



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

**TROMBOZ TANISIYLA İZLENEN ÇOCUKLARIN RİSK
FAKTÖRLERİ, TEDAVİ VE TAKİPLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevim Şeyma OĞUZALP

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Arzu AKYAY**

MALATYA-2021



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

**TROMBOZ TANISIYLA İZLENEN ÇOCUKLARIN RİSK
FAKTÖRLERİ, TEDAVİ VE TAKİPLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sevim Şeyma OĞUZALP
ORCID: 0000-0001-6515-3057**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Arzu AKYAY**

MALATYA-2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLO DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tromboz tanımı ve etiyopatogenez.....	3
2.2. Tromboz Fizyolojisi.....	6
2.3. Epidemiyoloji.....	10
2.4. Risk Faktörleri	11
2.5. Klinik Bulgular	12
2.5.1. Arteriyel Tromboz	12
2.5.2. Venöz Trombozlar	13
2.6. Çocukluk Döneminde Tromboz Etiyolojisi	15
2.6.1. Herediter Risk Faktörleri	15
2.6.2. Edinilmiş Risk Faktörleri.....	22
2.7. Çocukluk Döneminde Tromboz Tanısı.....	29
2.7.1. Görüntüleme Yöntemleri	29
2.7.2. Laboratuvar	30
2.8. Çocukluk Döneminde Tromboz Tedavisi.....	31
2.8.1. Destek tedavisi	32
2.8.2. Antitrombotik tedavi.....	32
2.8.3. Trombolitik Tedavi	34
2.8.4. Trombektomi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Çalışma Tipi.....	35
3.2. Çalışma Evreni.....	35
3.3. Laboratuvar Yöntemleri.....	36

3.4. İstatistiksel Analiz.....	36
3.5. Etik Kurul Onayı.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
KAYNAKLAR.....	61



TEŞEKKÜR

Ömür boyu yanımda olacak bilgi birikimime olan katkıları ve kazandırdığı bakış açısı için şükranlarımı borçlu olduğum başta ana bilimdalı başkanımız **Prof. Dr. Cengiz Yakıncı** ve tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimi sürecinde destek ve tecrübelerinden faydalandığım, her aşamada sabır ve hoşgörüsü yanımda olan değerli tez danışmanım **Prof. Dr. Arzu Akyay**'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, bazen üzüntülerimi bazen sevinçlerimi paylaştığım ve her anımda sabırla yanımda olup desteklerini esirgemeyen **tüm asistan hekim aileme**,

Çocuk hekimi olma yolunda ilerlerken dünyaya gelen ve tüm hastalarımı empatiyle yaklaşabilme becerisi kazanmama vesile olan, belki yeterince vakit ayıramadığım ama sonsuz sevgisini hep kalbimde hissettiğim biricik kızım **Ayşe Hüma**'ya,

Bu zor yolda ilerlerken benimle birlikte nöbet tutup benimle birlikte yorulan, bana anne-babalık yaparken aynı zamanda kızıma benim yokluğumu hissettirmeyen, hatta daha fazla özveriyle yaklaşan, bu süreçteki en büyük desteğim olan kıymetli **annem**, **babam** ve **kardeşime**

Desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim **Furkan**'a sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. S. Şeyma Oğuzalp

ÖZET

Tromboz Tanısıyla İzlenen Çocukların Risk Faktörleri, Tedavi ve Takiplerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Tromboz, çocukluk çağında sıklığı giderek artan bir sorundur. Kritik hastaların yaşam süresinin uzaması, yeni tanı ve görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi, santral kateterlerin yaygınlaşması tromboz sıklığındaki artıştan sorumlu tutulmaktadır. Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı'nda tromboz sebebiyle tedavi ve takipleri yapılan hastaların risk faktörlerinin, tromboz yerleşim bölgelerinin, tedavi yanıtlarının ve tekrarlama oranlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntemler: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde Ocak 2009-Ocak 2020 tarihleri arasında çeşitli yakınmalarla hastaneye yatan 48.609 hastadan tetkik ve muayene sonucunda tromboz tespit edilen 64 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaneye yatan hastalar arasında tromboz sıklığı 17,2/10.000 olarak bulundu. Çalışmaya alınan 64 çocuğun tanı yaşı ortalaması $7,2 \pm 6,1$ yıl idi. Hastaların %43,8'ini kızlar, %56,2'sini erkekler oluşturmaktaydı. Trombozlu hastaların %15,6'sı 1 yaş altındaydı. Hastaların sadece %3,1'inde ailelerinde tromboz öyküsü vardı. Çalışmaya alınan hastaların %85,9'unda en az bir tane protrombotik risk faktörü vardı. Hastaların %67,2'sinde herediter, %60,9'unda ise akkiz risk faktörü tespit edildi. Hastaların %42,2'sinde ise hem herediter hem de akkiz risk faktörü saptandı. Çalışmaya alınan hastaların %29,7'sinde tromboz gelişmeden önce enfeksiyon saptanmış olup en fazla pnömoni (%21,1) ve otit (%15,8) tespit edilmiştir. Tromboz gelişen çocukların %14,1'inde kateter mevcuttu ve en fazla oranda umbilikal (%44,4) kateter uygulanmıştı. Kateter takılan hastaların %88,9'u 0-2 yaş grubunda idi. Hastalarda görülen trombozların %25'i arteriyel, %75'i ise venöz tromboz şeklindeydi. En sık görülen arteriyel trombozlar internal serebral arter (ICA) (%37,5) ve orta serebral arter (MCA) (%37,5) trombozları iken, en sık görülen venöz tromboz ise portal ven (%27,1) trombozu idi. Trombozların %51,6'sı kranial bölgede olup, %17,2'si derin ven trombozu (DVT) şeklindeydi. Hastaların %4,7'sinde Faktör V Leiden (FV Leiden) heterozigot mutasyonu, %6,3'ünde Protrombin 20210 A heterozigot mutasyonu, %31,3'ünde MTHFR A1298C heterozigot ve %25'inde MTHFR A1298C homozigot mutasyonu tespit edildi. Kateteri olan ve demir eksikliği olan çocukların tanı yaşı, olmayanlardan anlamlı şekilde düşük bulundu ($p < 0.05$). Çalışmaya dahil edilen çocuklarda enfeksiyon varlığı ve kateter bulunma durumu ile tromboz lokalizasyonu arasında anlamlı farklılık görüldü. Enfeksiyonu olan çocuklarda en fazla sigmoid ve transvers sinüste tromboz tespit edilirken ($p = 0.001$), kateteri olanlarda ise en fazla portal vende tromboz görüldü ($p = 0.017$). En sık herediter risk faktörünün MTHFR A1298C mutasyonu varlığı olduğu, en sık akkiz risk faktörünün ise enfeksiyon olduğu gözlemlendi. Demir eksikliği olanlarda portal ven trombozu görülme oranı demir eksikliği olmayanlara göre anlamlı şekilde fazla bulundu ($p = 0.018$). Hastalara akut dönemde en fazla düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi

başlandı. Akut dönemde sadece 2 (%3,1) hastada antikoagülasyona bağlı komplikasyon gelişti. Hastaların 16'sına (%25) varfarin sodyum profilaksisi uygulandı. Hastaların 46'sında (%71,9) radyolojik düzelme, 18'inde (%28,1) sekel görüldü. En sık görülen sekel (%33,3) Budd chiari sendromu idi. Bir hastada (%1,6) rekürrens (sağ sinüs trombozu) gözlendi. Hastaların 2'si (%3,1) eksitus oldu. Hastaların 46'sında (%71,9) radyolojik düzelme, 18'inde (%28,1) sekel görüldü. En sık görülen sekel (%33,3) Budd Chiari sendromu idi.

Sonuç: Sonuç olarak bu çalışmada çocukluk çağında trombozu olan hastaların büyük kısmında akkiz veya herediter risk faktörlerinin bulunduğu tespit edildi. Bu nedenle çocukluk çağında trombozla başvuran hastalar protrombotik risk faktörleri açısından araştırılmalı, anti-trombotik tedaviye hızlı bir şekilde başlanarak hastalar yakın takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Tromboz, risk faktörleri, çocukluk çağı



ABSTRACT

Retrospective Evaluation of the Risk Factors, Treatment and Follow-Up of Children Followed With a Diagnosis of Thrombosis

Introduction and Purpose: Thrombosis is a problem the incidence of which has been gradually increasing in childhood. The prolongation of life expectancy in critically ill patients, the development of new diagnostic and imaging methods and the widespread use of central catheters are held responsible for the increase in the incidence of thrombosis. The aim of this study is to evaluate risk factors, thrombosis localisation areas, treatment responses and recurrence rates of patients who were treated and followed for thrombosis at İnönü University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Haematology Oncology.

Material and Methods: Of the 48.609 patients who were hospitalized for various complaints at İnönü University, Faculty of Medicine, Pediatric Health and Diseases Clinic between January 2009 and January 2020, the files of 64 cases who were found to have thrombosis as a result of tests and examinations were reviewed retrospectively.

Results: The incidence of thrombosis was found as 17,2/10.000 among the hospitalized patients. The mean age of the 64 patients included in the study was $7,2\pm6,1$. 43.8% of the patients were female, while 56.2% were male. 15.6% of the patients with thrombosis were younger than 1 year old. The families of only 3.1% were found to have a history of thrombosis. 84.9% of the patients included in the study were found to have at least one prothrombotic risk factor. 67.2% of the patients were found to have hereditary risk factors, while 60.9% were found to have acquired risk factors. 42.2% of the patients were found to have both hereditary and acquired risk factors. 29.7% of the patients in the study were found to have thrombosis secondary to infection and thrombosis was mostly found to develop secondary to pneumonia (21.1%) and otitis (15.8%). 14.1% of the patients who developed thrombosis were found to have catheter and the most applied catheter was umbilical (44.4%) catheter. 88.9% of the patients with catheter were in 0-2 age group. 25% of the thrombosis in the patients were arterial, while 75% were venous thrombosis. While the most frequent arterial thrombosis were internal cerebral artery (ICA) (37.5%) and middle cerebral artery (MCA) (37.5%) thrombosis, the most frequent venous thrombosis was portal vein (27.1%) thrombosis. 51.6% of the thrombosis were in cranial region and 17.2% were deep vein thrombosis (DVT). FV Leiden heterozygote mutation was found in 4.7% of the patients, while Prothrombin 20210 A heterozygote mutation was found in 6.3%, MTHFR A1298C heterozygote was found in 31.3% and MTHFR A1298C homozygote mutation was found in 25%. Diagnosis age of the children with catheter and iron deficiency was found to be significantly lower when compared with that of the children who did not have catheter and iron deficiency ($p<0.05$). Significant difference was found between presence of infection and catheter and thrombosis localization in children included in the study. While thrombosis was detected mostly in the sigmoid and transverse sinus in children with infection ($p=0.001$), thrombosis was mostly found in portal vein thrombosis in children with catheter

($p=0.017$). The most frequent hereditary risk factor was found to be the presence of MTHFR A1298C mutation, while the most frequent acquired risk factor was found to be infection. Venous thrombosis was found to occur more frequently than arterial thrombosis. The incidence of portal vein thrombosis was found to be significantly higher in children with iron deficiency when compared with children who did not have iron deficiency ($p=0.018$). When all patients were evaluated in terms of thrombosis recurrence, only one patient (1.6%) was found to have thrombosis recurrence (right sinus thrombosis). 2 of the patient (3.1%) had been eksitus. Radiological recovery was seen in 46 (71.9%) of the patients, while sequelae was seen in 18 (28.1%). The most frequent sequelae (33.3%) was Budd Chiari syndrome.

Conclusion: As a conclusion, it was found in this study that most of the patients with childhood thrombosis had acquired or hereditary risk factors. For this reason, patients who refer with thrombosis in childhood should be researched in terms of risk factors, anti-thrombotic treatment should be started quickly to avoid sequelae and patients with hereditary risk factors should be followed closely.

