,4) -Enfeksiyon (5,%3)	-SVK'ler (58 %80) -Cerrahi (313, %43) -Sistemik steroidler (225, %31) -DKH (196, %27) -Enfeksiyon (101, %14) -Kanser (94, %13)	-Santral kateter (29, %32) -Malignite (16, %18) -Enfeksiyon (19, %21) -Nörolojik özürllülük (8,%9) -Kardiyak (3,%4) -Nefrotik sendrom(2,%3) -Otoimmün (5,%6) nedenler	Özel olarak belirtilmemiş	Özel olarak belirtilmemiş
Tromboz yeri (Sayı, Yüzde)	-Serebral arter veya venler (52, %31,3) -Karaciğer venleri (46, %27,7) -Ekstremit venleri (23, %13,9) -Kalp 7 (%4,2) -Kateter trombozu (6, %3,6)	-Ekstremit damarları (632, %87) -SVT (32, %4) -Karın içi venler (23, %3) -PE (20, %3)	-DVT (47, 51%) -PE (20,21%) -SVT (11, 12%) -Renal ven (7, 8%), -Karaciğer venleri (7,%8)	-Ekstremit Ven (19,%39) -Ekstremit Arter (23,%47) -Kalp (1 ,%2) -Koroner arter (1 ,%2) -Vena kava (2, %8) -PE (2, %8)	-Serebral damarlar (362, %38) -Ekstremit derin venöz yapılar (295, %31) -Portal sistem (133, %14) -Boyun (57, %6) -Kardiyak (57, %6)

*K: Kadın, E: Erkek, SVT: Sinus Ven Trombozu, PE: Pulmoner Emboli

Tüm hastalarda sırasıyla en siktan en az görülene doğru tromboz yerleri; serebral arter veya venleri, karaciğer venleri, ekstremit venleri şeklinde belirlendi. Bizim çalışmamızda da serebral arter veya ven trombozu Jaffray ve Wright'ın çalışmalarına göre daha yüksek oranda bulunmuştur (Tablo 5.2). Bu farklılık vaka dağılımının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Albisetti ve arkadaşlarının arteriyel ve/veya venöz tromboz geçiren 48 çocuk hasta ile yaptığı çalışma ile olgularımızın verilerinin karşılaştırılması tabloda verilmiştir. Albisetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada arteriyel trombozlu vakalar 25 olguda (%51) bildirilmiş olup, bizim çalışmamızda 19 olguda (%10) saptanmıştır. Çalışmamızdaki arteriyel olguların oranı Albisetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre daha düşük saptanmıştır. Bunun nedeni Albisetti'nin yaptığı çalışmada vaka sayısının daha az olması olabilir. Bizim hastalarımızda venöz tromboz en sık olarak, kapillerler ve mikrovasküler ile yeri belirtilmemiş trombozlar 2. sıklıkta görülmüştür. Trombozun yerinin belirtilmediği grupta değerlendirilmiş olan hastaların klinik özellikleri: Langerhans Hücreli Histiositozis, ALL kemoterapisi alırken konvülsiyon geçirme, asfiksi, intrauterin enfeksiyon, CMV enfeksiyonu gibi hem arteriyel hem de venöz tromboza neden olabilecek etyolojiler şeklindedir. Bu hastaların çoğu serebral iskemi bulguları ile prezente olmuştur. Ancak damar türü yönünden yeterli açıklamaya ulaşamamıştır.

Anti nükleer Antikor, AKA İgM, AKA İgG pozitifliği olan hastalarda serebral arter veya venlerin ağırlıklı olarak (sırasıyla %35, %42, %60) tutulması; Anti ds DNA pozitifliği olan hastalarda göz damarlarında (%50) tutulumun olması, inflamasyon derecesi ve damar çapının dar olmasının, bu hastalardaki tromboz gelişimi patogenezinde özel bir rolü olabileceğine dikkat çekmektedir. Bu alanda daha çok sayıda olguyu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anti nükleer antikor pozitifliği saptanan hastalarda daha çok venöz tromboz olduğu görülmektedir. Anti ds DNA testi pozitif saptanan hastaların tümünde venöz damarlarda tromboz olduğu görülmüştür. Halbuki ANA testinin daha çok arteriyel trombozlarda taranması önerilmektedir (90). Ancak çalışmamızda görüldüğü gibi ANA aslında venöz trombozlarda da yüksek oranda pozitif olabilir. Bu alanda daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Kalıtsal trombofilinin etyolojideki yeri bilinmektedir (23).