Key Words: Thrombosis, risk factors, childhood

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	: Adenozin Difosfat
Aİİ	: Arteriyel İskemik İnme
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AML	: Akut Myeloblastik Lösemi
ANCA	: Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
APC	: Aktive Protein C
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATE	: Arteriyel Tromboembolizm
ATIII	: Antitrombin III
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	: Derin Ven Trombozu
ECMO	: Ekstrakorporal Membran Oksijenasyonu
EKO	: Ekokardiyografi
ET	: Esansiyel Trombositemi
FDA	: Food and Drug Administration
FIX	: Faktör IX
FIXa	: Aktive Faktör IXa
FV Leiden	: Faktör V Leiden
FV	: Faktör V
FVa	: Aktive Faktör V

FVII	: Faktör VII
FVIIa	: Aktive Faktör VII
FVIII	: Faktör VIII
FVIIIa	: Aktive Faktör VIIIa
FX	: Faktör X
FXa	: Aktive Faktör X
FXI	: Faktör XI
FXIa	: Aktive Faktör XI
FXII	: Faktör XII
FXIIa	: Aktive Faktör XII
FXIII	: Faktör XIII
FXIIIa	: Aktive Faktör XIII
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
İCA	: İnternal Serebral Arter
INR	: <i>International Normalized Ratio</i>
KİBAS	: Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu
KML	: Kronik Myelositer Lösemi
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein (<i>Low Density Lipoprotein</i>)
MCA	: Orta Serebral Arter
MELAS	: Mitokondriyal Ensefalopati, Laktik Asidoz, Stroke benzeri ataklar
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTHFR	: Metilen Tetra Hidro Folat Redüktaz
NS	: Nefrotik Sendrom
OKS	: Oral Kontraseptif
PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PC	: Protein C

PE	: Pulmoner Emboli
PgG2	: Prostaglandin G2
PHIS	: Pediyatrik Sağlık Bilgilendirme Sistemi
PHT	: Portal Hipertansiyon
PNH	: Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri
PS	: Protein S
PT	: Protrombin Zamanı
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SSVT	: Serebrosinovenöz Tromboz
SVT	: Sinovenöz Tromboz
TAFI	: Trombin Tarafından İnhibe Edilen Fibrinoliz İnhibitörleri (<i>Thrombin associate fibrinolysis inhibitors</i>)
TFPI	: Doku Faktörü Yolu İnhibitörü (<i>Tissue faktor pathway inhibitor</i>)
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor- α
t-PA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
TxA2	: Tromboksan A2
UFH	: Anfraksiyone Heparin (<i>Unfractionated Heparin</i>)
US	: Ultrasonografi
VTE	: Venöz Tromboemboli
vWF Ag	: Von Willebrand Faktör Antijen
vWF	: Von Willebrand Faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Geçmişte kullanılan Virchow triadı	4
Şekil 2.2. Günümüzde kullanılan Virchow triadı	4
Şekil 2.3. Arteriyel ve venöz tromboz gelişiminde rol oynayan faktörler	6
Şekil 2.4. Trombüs oluşumu ve antitrombotik olaylar	7
Şekil 2.5. Hemostaz	9
Şekil 2.6. Hemostaz dengesi	10
Şekil 2.7. Faktör V Leiden mutasyonu	17
Şekil 2.8. Sepsiste yaygın damar içi pıhtılaşma patogenezi	23
Şekil 2.9. Kansere hastalarında tromboz için tanımlanan risk faktörleri	24
Şekil 4.1. Tromboz Yeri	40

TABLO DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Çocukluk çağında sık görülen edinilmiş ve genetik protrombotik risk faktörleri.....	11
Tablo 2.2. Düzeltilmiş Sapparo Kriterleri; klinik ve laboratuvar kriterler	26
Tablo 2.3. Tromboz tanısında yararlanılabilecek görüntüleme yöntemleri	30
Tablo 2.4. Arteriyel ve venöz trombozda istenecek birinci ve ikinci basamak tetkikler	31
Tablo 4.1. Hastaların sosyodemografik ve ailevi özellikleri.....	38
Tablo 4.2. Trombozlu hastaların akkiz risk faktörleri ile ilgili verileri	39
Tablo 4.3. Trombozların yerleşimi.....	41
Tablo 4.4. Hastaların yakınmaları	41
Tablo 4.5. Hastaların biyokimyasal değerleri	42
Tablo 4.6. Hastaların trombofilik genetik mutasyonları	43
Tablo 4.7. Hastalara akut dönemde uygulanan tedaviler	43
Tablo 4.8. Hastalara idame dönemde uygulanan tedaviler	44
Tablo 4.9. Hastaların takip verileri	44
Tablo 4.10. FV Leiden mutasyonunun tanı yaşı, tromboz türü, lokalizasyonu ve rekürrens durumu ile ilişkisi	46
Tablo 4.11. Protrombin 20210A mutasyonunun tanı yaşı, tromboz türü, lokalizasyonu ve rekürrens durumu ile ilişkisi	47
Tablo 4.12. MTHFR A1298C mutasyonunun tanı yaşı, tromboz türü, lokalizasyonu ve rekürrens durumu ile ilişkisi	48
Tablo 4.13. Hastaların herediter ve akkiz risk faktörlerinin tromboz türü ve tanı yaşına göre karşılaştırılması *	49
Tablo 4.14. Enfeksiyon ve kateter durumunun tromboz lokalizasyonu ile karşılaştırılması *	49
Tablo 4.15. Hastaların herediter ve akkiz risk faktörlerinin portal ven trombozu varlığına göre karşılaştırılması *	50
Tablo 4.16. Hastaların genetik mutasyonlarının portal ven trombozu varlığına göre karşılaştırılması *	50

1. GİRİŞ

Tromboz; prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik sistemin kendi arasındaki dengeli işleyişindeki bozukluk neticesinde damarlarda tıkaç oluşumudur (1, 2). Trombozun ortaya çıkışını Virchow 1856'da tanımladığı 3 temel etken ile açıklamıştır. Virchow'a göre bunlar; kan akışındaki bozulmalar (reoloji, staz), damar duvar değişiklikleri, koagülasyon ve antikoagülasyonda görev alan faktörlerin seviyelerindeki değişiklikler şeklinde tanımlanabilir (3).

Tromboz, çoğunlukla erişkin dönemde karşılaşılan bir sağlık sorunu olarak görülmesine rağmen, son zamanlarda tromboz tanısı alan çocuk hasta sıklığı giderek artmaktadır (4). Son dönemlerde ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ve tromboz farkındalığının artışından dolayı tromboza tanı koyabilmek daha kolay olmakla beraber, çocuklarda bu duruma yol açan faktörlerin tromboz oluşumuna etkisi ve tekrarlama ihtimali erişkinler kadar net olarak ortaya konulmamıştır (5). Çocukluk döneminde ender rastlanılan serebral trombozun yaygınlığı 0,4-0,7/100.000 arasında değişmekte ve bütün çocukluk dönemindeki vakaların %40'ını yenidoğanlar oluşturmaktadır (6-8).

Tromboz oluşumunda birçok etken söz konusudur. Çoğunlukla kalıtsal ve edinsel risk faktörlerinin birlikte bulunması sonucunda ortaya çıkar (9, 10). Enfeksiyonlar, dehidratasyon, aneminin bazı türleri (orak hücreli anemi, şiddetli demir eksikliği anemisi), konjenital kalp hastalıkları, nefrotik sendrom, sistemik lupus eritematozus ve kanser tromboz risk faktörleri içinde bulunur. Altta yatabilecek bu sistemik etkenlere ilave olarak kafa ve/veya boyun travmaları, merkezi sinir sistemi tümörleri ve kafa içi cerrahi sonrası meydana gelen venöz staz da tromboz oluşumunda rol oynayabilir (11). Çocukluk döneminde trombozu olan olgularda erişkinlere kıyasla kalıtsal protrombotik risk faktörleri daha yüksek oranda tespit edilmekte ve bu oran çalışmalarda %24-64 olarak raporlanmaktadır (4, 6, 7, 12). Bundan dolayı çocukluk döneminde saptanan tromboz vakalarında protrombotik kalıtsal faktörleri de göz önünde tutulmalıdır.

Trombozun tanısında klinik şüphe varlığında laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Laboratuvar tetkikleri değerlendirilirken postnatal yaş ve gebelik haftası gibi değişkenlere göre hazırlanan tabloların kullanılması gerekir. En sık kullanılan tetkikler arasında koagülasyon parametreleri, fibrinolitik ve

antifibrinolitik sistemi monitörize eden değerler bulunmaktadır. Görüntüleme yöntemleri ise trombozun lokalizasyonuna göre seçilebilir. Derin ven trombozlarında en sık kullanılan görüntüleme yöntemi Doppler Ultrasonografi iken, intrakranial trombozları tespit etmede magnetik rezonans görüntüleme (MRG), MR anjiyografi veya venografi tercih edilebilmektedir.

Çocukluk çağı trombozlarının tedavisindeki verilerin yetersizliği tromboemboli tedavisinin deneyimli merkezlerde ve yakın takiple yapılması gerektiğinin önemini vurgulamaktadır. Destek tedavinin yanında antitrombotik tedaviler (standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, oral antikoagülan tedavi, antitrombosit ilaçlar) uygulanabilir. Bunun yanında trombolitik tedaviler (doku plazminojen aktivatörü, ürokinaz, streptokinaz) ve trombektomi de hastanın kliniğine göre seçilebilecek tedaviler arasındadır.

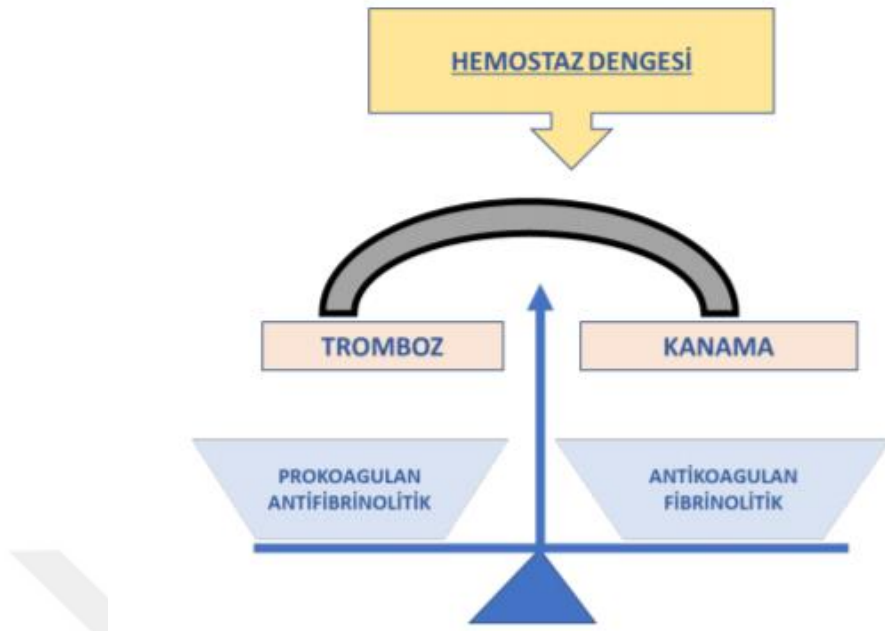
Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı'nda tromboz sebebiyle tedavi gören ve takibi yapılan hastaların etiyolojik etkenlerinin, tedavi yöntemlerinin ve tekrarlama oranlarının taranması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

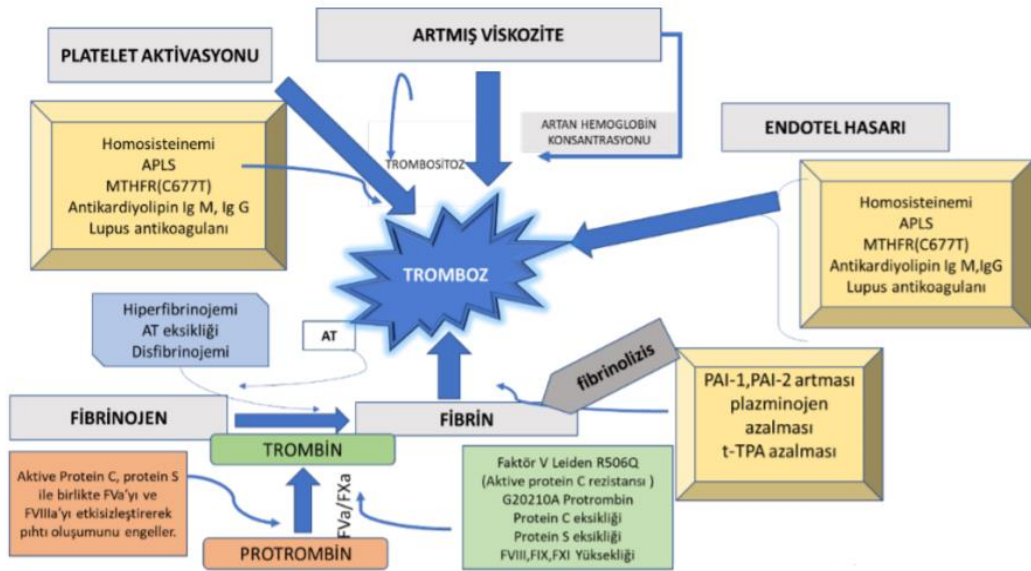
Hemostaz, vasküler duvar yapısının bütünlüğünde bozulma bulunan yerlerde kanın pıhtılaşmasını gerçekleştiren, bununla beraber oluşan pıhtının büyüklüğünü yalnızca yaralanma alanıyla kısıtlayan bir sistemdir (13). Dinamik bir süreç olan hemostaz kan akımının devam etmesine imkan verirken aynı zamanda da damar duvarı bütünlüğünde bozulma sonrası kanamayı engellemek için kan pıhtısı meydana gelmesine olanak sağlar. Birbiriyle bağlantılı bu faktörler; vasküler duvar yapısı, plateletler, koagülasyonda rol alan faktörler, koagülasyon inhibitörleri ve fibrinoliziste görevli sistemlerdir. Normal koşullarda kan elemanları damar duvarına temas etmeden dolaşım sisteminde hareket ederler. Damar duvarında hasar meydana gelirse hemostaz mekanizmaları çalışmaya başlar ve olması gereken kadar trombüs oluşturularak vasküler duvar bütünlüğü yeniden sağlanır. Bu işleyişteki sistemlerden herhangi birindeki bir bozulma trombüs veya kanamaya neden olabilir (14).

2.1. Tromboz tanımı ve etiyopatogenez

Eski Yunan dilinde thrombos ‘pıhtı’, philein de ‘sevmek’ manasına gelir. Trombofili ‘tromboza eğilim’ anlamına gelmektedir. İlk defa Alman patolog Rudolf Virchow’un 1856 yılında tanımladığı tromboz oluşumunda rol alan triad; kan akımında yavaşlama (staz), damar duvarının hasar görmesi (endotel lezyonu) ve kandaki koagülasyonun artışından meydana gelmektedir. Şu anda da bu triadın geçerliliği sürmektedir. Geçmişte ve günümüzde yararlanılan Virchow triadı Şekil 2.1. ve 2.2.’de açıklanmıştır (Şekil 2.1-2.2)(15).



Şekil 2.1. Geçmişte kullanılan Virchow triadı (15)



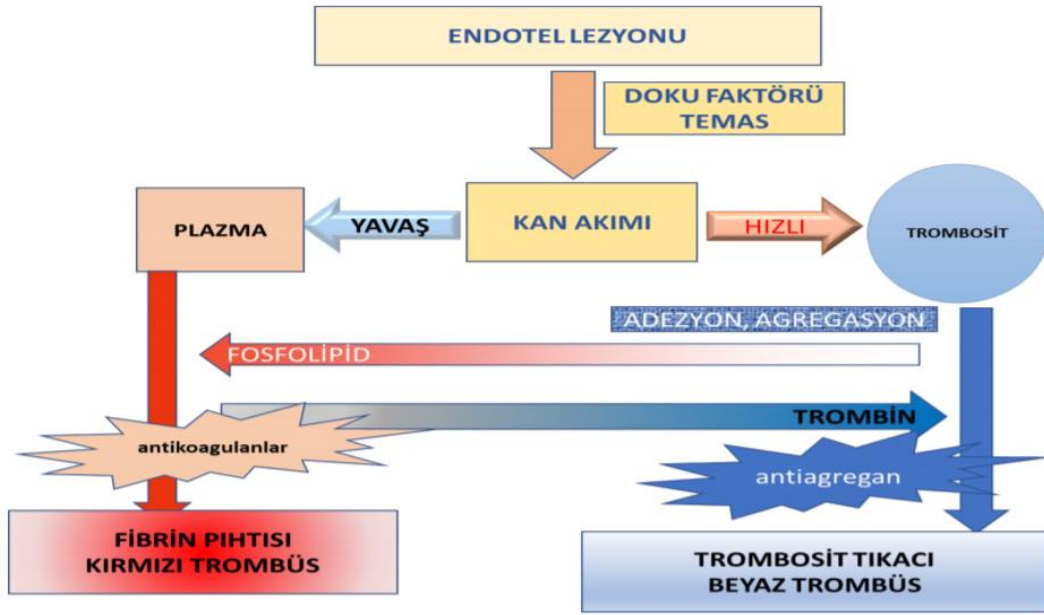
Şekil 2.2. Günümüzde kullanılan Virchow triadı (15)

Arteriyel ve venöz trombozların meydana gelmesinde rol oynayan etkenler arasında bir takım farklılıklar bulunmaktadır. Venöz trombozlarda venöz sistemdeki staz

ve hiperkoagülabilité temel etken olarak göze çarparken, arteriyel sistemdeki trombozlarda damar duvarı hasarı ve dolaşım sisteminde oluşan pıhtının kopup damar tıkanmasına yol açması gibi mekanizmalar rol oynamaktadır (Şekil 2.3)(2, 16). Trombozun nasıl bir yolla ve nerede meydana geldiğini net bir şekilde anlayabilmek önemli bir husustur. Çünkü tedavi etiyolojiye göre düzenlenecektir. Arterlerde meydana gelen trombozlarda ilk aşamada antiagreganlar kullanılırken, venöz trombozun tedavisinde antikoagülan ilaçlar, vaskülitte sekonder trombozların tedavisinde ise immün sistemi baskılayıcı ajanlarla birlikte antikoagülanlar etkin bir şekilde kullanılmaktadır (17).

Çocukluk döneminde tromboz erişkinlere kıyasla daha az görülür. Bunun nedenleri arasında çocuklarda damar endotel dayanıklılığının fazla olması, trombin yenilenme kabiliyetinin düşük ve alfa-2-makroglobulin seviyelerinin yüksek olması sayılabilir (18, 19).

Çocukluk döneminde trombozun yoğun olarak görüldüğü iki dönem yenidoğan dönemi ve adölesan dönemdir. Yenidoğan döneminde hematokrit seviyesindeki yükseklikler ve hemostatik düzendeki değişkenliklerin tromboz riskinde artışa neden olduğu tahmin edilirken, adölesanlardaki artışın ise muhtemel nedenleri hormonal dengeler, oral kontraseptif (OKS) kullanımı, obezite ve tütün ürünleri kullanımı olarak ifade edilmektedir (1, 19).



Şekil 2.3. Arteriyel ve venöz tromboz gelişiminde rol oynayan faktörler (2, 16)

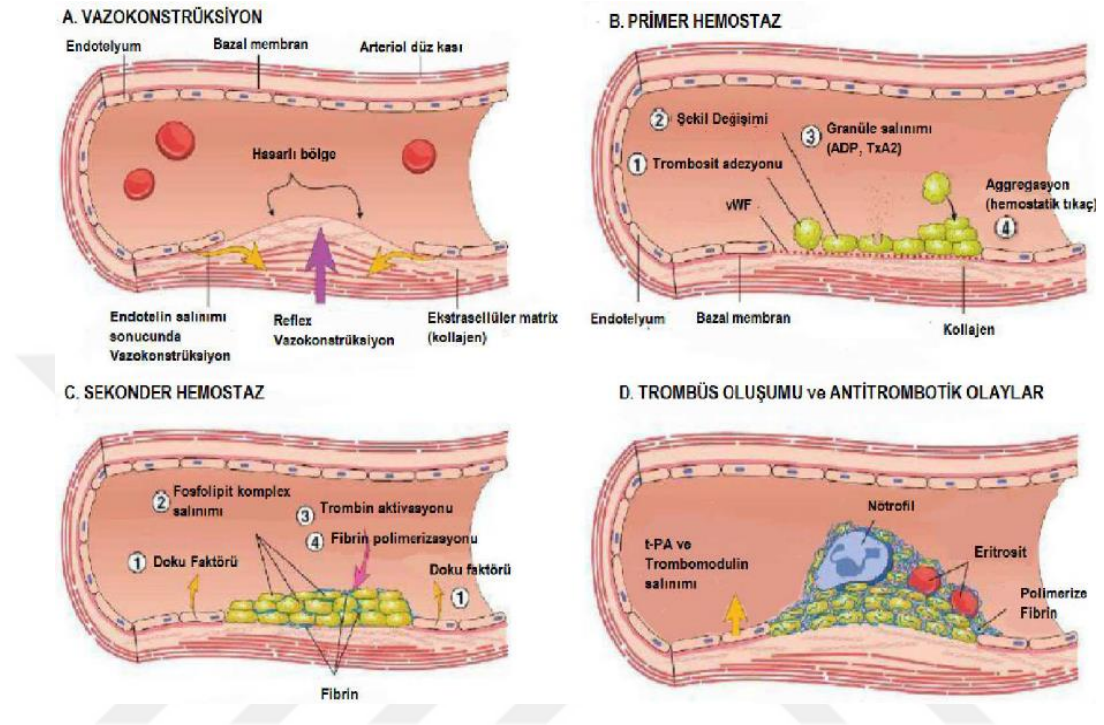
2.2. Tromboz Fizyolojisi

Damar endotelinde hasar meydana geldiğinde kanamayı kontrol altında tutabilmek için devreye giren sistemler şu biçimde işleyiş gösterir;

- Vazokonstriksiyon
- Primer hemostaz
- Sekonder hemostaz
- Fibrin oluşumu

Damar endotelinin bütünlüğünün bozulması neticesinde vücudun bu travmaya verdiği ilk cevap vazokonstriksiyondur. Tromboksan A₂ (TxA₂), nitrik oksit ve doku faktörü üretimi gerçekleştirilir. TxA₂ damar duvarında vazokonstriksiyona yol açar. Endotelin zarar görmesinden dolayı ortaya çıkan subendotelyal dokudan salgılanmış olan doku faktörü, faktör VII (FVII) ile kompleks oluşturarak pıhtılaşmayı başlatır. Bununla birlikte subendotelyal doku trombositlerin tutunmasına olanak sağlar. Trombositlerin subendotelyal dokuya tutunmasıyla trombositlerin bir araya toplanması (agregasyon) başlar. Subendotelyal dokuda mevcut olan kollajen tip IV, tip V ve mikrofibriller ile plateletlerin belli bir bölgede toplanması uyarılır. Agregasyon esnasında trombositlerden salgılanan adenosin difosfat (ADP), prostaglandin G₂ (PgG₂) ve tromboksan A₂ benzeri

ajanlar trombosit toplanmasını uyarır. Trombosit agregasyonunu uyarın diğeri bir faktör de pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile ortaya çıkan trombindir ve bu da trombositleri uyarır (Şekil 2.4)(20).



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

Şekil 2.4. Trombüs oluşumu ve antitrombotik olaylar (21)

Sekonder hemostazda pıhtılaşma mekanizmasının aktifleştirilmesi intrinsek ve ekstrinsek yol ile sağlanır. Fakat bu iki yolun birbirinden ayrımını in vivo olarak göstermek olanaksızdır. Bunun nedeni Faktör III (FIII) olarak da bilinen doku faktörü ve aktive Faktör VIIa (F VIIa) kompleksinin faktör IX (FIX) ve faktör X'un (FX) kuvvetli bir uyarıcısı olmasıdır. Aktif FX da (FXa) intrinsek ve ekstrinsek yolun kesişim merkezidir (22).

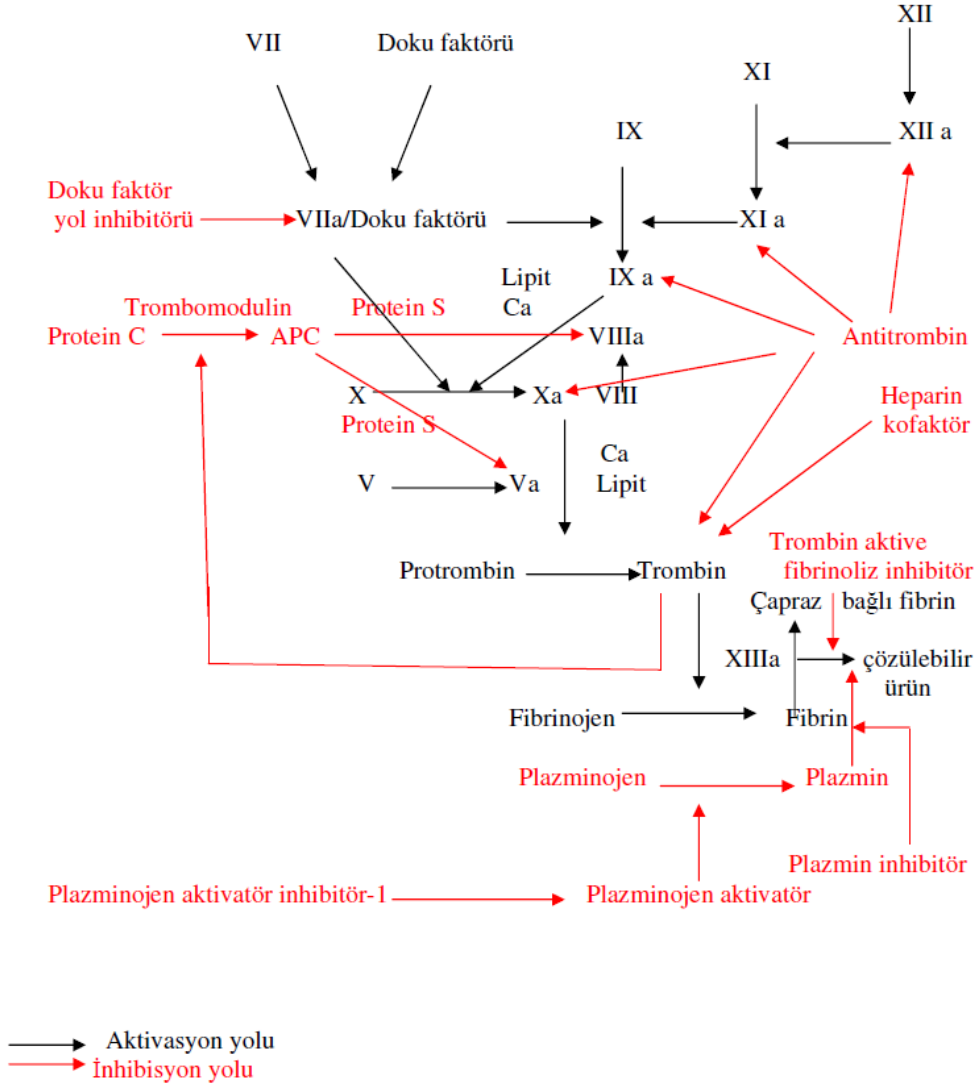
Ekstrinsek yolun travmaya yanıt olarak aktifleşmesi neticesinde oluşan doku faktörü direkt FVII'yi uyarır. Aktive FVII (FVIIa) kalsiyum ve fosfolipid ile birlikte FX'ı, FXa'ya dönüştürür. FVIIa, doku faktörü ile beraber FIX'u da aktifleştirir. İntrinsek yolun aktifleşmesini sağlayan ise Hageman faktör olarak da bilinen faktör XII'nin (FXII) hasar görmüş damar yüzeyi veya negatif yüklü yüzey sayesinde uyarılmasıdır. Aktive Faktör XII (FXIIa), Faktör XI (FXI)'i aktif formu olan Aktive Faktör XI (FXIa)'e ve

prekallikreinin aktif formu olan kallikreine dönüşümünü gerçekleştirir. Kallikrein yüksek molekül ağırlıklı kininojeni (YMAK) parçalara ayırarak bradikinin oluşmasını sağlar. Aktive Faktör XI (FXIa) de YMAK ile beraber FIX'un aktifleşmesini sağlar. Aktive Faktör IX (FIXa), Faktör VIII (FVIII) ile birlikte FX'u FXa'ya dönüştürür. FXa Aktive Faktör V (FVa) ile beraber, kalsiyum ve fosfolipitle birlikte protrombinin trombine dönüştürülmesini sağlar. Trombin de trombositlerin aktifleşmesinde, fibrinojenin fibrine dönüştürülmesinde, Faktör V (FV) ve Faktör VIII (FVIII)'in aktifleştirilmesini sağlamada rol oynar. FIXa ve FXa'nın etkilerinin artışı kofaktörleri olan FVa ve FVIIIa görev alır. Bu sayede vasküler hasar oluşması durumunda koagülasyon tepkimelerini hızlandırarak trombin oluşumunu artırır ve koagülasyonun oluşmasına sebep olur (23). Trombin ve fibrinojenle beraber Faktör XIII (FXIII) de aktifleşir. Aktive FXIII (FXIIIa), trombin etkisi ile oluşan fibrin monomerlerini birbirine köprüler oluşturarak bağlar ve fibrini stabilize eden stabilizan faktör olarak bilinir (24).