Nitekim çalışmamızda özellikli vakalardan birinde annede trombofili öyküsü mevcuttu. Bu hasta anne karnında kordon dolanması nedeni ile sol kolu gangrene gitmek üzereyken doğmuştu. Yenidoğan döneminde purpura fulminans tablosu görülen hastanın kolu hastanemizde ampute edildi. Hastada aynı zamanda MTHFR C677T polimorfizmi

heterozigot ve PAI geninde 4G/4G (homozigot) polimorfizmleri de saptandı. Purpura fulminanslı diğer olguda ise PT 20210GA heterozigot polimorfizmi ve MTHFR A1298C heterozigot polimorfizmi bir arada bulunuyordu.

Hastanemizde tromboz tanısı alan ve Pediatrik Hematoloji bölümüne değerlendirilen hastalarda kalıtsal trombofililer yönünden detaylı araştırmalar yapılmaktadır. Literatürde pek çok çalışmada bakılan başlıca kalıtsal trombofililer; F V Leiden mutasyonu , PT 20210 ve MTHFR C677T polimorfizmleri olarak görülmüştür. Çalışmamızdaki vakaların kalıtsal trombofili verileri yapılan pek çok çalışmaya göre çok daha fazladır. Çalışmamızda en sık görülen kalıtsal trombofili PAI polimorfizmleri şeklinde tespit edilmiştir. Bu durum dikkat çekicidir. Belki de diğer çalışmalarda PAI polimorfizmi bakılmış olsaydı, onlarda da sık görülecekti. Son zamanlarda tromboz ile ilişkili olduğu gösterilen bu polimorfizmler üzerinde yapılan araştırmalar devam etmektedir.

Çalışmamızın önemli bir diğer bulgusu en çok olgunun görüldüğü serebral bölge trombozlarında F V Leiden 'in yüksek oranda (homozigot + heterozigot; %77) bulunması ve serebral bölge trombozları ve F V Leiden varlığı (homozigot+ heterozigot) ile anlamlı bir ilişki bulunmasıdır. Ancak literatürde bu tür bir ilişkiye rastlanmamıştır. Bunun nedenini saptamak için yaptığımız ileri çalışmada F V Leiden'i olan serebral embolili hastaların (n=7), çoğunda (n=5) diğer trombofili mutasyonlarının en az birinin de eşlik ettiği bulunmuştur.

Çalışmamızın Albisetti ve arkadaşlarının çalışmaları ile karşılaştırılması Tablo 5.3'te verilmiştir.

Tablo 5.3. Olgularımızın Verilerinin Literatürdeki Olgularla Karşılaştırılması (*Kaynak 90'dan, + Kaynak 94'ten değiştirilerek alınmıştır.)

		Olgularımız	Albisetti*	Ören+
Hasta sayısı		166	48	954
Kalıtsal trombofililer	F V Leiden mutasyonu	Ven 2 (%1) Arter 2 (%1) Mikrovasküler, kapiller 5 (%3)	Ven 2 (%4) Arter 3 (%6)	F V Leiden en sık görülen kalıtsal risk faktörü olarak 143 hastada (%15) saptanmış. Bunu sırasıyla PT gen polimorfizmi ve hiperhomosisteinemi ile birlikte bulunan homozigot ya da birleşik heterozigot MTHFR plimorfizmleri takip etmiş
	PT G20210A polimorfizmi	Ven 3 (%1) Arter 1 (%0,5) Mikrovasküler, kapiller 1 (%0,5)	Arter 1 (%2)	
	MTHFR C677T polimorfizmi	Ven 15 (%9) Arter 3 (%1)	Ven 4(%8) Arter 2 (%4)	
	AT III eksikliği	Ven 8 (%4) Arter 5 (%3) Arter ve ven 2 (%1) Mikrovasküler, kapiller 4 (%2)	0(%0)	
	Protein C eksikliği	Ven 24 (%14) Arter 4 (%2) Arter ve Ven 4 (%2) Mikrovasküler, kapiller 12(%)	0 (%0)	
	Protein S eksikliği	Ven 10 (%6) Arter 1 (%0,5) Mikrovasküler, kapiller 8 (%4)	0 (%0)	
Lp (a) yüksekliği		Ven 8 (%4) Arter 1 (%0,5) Mikrovasküler, kapiller 3 (%1)	Arter 2(%4) Venöz 1(%2)	Özellik belirtilmemiştir.

*F: Faktör, PT: Protrombin, MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz, AT: Antitrombin, Lp(a): Lipoprotein a,

Ferritin düzeyi incelendiğinde ferritin parametresinin bakılan 62 hastadan 43 (%69,4) tanesinde düşük olduğu görüldü. Bu hastalarda 14 tanesinde (%32,6) serebral arter veya venlerde tromboz, 13 tanesinde (%21) ise karaciğer venlerinde tromboz gösterilmişti.