Kanın akışkanlığının sürdürülebilmesi ve dolaşımı sağlayabilmek için vücudumuzda doğal inhibitörler olarak bilinen antitrombotik proteinler de mevcuttur. Tromboza karşı doğal inhibitörlerin başında damar endotel hücre tabakası gelir. Endotel hücreleri heparin benzeri glikozaminoglikanlar üretirler. Sentezlenen bu glikozaminoglikanlar antitrombin III (AT III)'ü bağlayarak trombin, FX gibi koagülasyonda rol alan proteinleri inhibe eder. Bununla beraber endotel hücrelerinde trombomodulin, protein S (PS) ve protein C (PC) üretimi gerçekleşir. Trombomodulin protein C'nin uyarılmasını sağlar. Aktifleşmesi için Protein S'ye ihtiyaç duyan Protein C, FVa ve FVIIIa'yı aktif formdan inaktif forma dönüştürür. İnaktif FVa aslında pıhtılaşmayı durduran antikoagülan olarak işlev görür. Doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI), FVIIa ve doku faktörü aracılığıyla FX uyarılmasını kısıtlar ve doku faktörü ve FVIIa'nın aktivasyon yerinin FIX'a kaydırılmasını sağlar (Şekil 2.5)(25).

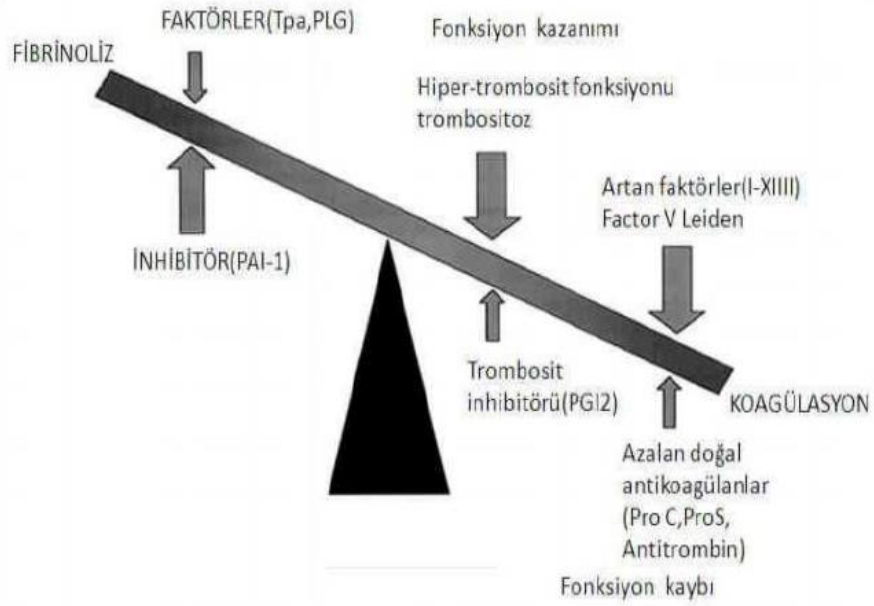
Stabil bir fibrin-trombosit tıkaçı oluşumu tamamlandıktan sonra fibrinolitik sistem pıhtının büyümesini kısıtlar ve vasküler bütünlüğü yeniden oluşturmak amacıyla pıhtıyı parçalara ayırır (fibrinolizis). Plazminojenden ürokinaz benzeri ya da doku tipi plazminojen aktivatörü ile sentezlenen plazmin, fibrinden oluşan pıhtıyı parçalamakta görev alır. Fibrin içeren pıhtının ayrışması boyunca fibrin parçalanma ürünleri meydana gelir. Fibrinolitik sistem düzenlenmesinde plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI) ve alfa-2 antiplazmin beraberinde trombin tarafından aktive edilen fibrinoliz inhibitörleri (TAFI) rol alır. Karaciğer, hemostatik sistemin hemostazını devam ettirmek hedefiyle

uyarılmış pıhtılaşma faktörü komplekslerinin uzaklaştırıldığı ve antikoagülan proteinler üretildiği yerdir (13).



Şekil 2.5. Hemostaz (26)

Hemostaz sistemi damar içindeki kanın akışkanlığının sürdürülmesini sağlar ve hemostatik sistemde 2 ayrı kutup denge içinde varlığını sürdürür. Bu kutupların bir tarafında pıhtılaştırıcı (prokoagülan) ve fibrinolizi önleyici (antifibrinolitik) faktörler, diğer tarafında ise pıhtılaşmayı önleyici (antikoagülan) ve fibrini eriten (profibrinolitik) faktörler mevcuttur. Prokoagülan ve/veya antifibrinolitik uyarım artış gösterdiğinde ya da antikoagülan ve/veya profibrinolitik güçler yeterli miktarda çalışmadığında denge tromboza eğilim yönüne kayar (Şekil 2.6)(27).



Şekil 2.6. Hemostaz dengesi (16)

2.3. Epidemiyoloji

Ülkemizde Hacettepe Çocuk Hastanesi'nde Gürgey ve ark. tarafından gerçekleştirilen araştırmada, hastaneye başvuran çocuklarda tromboz görülme oranı 78/100.000 olarak bulunmuştur (28). Yapılan araştırmalarda tromboz rastlanan çocuklarda trombozun yenileme ihtimali %7-18,5 iken tromboz nedeniyle ölüm oranı %2,2 rapor edilmiştir (29, 30). Andrew ve arkadaşlarının 1994 yılında Kanada'da yapmış olduğu çalışmada çocuklarda derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) insidansı 10.000 hastane başvurusunda 5,3 ve Kanada'da yaşayan çocuk nüfusu dikkate alındığında 0,07/10.000 olarak açıklanmıştır (31). Yine Andrew ve ark. 2000 yılında yapmış oldukları araştırmada çocukluk dönemi tromboz görülme oranının yenidoğan bebeklerde her 100.000 hastane başvurusunda 240, daha büyük çocuklarda ise 53/100.000 olarak açıklamışlardır (32). 2006-2008 yıllarında Alabama'daki raporlarda tromboz yaygınlığı 10.000 hastane başvurusunda 21,9 olarak belirtilmekte, pediyatrik sağlık bilgilendirme sistemi (PHIS) venöz tromboemboli (VTE) yaygınlığını yaklaşık olarak 10.000 taburcudada 58,1 olduğunu açıklamaktadır. Bundan hareketle son yıllardaki veriler ışığında venöz tromboemboli insidansının tahmini 10 kat artış gösterdiği sonucuna ulaşabiliriz (33). Çocukluk döneminde arteriyel tromboembolizm (ATE) görülme sıklığı VTE'ye kıyasla daha az olmakla beraber yıllık inme insidansı 100.000'de 2,8'dir (yenidoğanlarda 100.000 canlı doğumda 25-35) (18). Serebrosinovenöz tromboz (SSVT)

yenidoğanlarda yaygın olarak görülmekte iken sonraki yıllarda üçüncü basamak hastanelerde 5-8/100.000 oranında izlenebilmektedir (21).

2.4. Risk Faktörleri

Tromboembolizmlili erişkin hastaların yaklaşık yarısında tromboza zemin hazırlayıcı herhangi bir risk faktörü tespit edilemezken çocuk hastaların %70-90'ında en az bir risk faktörü mevcuttur (34). Kalp hastalıkları, kanser, santral venöz kateter bulunması, hastanede 4 günden fazla süre yatış ve yoğun bakım ihtiyacı VTE riskini yükselten temel sebepler içinde bulunmaktadır. Bir yaş altındaki çocuklarda düşük doğum ağırlıklı doğmak, ergenlerde ise 34. gestasyonel haftadan önce doğmuş olmak VTE riskini arttırmaktadır (35). Çocukluk çağında yaygın olarak görülen edinilmiş ve genetik protrombotik risk faktörleri Tablo 2.1'de açıklanmıştır (36, 37).

Tablo 2.1. Çocukluk çağında sık görülen edinilmiş ve genetik protrombotik risk faktörleri (36, 38)

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

ADAMTS13: Von Willebrand faktör ayırma proteazı, APC: Aktive protein C, DİK: Yaygın damar içi pıhtılaşma, ET: Esansiyel trombositemi, HÜS: Hemolitik üremik sendrom, KML: Kronik myelositer lösemi, MTHFR: Metilentetrahidrofolat Redüktaz PNH: Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri TAFI: Trombinle aktive olan fibrinoliz inhibitörü, t-PA: Doku plazminojen aktivatörü SLE: Sistemik lupus eritematozus TTP: Trombotik trombositopenik purpura, vWF Ag: Von Willebrand faktör antijeni

2.5. Klinik Bulgular

Tromboemboliler tutulan damarın türüne, büyüklüğüne, lokalizasyonuna göre bulgu verirler. Arteriyel trombozlar periferik ekstremitelerde görüldüğünde solukluk, ekstremitelerde soğukluk ve dolaşım ileri derecede bozulduğunda nekroz gibi bulgularla; venöz trombozlar ise ekstremitelerde venlerinde oluştuğunda ağrı, ödem, hareket kısıtlılığı gibi yakınmalarla başvurur. Bunun yanında arteriyel ve venöz trombozların yerleşim yerine göre verdikleri semptomlar aşağıda detaylı açıklanmıştır.

2.5.1. Arteriyel Tromboz

Çocukluk döneminde meydana gelen arteriyel trombozlar genellikle kateter ile bağlantılıdır (37). Etiyolojide kalıtsal trombofili sebepleri nadirdir, lipoprotein(a) ve hiperhomosisteineminin arteriyel tromboz oluşumu riskinde artışa neden olduğu saptanmıştır. Endotel hasarı ve trombositlerin hiperaktivasyonu da arteriyel tromboz nedenleri içinde yer almaktadır.

Arteriyel tromboz nedenlerini aşağıdaki gibi sıralamak mümkündür;

- Hematolojik bozukluklar (myeloproliferatif hastalık, orak hücreli anemi)
- Biyokimyasal bozukluklar (hiperhomosisteinemi, lipoprotein(a) artışı, PAI-1 polimorfizmi, hiperlipidemi vs.)
- İmmünolojik veya inflamatuvar hastalıklar (vaskülitler, antifosfolipit antikor sendromu vs.)
- Ateroskleroz, diyabet, hipertansiyon (38).

Tanı koymak için Doppler ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) anjiyografiden yararlanılmaktadır (39).

Miyokard İnfarktü

Çocuklarda ender olarak rastlanılır. Göğüs ağrısı, sol kolda kuvvetsizlik, ağırlık hissi, kalp ritminde bozulma, nefes darlığı, beslenmede zorlanmayla kendini gösterir (36).