Hastaların ferritin düzeyinin ortalama değeri, referans aralığının ortalama değerinden yüksek olarak saptandı. Bunun nedeni, az sayı vakada da olsa ferritin değeri çok yüksek olan (bir vakada 12000 mg/dL) hastaların ortalamayı yükseltmesi; ferritinin bu hastalarda bir akut faz reaktanı olarak artmış olması olabilir. Ferritinin bir inflamasyon göstergesi olmasından dolayı, inflamasyon ile gelişen tromboz durumunda yüksek bulunması, bunun demir düzeyi parametresi olarak kullanılmasını engellemektedir. Bu nedenle bu hastalarda demir eksikliği olduğu düşünüldü. Demir eksikliğinin tromboza yatkınlık yaratan bir faktör olabileceğini gösteren çalışmaların literatürde mevcut olduğu bilinmektedir (57).

Çalışmamızda taranan 166 hastadan 13 tanesinin eksitus olduğu belirtilmişti. Bu hastalardan 3 tanesinde ekstremitelerde, 2 tanesinde serebral lokalizasyonda, 2 tanesinde vena kavada, 1 tanesinde karaciğer venlerinde, 1 tanesinde göz arter veya venlerinde, 1 tanesinde internal juguler vende tromboz olduğu görüldü. Hastalardan 2 tanesinin DİK zemininde mikrovasküler trombozu olduğu görüldü. Hastaların eksitus olması ile tromboz yerleri arasında anlamlı bir ilişki saptansa da ($p=0.002$), bu analizdeki hasta sayısının kısıtlı olmasından dolayı bu ilişkiyi daha büyük hasta gruplarının olduğu çalışmalarda tekrar değerlendirmek gerektiği düşüncesindeyiz.

Venöz trombozlu olgular ise 26 olguda (%53) bildirilmiş olup, bizim çalışmamızda 86 olguda (%51) venöz tromboz görülmüştür. Venöz tromboz bakımından saptanan oranlar benzerdir.

Çocuklarda arteriyel tromboembolinin, erişkinlere göre inme dışında venöz trombozdan daha az görüldüğü bildirilmiştir (88).

Çalışmamızda Lp (a), VLDL, HDL, LDL, kolesterol, trigliserit ve total lipid düzeylerinin tromboz yeri ile ilişkisi araştırıldı. Sonuç olarak VLDL ($p=0.005$) ve Lp (a) yüksekliklerinin ($p=0.002$) tek başlarına tromboz yerleri ile karşılaştırmalarında anlamlı olarak ilişkili olduğu tespit edildi. Ancak ileri analizlerde bu durumların tek tek en sık görüldükleri serebral arter veya venlerde tromboz ile ilişkileri araştırıldığında ikisinde de anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). VLDL düzeyinin serebral arter veya venlerde tromboz ile ilişkisinde $p=0.07$ olarak saptandı. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sınır değere(0.05) yakın olduğundan bu ilişki üzerinde daha çok sayıda hasta ile çalışma yapılması gerektiğine işaret etmektedir. Bu çalışmada VLDL değeri yüksek olan 50

hastanın 25'inde (%25) venöz damarlarda, 16'sında (%32) mikrovasküler-kapiller damarlarda veya türü belirlenemeyen damarlarda, 7'sinde (%14) arteriyel damarlarda, 2 sinde (%4) de hem venöz hem de arteriyel damarlarda tromboz görüldü. Lipoprotein (a) değeri yüksek olan 12 hastadan 8'inde (%66) venöz damarlarda, 3'ünde (%25) mikrovasküler-kapiller damarlarda veya türü belirlenemeyen damarlarda, 1'inde (%8) arteriyel damarlarda tromboz görülmüştür. Her iki parametrenin de venöz trombozda daha sık yüksek görülmesi dikkat çekicidir. Lipid profilinin genel olarak arteriyel trombozlarda taranması önerilmektedir. Ancak VLDL ve Lp(a) yüksekliğinin damar türü ile ilişkisinden anlamlı bir sonuç alınamamış olup, hasta sayısının daha yüksek olduğu çalışmalarla bu konuda ileri inceleme yapılması gerekmektedir. Fazla tartılı ve obezite tanısı alan her çocuğa tanı anında lipid profili değerleri bakılmalıdır (92).

Literatürdeki veriler kan grubu 0 olanlarda trombozun en az, AB gruplarında en fazla olduğunu göstermektedir. Bunun nedenlerinden biri vWF'un 0 grubunda en düşük, AB grubunda ise en fazla olması olabilir. Ancak bizim serimizde böyle bir ilişki saptanmamıştır.

Protein C, P S ve AT III düzeylerindeki düşüklük akut safhadaki dönemde beklenen bir bulgudur. Bunun nedeni bu faktörlerin tromboz anında tüketilmesidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tromboz çocukluk çağında mortalitesi yüksek olan ve pek çok morbiditeyi de beraberinde getiren önemli bir hastalıktır. Kalıtsal bir yatkınlığı olduğu bilinen kişilerin ailelerinin de detaylı incelenmesi gerekliliği ön plana çıkmaktadır.

Lipid profilinin sadece arteriyel trombozlarda değil, venöz trombozlarda da ayrıntılı incelenmesi ve gereken hastalara diyet tedavisi, endikasyonu olması halinde medikal tedavi başlanması, sağlam çocuk muayenelerinde de ayrıca kontrol edilmesi gerekmektedir.

Çocukluk çağında Lp(a) ve VLDL yüksekliği durumlarında serebral arter veya venlerde tromboz yönünden klinik semptomların ayrıntılı incelenmesi gerektiği, ayrıntılı nörolojik muayenenin yapılması gerektiği anlaşılmıştır.

Kalıtsal trombofili taramalarında çocuklarda PAI polimorfizminin de incelenmesi gerektiği ve bu konuda daha yüksek hasta sayıları ile çok merkezli çalışmaların yapılması ihtiyacı mevcuttur.

Tromboz geçiren veya tromboz açısından risk altında olan hastaların mobilizasyonu açısından ailelere öneriler verilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Tromboz tedavisinde Pediatrik Hematoloji Bölümünün önerilerinin dikkate alınması, gereken tetkiklerin tamamlanması yönünden takip eden bölümlerin Pediatrik Hematoloji bölümü ile iş birliği halinde çalışması önem arz etmektedir.

Demir eksikliği tanısı konulan hastaların tromboz riskinin gözetilmesi, gerekli replasman tedavilerini başlanması ve takip edilmesi belki de hastanın gelişiminin geri kalmasını önlemenin yanı sıra tromboz gibi mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir durumdan da korunmasını sağlayabilir.

Anti nükleer antikor gibi otoantikorların sadece arteriyel trombozda değil, venöz trombozlarda da taranması konusunda daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Key NS: Bench to bedside: new developments in our understanding of the pathophysiology of thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2013 Apr;35(3):342-5.
2. Reitsma PH, Versteeg HH, Middeldorp S: Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Mar;32(3):563-8.
3. Ünüvar A, Ören H, Balkan C, Fışgın T, Ören H: Çocukluk çağında tromboz-Genel bilgiler, Çocukluk çağında tromboz tanı ve tedavi rehberi, 1.baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, 2014;3.
4. Altıntaş F, Kocadal O: Current guideline recommendations for venous thromboembolism, TOTBİD, 2019, Cilt 18, Sayı 5, 500-504.
5. La Pelusa A, Dave HD. Physiology, Hemostasis. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
6. Ünüvar A, Ören H, Balkan C, Fışgın T, Ören H, Çocukluk çağında tromboz-Genel bilgiler, Çocukluk çağında tromboz, 1.baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, 2014, 1.
7. Senst B, Tadi P, Goyal A, Jan A: Hypercoagulability. [Updated 2021 Sep 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
8. Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, Freedman JE: Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J*. 2017 Mar 14;38(11):785-791.
9. Ünüvar A, Ören H, Balkan C, Fışgın T, Ören H: Çocukluk çağında tromboz-Genel bilgiler. Çocukluk Çağında tromboz, 1.baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, 2014, 2
10. Doherty TM, Kelley A: Bleeding Disorders In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 May 8.
11. Chaudhry R, Usama SM, Babiker HM: Physiology, Coagulation Pathways. [Updated 2021 Sep 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