İnme

İnme, beyin arter ve venlerinde aniden oluşan tıkanıklıklar ve yırtılma neticesinde lokalize beyin hasarı ve nörolojik bozulmaların izlendiği klinik tablodur. Damarlardaki

tıkanma sonucu oluşan inmeler arteriyel iskemik inme (Aİİ), 'stroke' veya serebrosinovenöz tromboz (SSVT) şeklinde meydana gelebilir. Damarlardaki yırtılma sonucu oluşan inmeler ise hemorajik inme olarak tanımlanır (40). İnmeye çocuklarda ender rastlanır ve morbiditesi yüksektir (41, 42). Çocuklarda görülen inmelerin %45'ini hemorajik inmeler oluştururken, %55'ini iskemik inmeler oluşturur (36). Çocuklarda inme gelişiminin altında yatan en temel risk etkenleri; kalp sorunları, koagülasyon mekanizmasındaki bozukluklar, orak hücreli anemi, enfeksiyonlar, moyamoya hastalığı, arteriyel yırtılmalar, homosistinüri, Fabry hastalığı, sülfat oksidaz eksikliği, organik asidozlar ve MELAS (mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz, stroke benzeri ataklar) sendromu benzeri mitokondriyal hastalıklar veya metabolik hastalıklar şeklinde sıralanabilir (43). Çocukluk dönemindeki arteriyel inmeler yenidoğan ve çocukluk dönemi olarak iki temel grupta değerlendirilebilir. Yenidoğanlarda oluşan arteriyel inmeler; prenatal, perinatal ve postnatal dönemde gerçekleşebilir. Prenatal dönemde oluşan arteriyel inmelerde en yaygın klinik durum olarak ellerde hemiparezinin izlendiği ve daha yaygın olarak sol serebral arterin etkilendiği inmelerdir. Perinatal dönemde oluşan iskemik inmelerde yenidoğanlarda en yaygın olarak tespit edilen bulgu fokal nöbetlerdir. Arteriyel tromboembolik olgularda etkilenen bölgeye göre oluşan nörolojik semptomlar tespit edilir (38).

2.5.2. Venöz Trombozlar

Periferik / Derin Ven Trombozu

Venöz tromboz en çok kan akışının yerçekimine zıt bir şekilde ilerlemek durumunda kaldığı ve stazın kolayca meydana geldiği alt ekstremit ve pelvis derin venlerinde izlenmektedir. Bundan dolayı venöz tromboz ile DVT birbirinin yerine sıkça kullanılır. Fakat ender de rastlansa; DVT üst ekstremit venleri, alt ve üst ekstremit yüzeyel venleri, serebral venler, retina venleri ve abdominal venlerde (mezenter, portal, hepatik, renal venler gibi) de izlenebilir (44, 45).

DVT'nin en kritik ve korkulan komplikasyonu pulmoner embolidir. Çoğunlukla DVT ve pulmoner emboli venöz tromboembolizm (VTE) başlığı içinde tek bir hastalığın çeşitli yerleşim bölgelerine göre tanımlanması olarak kabul görülür. Virchow triadı etiyopatogeneizde esas olarak VTE için geçerlidir (38).

Klinik, etkilenen bölgeye göre değişim göstermekle beraber tromboz oluşan ekstremitde ağrı, duyarlılık ve şişlik izlenir. Üst ekstremitde ciltte renk değişimi, vena

kava superior sendromu, şilotoraks ve şiloperikardiyuma sebep olabilir (38). Alt ekstremitelerde ise çoğunlukla; karın, kasık bölgesinde ya da bacakta ağrı, bacak ya da karında şişlik, alt ekstremitelerde renk değişimi izlenir (44).

Yenidoğan dönemindeki trombozda tek bulgu olarak karşımıza trombositopeni çıkabilir. Homozigot PC ve PS eksikliği bulunan hastalarda neonatal purpura fulminans saptanabilir (36).

Pulmoner Emboli

Nefes darlığı, ani gelişen göğüs ağrısı, kalp hızında artış, öksürük, kan tükürme, siyanoz gibi oksijensizlik semptomları, sağ kalp yetmezliği varlığında hepatomegali ve periferik ödem beraberinde görülebilir. Kritik ve mortalitesi oldukça yüksek bir sağlık problemidir (46). Çeşitli hastalıklar benzer semptomlara neden olabileceğinden pulmoner emboliden şüphe etmek ve gerekli testleri biran önce istemek hayat kurtarıcı olabilir. Yenidoğan döneminde oluşan tromboembolik durumlar ve pulmoner emboli genellikle parenteral beslenme ve uygulanan kateterlerden kaynaklanır. Bununla birlikte antitrombin, PC ve PS'in doğuştan eksiklikleri yenidoğan döneminde tromboza yatkınlık nedenleri arasındadır. Stein ve arkadaşlarının 2004'de gerçekleştirdiği bir araştırmada 1979-2001 yılları içinde elde edilen veriler incelenmiş ve yılda 100.000 çocukta 0,9 pulmoner emboli, 4,2 DVT, 4,9 VTE'li olgu tespit edilmiştir (47).

Serebral Sinovenöz Tromboz

Klinikte serebral tromboz hastalarında semptomlar spesifik olmadığı için bu hastalar gözden kaçabilir. En sık hastaneye başvuru sebebi kafa içi basınç artışından (KİBAS) kaynaklanan baş ağrısıdır. Nöbet, bilinç bozukluğu, ensefalopati, fokal nörolojik belirtiler (kranial sinir tutulumları, hemiparezi, duyu kaybı) de izlenebilir (48).

Sinovenöz tromboz (SVT) yenidoğan döneminde genellikle letarji ve konvülsiyon ile kendini gösterir (49). Süt çocukluğu döneminde ise, geniş bir bölgeyi kapsayan sinovenöz trombozlarda, nörolojik belirtilere ek olarak, skalp venlerinin gözle görünür hale gelmesi, fontanel kabarıklığı, kranial sütürlerde ayrılma izlenebilir. Daha ileriki yaşlarda ise çoğunlukla baş ağrısı, papil ödem, bazen Nervus Abdusens tutulumunun beraberinde görüldüğü 'psödötümör serebri'den ayırmanın oldukça güç olduğu bir klinik durum meydana gelebilir. Psödötümör serebri tanısıyla araştırılan hastalarda yapılan anjiyografide %25'inde SSVT tespit edilmiştir (50). SSVT saptanan çocukların %18'inde

ise santral skotom ve çift görme gibi görme sorunları izlenmiştir (49). Fokal belirtiler ve hemiparezi olguların %35-%45’inde izlenmekle beraber venöz infarkt bölgesi ile yüksek oranda ilişkilidir (47). Yenidoğanların %71’inde, süt çocukları ve büyük çocukların %48’inde konvülziyon ile başvuru görülür (49).

Renal Ven Trombozu

Yan ağrısı, idrarda kan, proteinüri, trombosit düşüklüğü, üremi, idrar miktarında azalma (renal ven trombozu bilateral ise) bulguları tespit edilen olgularda renal ven trombozu düşünülmelidir. Yenidoğan ve süt çocuklarında renal ven trombozu gelişiminin altında yatan risk faktörleri hipoksik kalma, sıvı kaybı, şok, sepsis, konjenital hiperkoagülabilité ve maternal diyabet şeklinde sıralanabilir. Daha büyük çocuklarda ise bu duruma yol açabilecek temel sebepler nefrotik sendrom (NS), siyanotik kalp hastalıkları, genetik hiperkoagülabilité durumları, sepsis, böbrek nakli sonrası ve anjiyografik kontrast ajanlara maruz kalınmasıdır (13, 51).

Portal Ven Trombozu

Çocuklarda oluşan portal hipertansiyonun (PHT) altında yatan en sık sebep portal ven trombozu iken genellikle portal trombozun sebebi umbilikal kateterizasyondur (52). PHT’den dolayı oluşan gastroözefageyal varisler sebebiyle gastrointestinal kanamalar meydana gelebilir. Splenomegali ve buna ikincil oluşan trombositopeni ve anemi sonucunda peteşi, mukozal kanamalar ve solukluk izlenebilir (38).

Post-trombotik Sendrom

Tromboz gelişen alanda iyileşme esnasında; şişlik, trombozdan dolayı tıkanan damarların kan akışını sağlamak amacıyla kanallar oluşması, deride sertleşme, hiperpigmentasyon ve ülserasyonun izlendiği bir klinik tablodur (53).

2.6. Çocukluk Döneminde Tromboz Etiyolojisi

2.6.1. Herediter Risk Faktörleri

Tromboz, içinde birçok etkeni barındıran bir klinik bir durumdur. Çoğunlukla kalıtsal ve edinsel risk faktörlerinin birlikte etki etmesi ile meydana gelir. Kalıtsal risk faktörüne sahip bireyler hayatları boyunca sonradan kazanacakları bir uyaran ile tromboz oluşturma riskine sahiptirler (30). İlk trombotik atağın erken yaşta olması (<45 yaş), yineleyen damar tıkanıklıkları, ailede tromboz anamnezi, mezenter gibi atipik alanlarda

tromboz oluşması, erken veya ölü doğum hikayesinin varlığında protrombotik risk faktörü olarak kalıtsal bir etkeni bulma olasılığı fazladır (42). Kalıtsal trombofilinin en yaygın nedeni Faktör V Leiden ve Protrombin 20210A gen mutasyonları olup bu iki mutasyondan birinin hastalarda bulunma oranı %50-%60'dır. Kalan diğer olguların önemli bir kısmında protein C, protein S ve antitrombin defektleri bulunmakta iken, disfibrinojenemi de ender sebepler içinde yer almaktadır (38, 54, 55).

Faktör V Leiden ve Aktive Protein C Direnci

Faktör V Leiden tanımı faktör V geninin 1691. nükleotidinin tek bazındaki mutasyon sonucunda ortaya çıkan tek aminoasit değişimini açıklar (R506Q) (Şekil 2.7). Bu tek bazlık değişim neticesinde glutamik asid yerine arjinin oluşur ve aktif formdaki protein C'nin Faktör V'e bağlanmasını önler (56). İnkomplet otozomal dominant ve psödo homozigot aktive protein direnci türleri vardır. İnkomplet hastaların heterozigot taşıyıcılarında venöz tromboz riski bulunmaktadır. Homozigot kişilerde ise venöz tromboz riski heterozigot taşıyıcılara kıyasla daha fazla ve geçirdikleri trombotik ataklar daha şiddetli seyretmektedir (57).

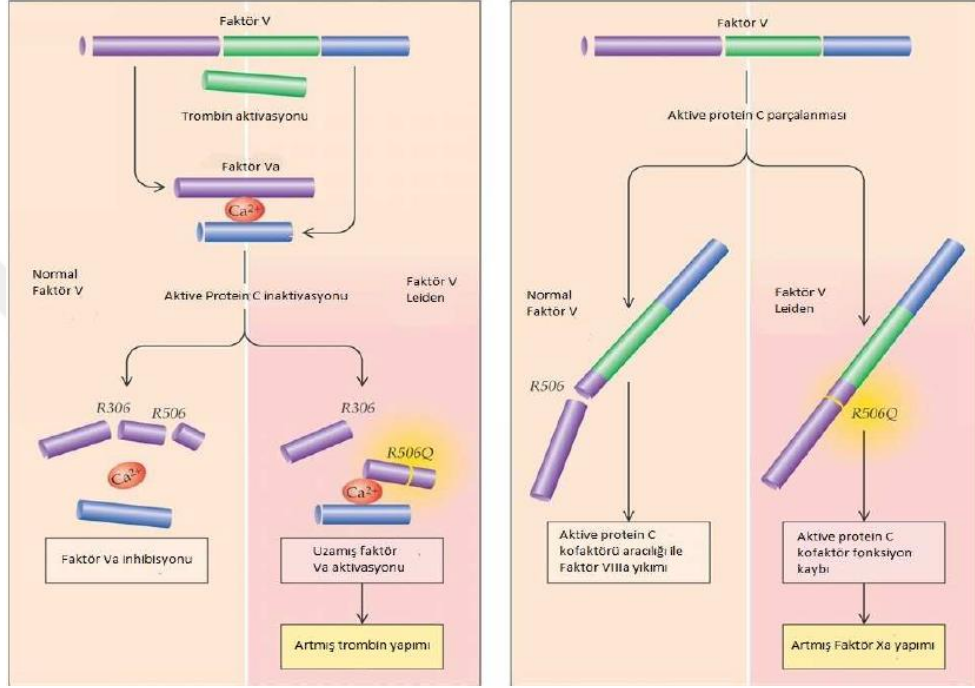
Aktive protein C direnci, Faktör V Leiden ve Faktör V null mutasyonun heterozigot birlikteliğidir. Daha şiddetli seyredebilen aktive protein C direnci fenotipini yapar. Aktive protein C direnci derecesi ile homozigot taşıyıcılardan ayrımı yapılamaz. Faktör V Leiden mutasyonu binde bir oranında Faktör V null mutasyonu ile birlikte olabilir (58).

Faktör V Leiden mutasyonunun en sık olarak izlendiği toplumlar Avrupalılar ve Beyaz Amerikalılardır (58-60). Dünya genelinde heterozigot kişilerin yaygınlığı %3-18,8 arasındadır (59-62). Homozigot kişilerin sıklığı 1/5000'dir (58). Ülkemizdeki heterozigot kişilerin sıklığı yenidoğan döneminde %10,9, diğer yaş grubunda ise %7,9 olarak tespit edilmiştir (63).

Faktör V Leiden taşıyıcısı olan kişilerde derin ve yüzeysel venlerde tromboz, pulmoner emboli, serebral ven trombozu, santral retinal ven tıkanıklığı, ovaryan damarlarda tromboz, hepatik ven trombozu izlenebilmektedir. Venöz trombozların en yaygın olarak görüldüğü yer üst extremitelerdir (58). Arteriyel trombozla alakalı veriler arteriyel tromboz gelişiminde etkili olmadığını ya da çok az etkili olduğunu göstermektedir (64).

Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu tromboz gelişme ihtimalini 7 kat artırırken, homozigot mutasyona sahip kişilerin riskini 80 kat artırır (65).

Aktive protein C (APC) direncinin %90-95 sebebi faktör V Leiden'dir. Bunun haricinde APC'ye karşı oluşan antikor, FVIII gen mutasyonu, fonksiyonel protein S eksikliği, diğer faktör V mutasyonları, hamilelik ve oral kontraseptif kullanımı da APC direnci sebepleri içinde yer alır (59).



Şekil 2.7. Faktör V Leiden mutasyonu (21)

Protrombin Gen G20210A Mutasyonu

Protrombin (faktör II) koagülasyon sistemi sonucu oluşan son üründür. Protrombin G20210A mutasyonu kromozom 11p11-q12 deki protrombin geninin 3' translyasyon olmayan yerinden nükleotid 20210' daki guaninden adenine dönüşmesiyle açıklanır (66). Bu mutasyon protrombinin plazmadaki seviyesini artırır ve tromboz oluşmasına neden olur(59-61).

Protrombin G20210A gen mutasyonu faktör V Leiden'den sonra ikinci en yaygın kalıtsal trombofili sebebidir. Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık görülür. Heterozigot kişilerin toplumdaki yaygınlığı %0-3 arasındadır. Homozigot kişilerin yaygınlığı 1/10.000 dir (67). Ülkemizde protrombin G20210A mutasyonu bulunan heterozigot kişilerin yaygınlığı %2,7 olarak tespit edilmiştir (68).

Protrombin G20210A mutasyonu bulunduranların derin ven trombozu, pulmoner emboli, yüzeysel ven trombozu, serebral ven trombozu, hepatik, portal, retinal ven trombozu, gibi venöz trombozlara yatkınlıkları bulunmaktadır (67). Bu mutasyon aynı zamanda bunlara ek olarak arteriyel tromboz, serebral inme ve miyokard infarktüsü meydana gelme ihtimalini de artırmaktadır (64, 69, 70).

Protein C eksikliği

Protein C, karaciğerde K vitamininin katkısıyla inaktif bir şekilde üretimi sağlanan glikoprotein yapıda bir plazma proteinidir. Aktif hale geçtiğinde faktör Va ve faktör VIIla'yı inaktifleştirerek trombin oluşumunu engeller (60-62).

Protein C eksikliği plazma protein C seviyesi ve antijen miktarı tespit edilerek belirlenir. Çocukluk evresinde protein C seviyesi düşük düzeyde saptanır; sağlıklı, vaktinde doğmuş infantlarda ortalama 40u/dL dir; 25 u/dL 'ye kadar normal düzeyde kabul edilmektedir Puberte döneminden sonra yükselmeye başlar; erişkin döneminde 60 u/dL 10 persentile denk gelmektedir. Hafif seviyede protein C eksikliği 20 u/dL üstünde fakat yaşa göre normal sınırların altında; orta seviyedeki protein C eksikliği 1-20 ünite arasında, ağır protein C eksikliği 1u/dL altındaki düzeyleri belirtir (71).

Protein C eksikliği kalıtsal ya da akkiz bir şekilde oluşmuş olabilir.

Tip I eksiklik- kantitatif eksiklik; antijen ve protein C seviyesinde düşüklük ile seyredir, semptom veren vakaların %85'ini içerir.

Tip II eksiklik-kalitativ eksiklik; düşük protein C aktivitesi ve normal antijen seviyeleri ile seyredir (59-61, 71).

Protein C eksikliğin her hangi bir ırk veya etnik kökene göre yaygınlığı değişmemektedir. Prevalansı genel popülasyonda %0,2-0,5 arasındadır (59-62, 71).

Kalıtsal protein C eksikliğin kalıtım biçimi otozomal resesiftir. Protein C geni içinde oluşan 160'dan fazla mutasyonun protein C eksikliğine yol açtığı düşünülmektedir. Homozigot mutasyonlar neonatal purpura fulminansı da içinde barındıran ağır tromboz atakları ile seyretmektedir. Birleşik heterozigot kişiler homozigotlara benzer fenotiptedirler. Tek heterozigot protein C eksikliği çok hafif seyretmekte hem de bazen birtakım olgularda belirti vermemektedir (59, 62, 63, 71).

Akkiz protein C eksikliği; üretim yetersizliği veya tüketimin çok fazla olmasından dolayı oluşmaktadır. Vitamin K antagonistleri, ağır karaciğer yetmezliği ve prematürite

komplasyonu olarak üretim düşebilir. DİK'te, şiddetli enfeksiyonlarda, akut venöz trombozda ve ender olarak da antifosfolipit antikor sendromunda tüketimin artış göstermesinden dolayı protein C düzeylerinde yetersizlik izlenebilir (71).

Protein C eksikliği bulunan kişilerde derin ven trombozu, pulmoner emboli, serebral sinovenöz tromboz, renal ven trombozu, mezenter ven trombozu, santral retinal ven tıkanıklığı izlenebilir (63, 71-73). Arteriyel trombozlarla alakalı veriler olgu sunumları ve sınırlı sayıda araştırmalardan ileriye gidememiştir (74).

Protein C eksikliği incelenirken laboratuvarında yapılan incelemelerin yinelenmesi ve otozomal dominant kalıtımın belirlenebilmesi için ailevi araştırmalar gerekmektedir (75).

Protein S eksikliği

Protein S, K vitamini ile bağlantılı bir şekilde karaciğerde üretimi gerçekleşen glikoprotein yapıda bir proteindir, Protein C'nin katalizörü olarak koagülasyonda görev alır. Dolaşımda tek başına veya C4b bağlayıcı proteine bağlı şekilde bulunmakta; yalnızca serbest haldeyken kofaktör aktivitesi bulunmaktadır (75).

Protein S eksikliği kalıtsal veya edinsel olabilmektedir. Genel toplumdaki yaygınlığı %0,03-0,1 arasındadır, Japon ve Çin ırkında hafif yüksektir (75).

Protein S eksikliğinin 3 tipi vardır;

- Tip I: Kantitatif eksiklik, plazma serbest ve total protein S düzeyi düşüktür.
- Tip-II: En az rastlanılan tiptir; kalitatif eksiklik vardır. Protein S'nin kofaktör olarak görevini yetersiz yaptığı ancak normal serbest ve total protein S seviyelerinin bulunduğu tiptir.
- Tip-III: Serbest Protein S seviyesinin düşük saptandığı, total protein S seviyesinin normal sınırlarda olduğu kantitatif protein S eksikliğidir (60, 63).

Heterozigot protein S eksikliğindeki klinik durum antitrombin ve protein C eksikliği ile benzer seyretmektedir. Derin venlerde tromboz, yüzeysel damar iltihabı veya pulmoner emboli izlenebilir.

Çoğunlukla total ya da serbest protein S seviyesinin 60-65 u/dL altında bulunması protein S eksikliği olarak kabul edilmektedir. Fakat belirti göstermeyen kişilerde ya da

aile bireylerinde benzer öykü alınmayan ilk defa VTE saptanan olgularda 33 u/dL'nin altı değerlerin dikkate alınması gerektiği ifade edilmektedir (75).

Antitrombin Eksikliği

Antitrombin, K vitamini ile bağlantısı bulunmayan bir doğal antikoagülan olup, trombin, faktör IXa ve faktör Xa gibi koagülasyon serin proteazlarının temel inhibitörüdür (75).

Antitrombin eksikliği antitrombin III (AT III) işlevsel etkinliğinin azalış göstermesi ile tanımlanmaktadır. Konjenital, akkiz, genetik, ya da kombine bir şekilde meydana gelebilir. 1 ml plazma başına 1 unite antitrombin %100 olarak ifade edilir. %80-120 arası normal sınır değerleri olarak değerlendirilir. Heterozigot herediter antitrombin eksikliği bulunan kişilerde kan antitrombin seviyesi %40-60 bandında seyretmektedir. Antitrombin seviyesi normal referans aralığında olmasına rağmen etkinliğinde azalma bulunabilir (59, 60, 63, 76).

Homozigot antitrombin eksikliği çok enderdir ve yaşamla bağdaşmaz (60, 63, 77).

Antitrombin eksikliğinin iki tipi bulunmaktadır;

- Tip I eksiklik- kantitatif antitrombin eksikliği; antitrombin plazma seviyesi %50 altında bulunmakta, düşük antijen ve etkinliği vardır.
- Tip II eksiklik-kalitativ antitrombin eksikliği; antitrombin plazma seviyesi normal değerlerdedir, fakat işlevsel etkinliği yetersizdir.
- Tip IIa- trombin bağlayan bölümde sorun vardır, düşük antitrombin etkinliği ve normal sınırlara yakın antitrombin antijen seviyesi gözlenmektedir.
- Tip IIb- heparin bağlayan bölümde sorun vardır, düşük antitrombin etkinliği ve normale yakın antitrombin seviyesi izlenmektedir
- Tip IIc- sorun reaktif halkadadır, düşük antitrombin etkinliği ve düşük antitrombin seviyesi bulunmaktadır (59, 60, 63, 77).

Antitrombin eksikliğinin etkisi cinsiyete göre farklılık göstermez, etnik ya da ırk ayrımı gözetmez. (77). Toplumdaki genel yaygınlığı %0,02-0,3 arasında bulunmaktadır (59, 60, 63, 77).

Sonradan edinilmiş antitrombin eksikliği sebepleri; kronik karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati, dissemine intravasküler koagülasyonla

birlikte seyreden sepsis, yanık, çoklu travma, hepatik venookluziv hastalık, trombotik mikroanjiyopati, geniş hematomlar, metastatik tümörler, ECMO (ekstrakorporal membran oksijenasyonu) ve kardiyopulmoner by-pass cerrahisi benzeri cerrahi prosedürlerdir.

Antitrombin eksikliğine yol açan ajanlar; ALL (Akut Lenfoblastik Lösemi) tedavisinde kullanılan L-asparajinaz, antikoagülan olarak kullanılan heparin, oral kontraseptiflerdir.

Hamilelik, kısa zaman önce geçirilen tromboz, gebeliğin yağlı karaciğeri, Crohn ve ülseratif kolit alevlenmeleri, beslenme bozukluğu da antitrombin eksikliğine sebebiyet verebilir (77, 78).

Antitrombin eksikliğinde en yaygın olarak trombozun tespit edildiği alanlar alt ekstremitte derin venleri, iliofemoral venler ve mezenterik venlerdir (79). Daha az olarak vena kava ve renal, retinal, serebral veya hepatik venlerde tutulum izlenmektedir (80). Arteriyel sistemde ender olarak görülmektedir (81).

Diğer Herediter Risk Faktörleri

Faktör VIII seviyelerindeki artma, disfibrinojenemiler, VWF Ag (Von Willebrand Faktör Antijen) düzeyinde artma, ADAMTS13 mutasyonu, Lipoprotein(a) düzeyindeki artış, faktör XI, faktör IX seviyelerindeki artış; faktör XII eksikliği diğer herediter risk etmenleridir (36, 63).

Hiperhomosisteinemi plazma homosistein seviyesindeki yükselmedir. Doğuştan ya da edinsel bir şekilde oluşabilir. Plazma homosistein seviyesi normal değeri 10 mmol/l civarındır. Konjenital homosistinüride 400 mmol/l seviyelerine kadar çıkabilir. Orta düzeyde hiperhomosisteineminin koroner arter tıkanıklığı, felç, derin ven trombozu ile bağlantısı tespit edilmiştir (82).

Aynı zamanda PAI gen polimorfizminin de artmış plazminojen aktivatör inhibitör seviyeleriyle birlikte risk etkeni olduğuna ilişkin araştırmalar bulunmaktadır (83).

MTHFR gen polimorfizmi hiperhomosisteinemi ile birlikte bulunmadıkça herhangi bir risk oluşturmamaktadır (84). Ülke genelinde MTHFR C677T heterozigot kişilerin oranı %28,8-%42, homozigot kişilerin oranı ise %10,6, MTHFR A1298C heterozigot oranı ise %43,7 olarak saptanmıştır (85, 86). Serebral tromboz ve DVT riskinde ise yalnız başına MTHFR mutasyonları artışa neden olmamaktadır (84, 87).

2.6.2. Edinilmiş Risk Faktörleri

Santral Venöz Kateterler

Santral venöz kateterizasyon uygulaması genelde kanser hastaları olmak üzere birçok olguda uzun süreli damar içi tedavide tercih edilen bir uygulamadır. Tromboz santral venöz kateter kullanımı sonucu oluşan üzerinde durulması gereken bir komplikasyondur ve %5 oranında belirti göstermektedir (88, 89).