12. Grover SP, Mackman N: Intrinsic pathway of coagulation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39:331–338.
13. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2015;50(4):326-36.
14. Ashorobi D, Ameer MA, Fernandez R. Thrombosis. 2022 Jul 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
15. Ünüvar A, Ören H, Balkan C, Fışgın T: Çocukluk çağında tromboz-Genel bilgiler, Çocukluk Çağında Tromboz, 1.baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, 2014, 3.
16. Parasuraman S, Goldhaber SZ: Venous thromboembolism in children. *Circulation.* 2006; 113:12–6.
17. Ünüvar A: Kalitsal trombofililer 2011: pediatrik görüş. Türk Hematoloji Derneği, XXXVI Ulus Hematol Kongresi Konuşmaları Kitapçığı. 2011;116.
18. Kenet G, Limperger V, Shneyder M, Nowak-Göttl U: Risk factors for symptomatic venous and arterial thromboembolism in newborns, children and adolescents- What did we learn within the last 20years? *Blood Cells Mol Dis.*, 2017 Sep;67:18-22.
19. Ünüvar A, Ören H, Balkan C, Fışgın T: Çocukluk çağında tromboz-Genel bilgiler Çocukluk Çağında Tromboz Tanı ve Tedavi Rehberi, 1.baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, 2014, sayfa 5.
20. Kalitsal trombofili tanı ve tedavi klavuzu, Türk hematoloji derneği, 2011, bölüm 5, sayfa 76.
21. Middeldorp S: Inherited thrombophilia: A double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):1-9.
22. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A: Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol.* 2008;143(3):321-335.
23. Hotoleanu C: Genetic Risk Factors in Venous Thromboembolism. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 906:253-272.

24. Ament L: Factor V Leiden: a review of the literature. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2003 Jul-Sep;17(3):190-5.
25. Zoller B, Svensson PJ, He X, Dahlback B: Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis prone families with inherited resistance to activated protein C. *J Clin Invest*. 1994; 94:2521–2524.
26. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM: A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88(10):3698-3703.
27. Wang J, Wang C, Chen N, Shu C, Guo X, He Y, Zhou Y: Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2014 Dec;134(6):1241-8.
28. Dordevic V, Pruner I, Radojkovic D: Molecular basis of thrombophilia. *J Med Biochem* ,2014, 33:22–27
29. Eriksson P, Kallin B, van 't Hooft FM, Bavenholm P, Hamsten A: Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(6):1851–5.
30. Dinarvand P, Moser KA: Protein C Deficiency. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 Oct;143(10):1281-1285.
31. Ten Kate MK, van der Meer J. Protein S deficiency: A clinical perspective. *Haemophilia*, 2008 Nov;14(6):1222-8.
32. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJH, den Heijer M, Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LP, Rozen R: A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genet*, 1995; 10: 111-113.
33. Gupta A, Tun AM, Gupta K, Tuma F: Protein S Deficiency. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.

34. Selzer RR, Rosenblatt DS, Laxova R, Hogan K: Adverse effect of nitrous oxide in a child with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *New Eng J Med* 2003; 349: 45-50.
35. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AMV, Rosenblatt DS, Matthews RG, Rozen R: Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature Genet*, 1994; 7: 195-200.
36. Kluijtmans LAJ, Wendel U, Stevens EMB, van den Heuvel LPWJ, Trijbels FJM, Blom HJ. Identification of four novel mutations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Europ J Hum Genet* 1998; 6:257-265.
37. Schwahn B, Rozen R: Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: clinical consequences. *Am J Pharmacogenomics*. 2001;1(3):189-201.
38. Son P, Lewis L: Hyperhomocysteinemia, 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
39. Moll S, Varga EA: Homocysteine and MTHFR Mutations. *Circulation*. 2015; 132: e6–e9.
40. Park WC, Chang JH: Clinical Implications of Methylenetetrahydrofolate Reductase Mutations and Plasma Homocysteine Levels in Patients with Thromboembolic Occlusion. *Vasc Specialist Int.*, 2014 Dec;30(4):113-9.
41. Lee M, Hong KS, Chang SC, Saver JL: Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic Acid in stroke prevention: a meta-analysis. *Stroke*, 2010, Jun;41(6):1205-12.
42. Tseng FC, Huang TC: Using data mining technology to explore homocysteine at low levels. *Medicine (Baltimore)*, 2021 Aug 20;100(33):e26893.
43. Spence JD. Increased Coagulation With Aging: Importance of Homocysteine and Vitamin B12. *Circ J.*, 2017;81(2):268.
44. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR: Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995 Jan 21;345(8943):152-5.

45. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, Weltermann A, Speiser W, Lechner K, Eichinger S. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000 Aug 17;343(7):457-62.
46. Kottke-Marchant K: Genetic polymorphisms associated with venous and arterial thrombosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med*. 2002 Mar;126(3):295-304.
47. Casini A, Neerman-Arbez M, Ariëns RA, de Moerloose P: Dysfibrinogenemia: from molecular anomalies to clinical manifestations and management. *J Thromb Haemost*. 2015 Jun;13(6):909-19.
48. Heeney M, Dover GJ: *Sickle cell disease, Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 2009, 7th edition, Philadelphia, 950-1014.
49. Mammen EF. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(4):361-5.
50. Ünüvar A, Ören H, Balkan C, Fışgın T.: *Çocukluk çağında tromboz-Laboratuvar. Çocukluk Çağında Tromboz Rehberi*, 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, 18.
51. Neville C, Rauch J, Kassis J, Chang ER, Joseph L, Le Comte M, Fortin PR. Thromboembolic risk in patients with high titre anticardiolipin and multiple antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*. 2003 Jul;90(1):108-15.
52. Petri M: Antiphospholipid syndrome. *Transl Res*. 2020 Nov; 225:70-81.
53. Johnson CM, Mureebe L, Silver D: Hypercoagulable states: a review. *Vasc Endovascular Surg*. 2005 Mar-Apr;39(2):123-33.
54. Senst B, Tadi P, Goyal A, Jan A: Hypercoagulability. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021.
55. Lozano LM, Perel P, Ker K, Cirocchi R, Farinella E, Morales CH: Thromboprophylaxis for trauma patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(1):CD008303.
56. Schreiber MA, Differding J, Thorborg P, Mayberry JC, Mullins RJ: Hypercoagulability is most prevalent early after injury and in female patients. *J Trauma*. 2005 Mar;58(3):475-80; discussion 480-1.

57. Kılıcı C, Olcay L, Özdemir B, Fettah A, Çolak MY: Children with Iron Deficiency Anemia Have a Tendency to Hypercoagulation: An Evaluation by Thromboelastography. Turkish journal of haematology: official journal of Turkish Society of Haematology, 2020: 37(1), 59–62.
58. Ünüvar A, Ören H, Balkan C, Fışgın T: Çocukluk çağında tromboz-Klinik bulgular. Çocukluk Çağında Tromboz Rehberi, 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, 2014, sayfa 9-11.
59. Ünüvar A, Ören H, Balkan C, Fışgın T: Çocukluk çağında tromboz-Klinik bulgular. Çocukluk Çağında Tromboz Rehberi, 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, 2014, sayfa 12.
60. Prandoni P. Venous and Arterial Thrombosis: Is There a Link? Adv Exp Med Biol. 2017; 906:273-283.
61. Witmer C, Raffini L: Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. Blood. 2020 Jan 30;135(5):335-343.
62. Weitz JJ, Chan NC: Novel antithrombotic strategies for treatment of venous thromboembolism. Blood 2020;135(5):351-9.
63. Branchford BR, Carpenter SL: The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. Front Pediatr. 2018 May 23; 6:142.
64. O'Donnell M, Shatzel JJ, Olson SR, Daughety MM, Nguyen KP, Hum J, DeLoughery TG: Arterial thrombosis in unusual sites: A practical review. Eur J Haematol. 2018 Dec;101(6):728-736.
65. Price V, Massicotte MP: Arterial thromboembolism in the pediatric population. Semin Thromb Hemost. 2003 Dec;29(6):557-65.
66. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, Mackie I, Makris M, Nokes T, Perry D, Tait RC, Walker I, Watson H: British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. Br J Haematol. 2010 Apr;149(2):209-20.

67. Albisetti M, Rizzi M: Review article treatment of arterial thrombosis in children: methods and mechanisms. *Thromb Res*, 2018;169:113–119.
68. Rizzi M, Goldenberg N, Bonduel M, Revel-Vilk S, Amankwah E, Albisetti M. Catheter-Related Arterial Thrombosis in Neonates and Children: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2018 Jun;118(6):1058-1066.
69. Monagle P, Andrew M: Acquired disorders of hemostasis. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Pennsylvania, Saunders; 2003, 1631-1667.
70. 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. *Br Heart J*. 1993 Feb;69(2):179-82.
71. Olgun N, Uysal KM, İrken G, Ünal N, Ündar B, Akkoç N, Akçoral A, Sarıalioğlu F, Çevik N : Platelet activation in congenital heart diseases. *Acta Paediatr Jpn*. 1997; 39:566–9.
72. Tempe DK, Virmani S: Coagulation abnormalities in patients with cyanotic congenital heart disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002; 16:752–65.
73. Levin E, Wu J, Devine D V, Alexander J, Reichart C, Sett S, Seear M: Hemostatic parameters and platelet activation marker expression in cyanotic and acyanotic 85 pediatric patients undergoing cardiac surgery in the presence of tranexamic acid. *Thromb Haemost*. 2000; 83:54–9.
74. Stark K, Massberg S: Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Sep;18(9):666-682.
75. Ünüvar A: Diğer trombotik hastalıklar. Yurdakök M (ed). *Yurdakök Pediatri*, 1. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi 2017: 3431-3440.
76. Revel-Vilk S, Massicotte P: Thromboembolic diseases of childhood. *Blood Rev*. 2003 Mar;17(1):1-6.