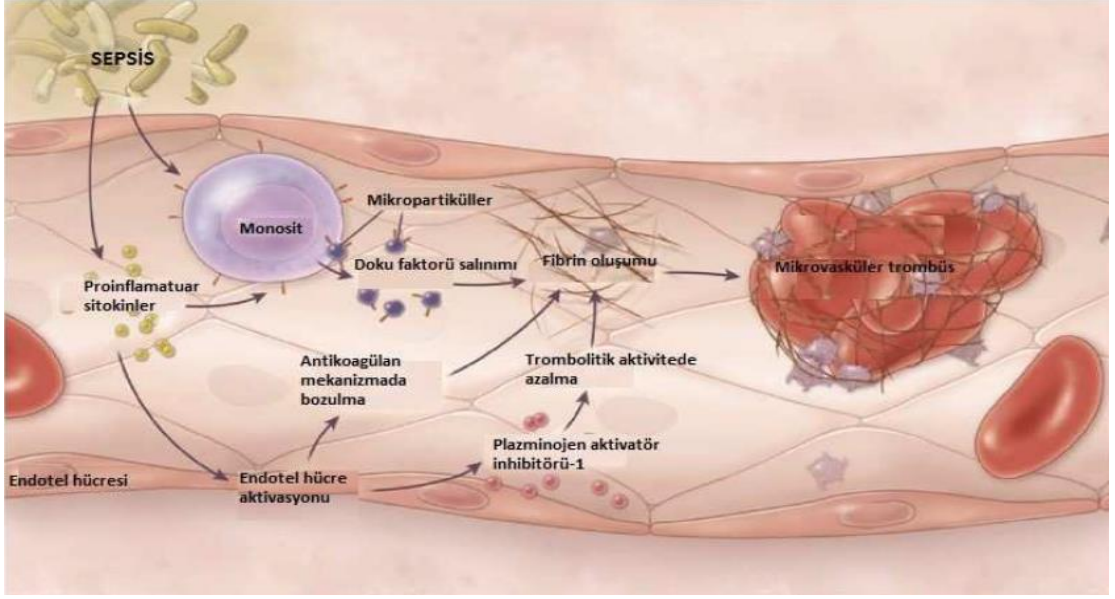
Kateter bağlantılı trombozun belirtileri extremitelerde ödem, ağrı, kızarıklık, solukluk ve morarmadır, fakat büyük trombozlarda dahi belirti göstermeyebilir. Belirtiler nefes darlığı, yüzde kızarıklık, boyun ağrısı ve ödem ile karakterize vena cava superior sendromuna kadar ilerleyen durumlara neden olabilir (90).

Üst extremitelerde oluşan trombozların %70-80'i ve tüm venöz tromboemboli olgularının %10'u santral venöz kateterlerle ilişkili bulunmuştur (91).

Sistemik Enfeksiyon

Şiddetli enfeksiyonlarda ve sepsiste çoğunlukla koagülasyon kaskadı aktifleşerek tromboza sebebiyet verir (Şekil 2.8). Sepsisle bağlantılı koagülasyon bozuklukları hafif seviyede trombositopeniden DİK'e kadar değişiklik gösteren, içinde farklı klinik koşulları barındıran geniş bir yelpazedir. Ağır DİK gelişen olgularda tromboembolik hastalık ya da mikrovasküler fibrin depozitlerinden dolayı çoklu organ yetmezlikleri gelişebilir. Trombofili bulunan olgularda hipotez olarak enfeksiyon ve sepsis tablosu ağırlaştıkça koagülopati şiddeti artmakta ve klinik daha ciddi bir hale gelmektedir(92).

Enfeksiyonun trombositleri aktifleştirdiği, doku faktörü sentezinde, fibrin rotasyonunda artışa neden olarak koagülasyon kaskadını uyardığı tahmin edilmektedir. Postoperatif hastalarda enfeksiyon ve tromboz bağlantısını irdeleyen bir araştırmada sepsisin operasyondan sonra arteriyel ve venöz tromboz oluşma ihtimalini üç kat artırdığı gösterilmiştir (93).

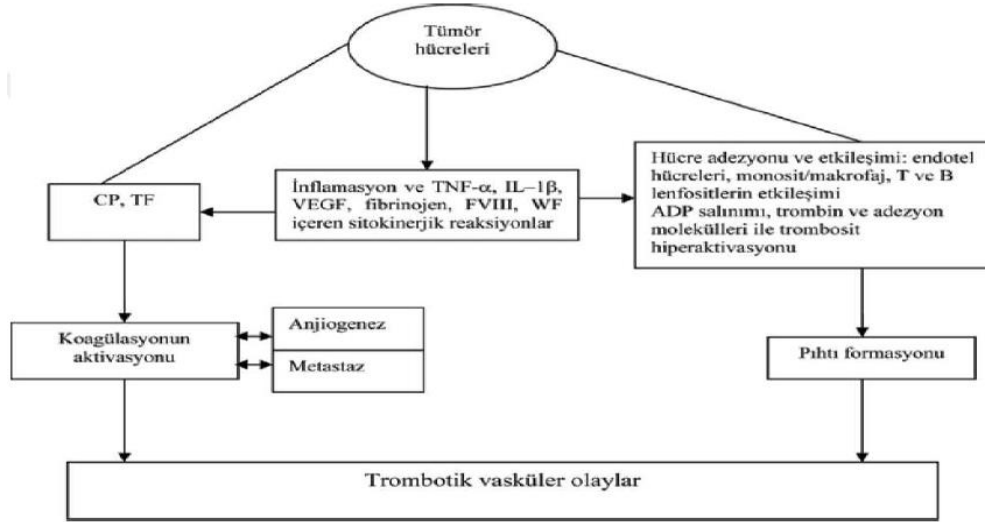


Şekil 2.8. Sepsiste yaygın damar içi pıhtılaşma patogenezi (94)

Kanser

Kanser hastalarında büyük çapta çok merkezli araştırmalar erişkinlerde yapılabilmiş iken pediatrik kanser popülasyonunda yapılan çalışmalar yetersizdir. Bununla birlikte yüksek riskli grupların saptanması, profilaksi ve trombotik komplikasyonların yönetimi ile alakalı kılavuzlar da bulunmamaktadır. Kansere yakalanan çocuklarda venöz tromboemboli insidansı %2,1 ila %16 arasında değişiklik göstermektedir, belirti göstermeyen olguların oranı ise %40 civarındadır. Bu olguların %30 kadarı santral venöz kateter ile bağlantılıdır. En yaygın saptanan VTE üst extremité ve alt extremité derin ven trombozlarıdır. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) ile bağlantılı trombozların yarısı santral sinir sisteminde oluşmaktadır (95-97).

Tromboz gelişme ihtimalinin artmasına neden olan etkenler kanser tipi, hasta yaşı, santral kateter bulunması, pulmoner ya da intratorasik hastalık ve kemoterapi tipidir (Şekil 2.9). ALL hastalarının %1-5,2'sinde, sarkomu bulunan hastaların %14'ünde, lenfoma hastalarının %4,1-12'sinde, akut miyeloblastik lösemi (AML) hastalarının %6'sında belirti veren tromboz izlenebilmektedir (98).



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

Şekil 2.9. Kanser hastalarında tromboz için tanımlanan risk faktörleri (99)

Anemi

Kronik hemolitik anemisi bulunan olgulardaki koagülasyon artışı zaman geçtikçe daha net olarak açıklanmaktadır. Orak hücreli anemi, beta talasemi, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, otoimmün hemolitik anemiler tromboz gelişme ihtimali olan hemolitik anemi türleridir. Hemolitik anemilerdeki trombotik komplikasyonların artışının nedenleri; trombin ve fibrin sentezinin artış göstermesi, doku faktör etkinliğinin artışı, trombosit etkinliğinin artışı, NO üretiminin düşmesi, protein C ve S düzeylerinin azalması ve endotel aktifleşmesidir (100, 101).

Hemolitik anemilerde venöz tromboemboli, pulmoner emboli ve felç izlenebilmektedir. Bu olgulardaki tromboembolik komplikasyonlar splenektomi yapıldıktan sonra artış gösterme eğilimindedir. Hemolitik anemilerde tromboembolik komplikasyonların önüne geçebilmek için profilaktik olarak antikoagülan kullanımı tartışmalıdır, yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır (102).

Demir eksikliği anemisi ile tromboz arasında da bağlantı bulunduğu düşünülmektedir. Demir eksikliği anemisinde görülen tromboz trombositozla açıklansa da; trombosit değerleri olması gereken aralıkta olan iki demir eksikliği anemisi olgusunda serebral sinovenöz tromboz izlenmiştir (103). Trombosit sayısındaki düşüş ile birlikte demir eksikliğin vücutumuzdaki antioksidan savunmada düşüşe ve trombositlerin

toplanmasında artışa sebep olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda demir eksikliğinin kan akışını azalttığı ve deformabilitenin azalması sebebi ile mikrositer eritrositlerin kan viskozitesinde artışa yol açtığı düşünülmektedir. Demir eksikliği ile birlikte santral retinal vende tıkanıklık, serebral sinovenöz tromboz, felç, derin ven trombozu izlenebilmektedir (104).

Konjenital Kalp Hastalığı

Konjenital kalp hastalığı olan hastalarda tromboz sıklığındaki artıştan sorumlu tutulan etkenler; hastalarda birlikte olan eritrositoz, hiperviskozite, endotel hasarı, trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin tüketilmesi, endotelial nitrik oksit ve prostasiklin salınımının azalış göstermesidir (105-108).

Sağdan sola veya soldan sağa şantın bulunmadığı konjenital kalp hastalıklarında trombüs genellikle; arteriyel sistemde inme olarak kendini gösterirken, venöz sistemde ise pulmoner emboli şeklinde izlenir. Şant bulunan veya akciğere ve sisteme gidecek kan akışının kalp içinde birbirine karıştığı hastalarda potansiyel yaşamı tehdit edebilecek trombozlar meydana gelebilir. Arteriyel trombüslerde ekstremité nekrozu ve inme meydana gelebilir. Bu hastalarda trombozun yol açabileceği en kötü tablo sistemik-pulmoner şantın total tıkanıklığıdır ve acil tedavi edilmesi gerekir (109).

Epidemiyolojik araştırmalara baktığımızda infant ve çocukların erişkinlere kıyasla daha az tromboz riski bulunmaktadır. Giglia ve arkadaşlarının çocuk hastalarda yaptıkları kardiyak operasyonlarla trombotik olay bağlantısını irdeleyen araştırmada tromboz insidansı kardiyak operasyonlarda %30 civarında bulunmuştur. Bu araştırma verilerine göre tromboz için ortalama görülme yaşı 2,5 ay civarındadır ve trombozun en yaygın izlendiği dönem operasyondan sonraki ilk 21 gündür. Tromboz oluşan hastaların %35 inde tek ventrikül ve %41,1'inde santral venöz kateter bulunmaktadır (110). Diğer bir araştırmanın sonuçlarına göre de kardiyak cerrahi müdahalelerden sonra tromboz oluşumu için risk etkenleri; 31 gün altı yaş, bazal oksijen saturasyonunun %85'in altında olması, daha önceden geçirilmiş tromboz öyküsü, kalp nakli, derin hipotermide dolaşımın durması, santral venöz kateter süresinin uzaması ve operasyon sonrası ECMO cihazına bağlanma öyküsü olmasıdır (111).

Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendromda tromboemboli %2-5 oranında izlenmektedir. Tromboembolinin oluşabileceği olası bölgeler derin venler, serebral sinovenöz alan, renal ven, arteriyel alan ve pulmoner embolidir (112).

Nefrotik sendromda pıhtılaşma faktör inhibitörlerinin idrardan kaybı (antitrombin gibi), prokoagülan etkenlerin seviyesinin artış göstermesi (fibrinojen gibi), trombosit sayısının artışı, platelet agregasyonunda artış, sıvı kaybı ve diüretik ilaç kullanımı tromboz meydana gelmesinden sorumlu tutulan olası etkenlerdir. Steroid dirençli nefrotik sendromda, steroid duyarlı nefrotik sendroma kıyasla trombus daha yaygın biçimde izlenmektedir. Tüm nefrotik sendrom hastalarının tromboz açısından incelenmesi tavsiye edilse de rutinde profilaktik antikoagülasyon kullanımı nefrotik sendromda önerilmeyen bir yaklaşımdır (113).

Antifosfolipit Antikor Sendromu

Antifosfolipit antikor sendromu, arteriyel ya da venöz trombozların aynı anda izlendiği, yineleyen abortuslar ve dirençli yüksek antifosfolipit antikorlarla giden sistemik otoimmün bir hastalıktır. Lupus inhibitör sendrom ya da Hughes sendromu şeklinde de bilinmektedir. Tanı koymak amacıyla birtakım kriterler kullanılır. Düzeltilmiş Sapparo kriterleri tanı koymak amacıyla kullanılan kriterlerden birisidir (Tablo 2.2). Tanı konulabilmesi için minimum bir laboratuvar ve bir klinik kriter olmalı ve bunların arasında 12 haftadan az ve 5 yıldan fazla bir zaman farkı bulunmamalıdır.

Tablo 2.2. Düzeltilmiş Sapparo Kriterleri; klinik ve laboratuvar kriterler (114)

Klinik kriterler	Laboratuvar kriterleri
Arteriyel, venöz ya da küçük damarları tutan herhangi bir organ ya da dokudaki vasküler tromboz	Plasmada lupus antikoagülanının pozitif olması
≥ 10 hafta bir ya da daha fazla açıklanamayan fetüs kaybı	Serum ya da plazmada antikardiyolipin antikorların bulunması (IgG/IgM)
≤ 34 hafta bir ya da daha fazla ağır preeklampsi, eklampsi ya da plasental anormalliğe bağlı prematür doğum	Anti-Beta 2 Glikoprotein I IgG ya da IgM'in serum ya da plazmada pozitif olması
3 ya da daha fazla ≤ 10 hafta açıklanamayan gebelik kaybı	

Olası antifosfolipit antikor sendromu ya da antifosfolipit antikor sendromu bağlantılı olup kriterleri tam karşılamayan bulgular; antifosfolipit antikor ilişkili livedo retikularis, antifosfolipit antikor ilişkili nefropati, antifosfolipit antikor ilişkili trombositopeni, antifosfolipit antikor ilişkili kardiyak kapak hastalığıdır (114).