77. Ünüvar A, Ören H, Balkan C, Fışgın T: Çocukluk çağında tromboz-Tedavi. Çocukluk Çağında Tromboz Rehberi, 1.baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, 2014,25.
78. Celkan T, Dikme G: Thrombosis in children: Which test to whom, when and how much necessary?, Turk Pediatri Arşivi, 2018; 53: 1-9.
79. Bosch A, Albisetti M: Management of Venous Thromboembolism in Children: Current Recommendations and Therapeutic Options. Ther Clin Risk Manag. 2020; 16:673-679.
80. Ünüvar A, Ören H, Balkan C, Fışgın T: Çocukluk Çağında Tromboz Tanı ve Tedavi Rehberi, 1.baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, 2014, 42-54.
81. Young G: How I treat pediatric venous thromboembolism. Blood, 2017, 130:401-408.
82. Radulescu, VC: Anticoagulation Therapy in Children. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 2017;43(08): 877-885.
83. Stein PD, Kayali F, Olson RE: Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. J Pediatr. 2004 Oct;145(4):563-5.
84. Ören H, Tüfekçi Ö, Sezgin Evim M, Baytan B, Güneş Adalet M, Çakmaklı HF, Ertem M, Erkol Tuncer GH, İleri Dilber T, Aylan Gelen S, Zengin E, Sarper N, Akyay A, Özgen Ü, Özdemir GN, Aydoğdu G, Şalcıoğlu Z, Hilkey Karapınar T, Oymak Y, Vergin RC, Yılmaz Karapınar D, Balkan C, Kavaklı RK, Ünal S, Güzelküçük Z, Özbek NY, Yılmaz Ş, Ünal E, Karakükçü M, Patıroğlu T, Aytaç ŞS, Çetin M, Özdemir ZC, Bör Ö, Gök V, Öner AF, Karaman S, Karakaş Z, Kaya Z, Yenicesu İ, Koçak Ü, Tokgöz H, Çalışkan Ü, Yenigülbüz FD, Akarsu S, Akarsu S, Celkan TT, Türedi Yıldırım A, Gülen H, Ataseven E, Türker M, Bahadır A, Erduran E, Akbayram S, Ay Y, Yılmaz Keskin E, Ünüvar A: Ülkemizde pediatrik hematoloji kliniklerinde tromboz: Çok merkezli çalışma sonuçları, 44. Ulusal Hematoloji Kongresi, Antalya, Türkiye, 31 Ekim - 03 Kasım 2018, 184.

85. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C: Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):1001-8.
86. Jaffray J, Branchford B, Goldenberg N, Malvar J, Croteau SE, Silvey M, Fargo JH, Cooper JD, Bakeer N, Sposto R, Ji L, Zakai NA, Faustino EVS, Stillings A, Krava E, Young G, Mahajerin A: Development of a Risk Model for Pediatric Hospital-Acquired Thrombosis: A Report from the Children's Hospital-Acquired Thrombosis Consortium. *J Pediatr*. 2021 Jan; 228:252-259.e1
87. Wright, JM, Watts, Raymond G: Venous Thromboembolism in Pediatric Patients, *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*: Volume 33, Issue 4, May 2011, 261-264.
88. Kuhle S, Massicotte P, Chan A, Adams M, Abdolell M, de Veber G, Mitchell L: Systemic thromboembolism in children. Data from the 1-800-NO-CLOTS Consultation Service. *Thromb Haemost*. 2004 Oct;92(4):722-8.
89. Albisetti M, Moeller A, Waldvogel K, Bernet-Buettiker V, Cannizzaro V, Anagnostopoulos A, Balmer C, Schmugge M: Congenital prothrombotic disorders in children with peripheral venous and arterial thromboses. *Acta Haematol*. 2007;117(3):149-55.
90. Ünüvar A, Ören H, Balkan C, Fışgın T: Çocukluk Çağında Tromboz Tanı ve Tedavi Rehberi, 1.baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, 2014, 21.
91. Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost*. 2003 May;1(5):915-21.
92. Yalçın SS, Çelik N, Bideci A, Ulukol B, Çetinkaya S, Sarışen Ö, Çakır O: Bölüm 3: Çocukluk ve Adolesan Dönemi Obezitesi, Birinci Basamak Hekimler İçin Obezite ile Mücadele El Kitabı, 2013, 60.

EK-1: Kalıtsal Trombofili Durumlarının Ek Hastalık ve Risk Faktörleri ile İlişkisi

Hastaların kalıtsal trombofili durumlarının ek hastalık ve risk faktörleri ile ilişkisi Tablo'da gösterilmiştir.

Tablo 1. Kalıtsal trombofili durumlarının ek hastalık ve risk faktörleri ile ilişkisi

		Kalp Hastalığı	Prematüre	Böbrek Hastalığı	Malignite	Enfeksiyon	Göbek Katateri	Total
		Sayı Yüzde	Sayı Yüzde	Sayı Yüzde	Sayı Yüzde	Sayı Yüzde	Sayı Yüzde	Sayı
F V Leiden mutasyonu	Normal	13 48,1%	6 22,2%	4 14,8%	0 0%	3 11,1%	5 18,5%	27
	Heterozigot	2 66,7%	1 33,3%	0 0%	0 0%	0 0%	1 33,3%	3
	Homozigot	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0
	Total	15 50%	7 23,3%	4 13,3%	0 0%	3 10%	6 20%	30
PT 20210 mutasyonu	Normal	17 54,8%	8 25,8%	5 16,1%	0 0%	3 9,7%	5 16,1%	31
	Heterozigot	2 66,7%	1 33,3%	0 0%	0 0%	0 0%	1 33,3%	3
	Homozigot	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0
	Total	19 55,9%	9 26,5%	5 14,7%	0 0%	3 8,8%	6 17,6%	34
MTHFR C677T	Normal	6 42,9%	4 28,6%	2 14,3%	0 0%	2 14,3%	3 21,4%	14
	Heterozigot	7 63,6%	4 36,4%	1 9,1%	0 0%	0 0%	2 18,2%	11
	Homozigot	3 75%	1 25%	1 25%	0 0%	0 0%	1 25%	4
	Total	16 55,2%	9 31,00%	4 13,8%	0 0%	2 6,9%	6 20,7%	29
MTHFR A1298C	Normal	8 66,7%	3 25%	2 16,7%	0 0%	1 8,3%	2 16,7%	12
	Heterozigot	4 36,4%	5 45,5%	1 9,1%	0 0%	1 9,1%	3 27,3%	11
	Homozigot	3 75%	1 25%	1 25%	0 0%	0 0%	0 0%	4
	Total	15 55,6%	9 33,30%	4 14,8%	0 0%	2 7,4%	5 18,5%	27
PAI 4G/5G polimorfizmi	5G/5G	2 40%	2 40%	0 0%	0 0%	1 20%	1 20%	5
	4G/5G	8 47,1%	3 17,6%	5 29,4%	0 0%	1 5,9%	3 17,6%	17
	4G/4G	2 50%	3 75%	0 0%	0 0%	0 0%	2 50%	4
	Total	12 46,2%	8 30,8%	5 19,2%	0 0%	2 7,7%	6 23,1%	26
F13 V34L	Normal	2 66,7%	1 33,3%	0 0%	0 0%	0 0%	1 33,3%	3
	Heterozigot	0 0%	2 100%	0 0%	0 0%	0 0%	2 100%	2
	Homozigot	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0,00%	0
	Total	2 40%	3 60%	0 0%	0 0%	0 0%	3 60%	5
Protein C düzeyi	Düşük	9 45%	7 35%	5 25%	0 0%	1 5%	4 20%	20
	Normal	8 40%	3 15%	5 25%	2 10%	3 15%	1 5%	20
	Yüksek	3 75%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 25%	4
	Total	20 45,5%	10 22,7%	10 22,7%	2 4,5%	4 9,1%	6 13,6%	44

Protein S düzeyi	Düşük	3 50%	3 50%	1 16,7%	0 0%	0 0%	1 16,7%	6
	Normal	14 40%	7 20%	8 22,9%	2 5,7%	4 11,4%	5 14,3%	35
	Yüksek	3 75%	0 0%	2 50%	0 0%	0 0%	0 0%	4
	Total	20 44,4%	10 22,2%	11 24,4%	2 4,4%	4 8,9%	6 13,3%	45
Homosistein düzeyi	Düşük	0 0%	2 50%	1 25%	0 0%	1 25%	2 50%	4
	Normal	14 45,2%	6 19,4%	7 22,6%	2 6,5%	3 9,7%	4 12,9%	31
	Yüksek	5 83,3%	1 16,7%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	6
	Total	19 46,3%	9 22%	8 19,5%	2 4,9%	4 9,8%	6 14,6%	41