Antifosfolipit antikorlar Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ile birlikte veya SLE olmadan bulunabilir. Katastrofik APS (Asherson sendromu); antifosfolipit antikor sendromunun yüzde birden az izlenen şiddetli türüdür. Hastalar çoklu damar tıkanıkları ve kısa zaman aralığında çoklu organ yetmezliği ile seyretmektedir (115).

Antifosfolipit antikor sendromu çoğunlukla genç yaştaki kadın hastalarda izlenir. SLE ilişkili antifosfolipit antikor sendromu kadınlarda 7 kat daha fazlayken, SLE ilişkili olmayan antifosfolipit antikor sendromu 3,5 kat fazladır. Toplumun bütününde %1-5 oranında düşük düzeyde antifosfolipit antikor saptanmaktadır. Aynı zamanda malignite, enfeksiyon, ilaçlar (klorpromazin, oral kontraseptifler, metildopa, izoniazid, kinidin, prokainamid, hidralazin) kalıcı olmayan antifosfolipit antikor yüksekliğine yol açabilir (116).

Trombotik komplikasyonların önüne geçebilmek için oral antikoagülanlar, tekrarlayıcı gebelik kayıplarını engellemek amacıyla ise aspirin, oral antikoagülan ve heparin kullanımı tavsiye edilmektedir (116). Katastrofik antifosfolipit antikor sendromunda siklofosfamid, prostasiklin ve defibrotid kullanımı tavsiye edilmektedir (117).

Hiperlipidemi

Hiperlipidemi ateroskleroz etyopatogenezinde yer alan majör etkenlerden biridir; fibrinolitik etkinliği düşürmesi ve prokoagülan etkinliği yükseltmesi gibi protrombotik aktivitesi de iyi bilinmektedir (118). Amerikan Ulusal Kalp, Akciğer ve Damar Enstitüsü çocukluk döneminde 200 mg/dl üstündeki total kolesterol, 130 mg/dl üstündeki *Low Density Lipoprotein* (LDL) kolesterol ve 100 mg/dl üstündeki trigliserit seviyelerini kardiyovasküler risk açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir (119).

Bununla birlikte hiperlipidemi ile venöz tromboz bağlantısı hakkında yeterince yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Japonya’da 59 erişkin derin ven trombozu hastası ve randomize kontrol grubu oluşturarak gerçekleştirilen bir araştırmada hiperlipidemi ile DVT arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu araştırmadaki veriler

değerlendirilirken 220 mg/dl üstündeki serum kolesterol ve 150 mg/dl üstündeki trigliserit seviyeleri hiperlipidemi olarak kabul edilmiştir (120).

Serebral tromboz ile hiperlipidemi arasındaki bağlantıyı inceleyen çocukluk çağındaki çalışmalar yeterli sayıda değildir. Retrospektif yapılan araştırmalarda çocukluk dönemindeki inme ile hiperlipidemi arasında net bir ilişki bulunamamıştır (121-126). Glueck ve ark. az sayıda denegin bulunduğu bir kohort grubunda *High Density Lipoprotein* (HDL) düşüklüğü ve trigliserid yüksekliği ile nedeni bulunamayan inme arasında ilişki tespit etse de aynı değerler migren ile de bağlantılı saptanmıştır (127, 128). Şu andaki literatüre göre ailede erken yaşta inme anamnezi bulunan nedeni bilinmeyen ya da tekrarlayıcı inme atakları olmuş olan çocuklarda lipid değerlerine bakılması önerilmektedir (129).

İnflamatuvar Barsak Hastalığı

İnflamatuvar barsak hastalıkları; ülseratif kolit ve crohn hastalıkları olarak iki temel hastalıktan oluşur. Bilhassa alevlenme periyotlarında venöz tromboz olasılığında artışa neden olduklarına dair yapılmış kohort araştırmaları bulunmaktadır (130, 131). İnterlökin-1 (IL-1), *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF-α) ve endotoksineminin koagülasyon sistemini uyarabileceği ve bundan dolayı tromboz riskini artırabileceği tahmin edilmektedir. Aynı zamanda anti TNF-α antikorlar (infliximab) yalnızca kliniği düzeltmekle kalmayıp koagülasyon parametrelerinde de düzelme sağlamaktadır (130).

İnflamatuvar barsak hastalıklarında serebral sinovenöz tromboz ve arteriyel inme prevalansı da artış göstermektedir. Fakat bu artışın arteriyel ya da venöz trombüsten hangisini daha yüksek oranda artırdığına dair belirgin bir araştırma bulunmamaktadır (132).

Romatizmal Hastalıklar

Romatizmal hastalıkların birçoğunun trombus ile bağlantısı bulunmaktadır. Otoimmün hastalıklar damar duvarında hasara neden olur, prokoagülan faktörleri artırırken, antikoagülan faktörleri azaltır ve fibrinolizisi inhibe eder. Venöz tromboemboli riskinde en çok oranda artışa yol açan otoimmün hastalıklar Juvenil Romatoid Artrit ve Sistemik Lupus Eritematosus olarak saptanmıştır. Otoimmün deri hastalıklarından yalnızca pemfigus venöz tromboemboli riskinde artışa neden olmaktadır. Bunlara ek olarak mixed konnektif doku hastalığı, damar iltihabına yol açan hastalıklar, sistemik

skleroz, sjögren de tromboz riskini artıran romatizmal hastalıklardır. Bu hastalardaki tromboz riski açısından en kritik zaman tanı konulduktan sonraki ilk 90 gündür (133).

Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor (ANCA) pozitif vaskülitlerde bilhassa alevlenme aşamalarında venöz, arteriyel ve serebral tromboz riski artış göstermektedir (134).

Travma

Travma hastalarında venöz tromboemboli gelişme riski artmıştır. Bilhassa pelvis kırıkları; vertebra kırıkları VTE oluşması yönünden oldukça fazla riske sahiptir. Fakat spinal kord yaralanması bulunan olgularda venöz tromboemboli gelişme olasılığı daha yüksektir. Servikal ve torakal bölgede meydana gelen spinal kord yaralanmalarının; lomber bölgedeki spinal kord yaralanmalarına kıyasla daha fazla venöz tromboemboli riski bulunmaktadır. Travma sonucu oluşabilecek en yüksek VTE riskinin bulunduğu zaman aralığı ilk 3 ay içindeki dönemle 12. aydan 15. aya kadar olan dönemdir (135). 13 yaş üstü, şiddetli travma hastalarının venöz tromboemboli oluşması açısından daha fazla riski bulunmaktadır. Travmanın tipi ve santral venöz kateter varlığı tromboz riskinde artış ile bağlantılıdır. Venöz tromboemboli için rutin profilaksisi uygulanması tartışmalı bir durumdur. (136).

İlaçlar

L-asparaginaz ve steroid tedavisinin venöz tromboemboli riskini arttırdığı bilinirken; oral kontraseptif kullanımının hem arteriyel hem venöz tromboemboli riskini arttırdığı gösterilmiştir.

2.7. Çocukluk Döneminde Tromboz Tanısı

2.7.1. Görüntüleme Yöntemleri

Çocuklarda tromboz oluşmadıkça kanser, kateter varlığı ve benzeri riski artıran sonradan edinilmiş risk etkeni bulunsa dahi tarama tavsiye edilmemektedir. Bununla birlikte tromboz geliştiği düşünülen hastaların küçük bir bölümünde gerçekten tromboz tespit edilmektedir (137). Bundan dolayı tromboz tanısında yararlanılan görüntüleme teknikleri önemli bir yere sahiptir. Tablo 2.3'te trombozda yararlanılabilecek görüntüleme yöntemleri özetlenmiştir (36).

Tablo 2.3. Tromboz tanısında yararlanılabilecek görüntüleme yöntemleri (36)

Venografi	Derin ven trombozunda yararlanılabilir, subklavyen ven trombozunda faydalıdır, jugüler ven trombozunda tavsiye edilmez
Renkli Doppler usg	Periferik/derin ven trombozlarında
Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi veya spiral/BT anjiyografi	Pulmoner emboli
BT, BT anjiyografi, MRG, MRG venografi	Pelvik/abdominal trombozlar, serebral sinovenöz tromboz
BT anjiyografi, MRG anjiyografi	Arteriyel tromboz
Ekokardiyografi	Kardiyak sorunlar, kalp içinde oluşan trombozlar veya arteriyel trombozlar, kateter kullanımı sonucu oluşan trombozlar, vena cava superior sendromu

2.7.2. Laboratuvar

Trombozlu çocukta hangi şartlarda trombofili düşünüleceği hala net bir biçimde belirlenmemiştir. Johnson ve ark. arteriyel ya da venöz farketmeksizin bütün pediatrik hastaların tam panel değerlendirilmesini tavsiye etmektedir (138). Bu konu ilgili birtakım rehberler çıkarılmış olsa da henüz ortak bir noktada buluşulamamıştır (139).

İlk altı aylık dönemde pıhtılaşma faktörlerini yorumlarken gestasyon yaşına uyumlu tablolardan yararlanılmalıdır. Yenidoğanda protein C, protein S, antitrombin III düzeyleri erişkin yaşa kıyasla anlamlı düşük izlenmektedir. Ayrıca akut tromboz sırasında ölçülen protein C, protein S, antitrombin III seviyelerinin düşük bulunacağı akılda tutulmalıdır. Yine oral antikoagülan tedavisi alan hastalarda protein C ve S seviyeleri anlamlı düşük tespit edilebilir. Oral antikoagülan tedavisi alan hastalarda tedavi tamamlandıktan en az bir ay sonra bu faktörlerin seviyelerine bakılması uygundur. Bununla birlikte protein C ya da protein S düşük bulunan hastalarda ebeveynlerinde faktör seviyelerine bakılarak ailevi taşıyıcılık durumu saptanabilir. D-dimer tromboz tanısı koymada kritik bir laboratuvar testidir, normal olması tromboz tanısından uzaklaştırır. Sepsis, enfeksiyon, kanser varlığında D-dimer seviyesinde yalancı yükseklik olabilir (38).

Nefrotik sendromda protein C ve S seviyelerinde düşüş görülebilir, lipoprotein(a) seviyesinde yükselme bulunabilir. Kompleks doğuştan kalp hastalıklarında ve kronik

karaciğer hastalıklarında protein C, S antitrombin III düzeylerinde düşüş görülebilir. Beslenme bozukluklarında homosistein seviyesinde yükseklik tespit edilebilmektedir (139).

Pediyatrik vakalarda tromboz nedenlerini araştırmaya yönelik yararlanılabilecek birinci ve ikinci basamak tetkikleri aşağıda özetlenmiştir (Tablo 2.4)(36, 38).

Tablo 2.4. Arteriyel ve venöz trombozda istenecek birinci ve ikinci basamak tetkikler (36, 38)

Venöz trombozda istenecek laboratuvar tetkikler	Arteriyel trombozda istenecek laboratuvar tetkikler (venöz tromboz tetkiklerine ek olarak)
<i>Birinci basamak</i>	Sedim, CRP
Hemogram, Protrombin Zamanı, aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, fibrinojen, D-dimer	Metabolik (Laktat, piruvat, karnitin, idrar organik asit, serum aminoasit)
Faktör V-Leiden Mutasyonu	ANA
Protrombin G20210A Mutasyonu	Viral enfeksiyon (su çiçeği, EBV, parvovirus) markırları
Antitrombin III düzeyi	Lipid profili
Protein C aktivitesi, serbest antijen düzeyi	Hemoglobin elektroforezi, EKG, EKO
Protein S aktivitesi, serbest antijen düzeyi	
Açlık homosistein seviyesi	
Plazma Lipoprotein (a)	
Antifosfolipit Antikorları	
Plazma FVIII seviyesi, vWF Ag seviyeleri	
Aktive protein C direnci	
<i>İkinci basamak</i>	
Disfibrinojenemi araştırması, Faktör IX, Faktör XI aktivitesi	

2.8. Çocukluk Döneminde Tromboz Tedavisi

Çocukluk döneminde uygulanan tromboz tedavisinin büyük bir kısmı erişkin hastalarda gerçekleştirilen araştırmalara göre düzenlenmekle birlikte, zaman içerisinde çocuk hastalarda kullanmak amacıyla da rehberler oluşturulmuştur. Türk Pediyatrik Hematoloji Derneği Hemostaz, Tromboz ve Hemofili Alt Komitesi 2014 senesinde çocukluk döneminde gelişen trombozlarda yararlanılmak üzere bir kılavuz yayınlamıştır (38).

Çocuklarda gelişen tromboembolik olayların tedavisi; destek tedavisi, antitrombotik tedavi, trombolitik tedavi ve trombektomiye içermektedir.

2.8.1. Destek tedavisi

Spesifik antitrombotik ajanların seçimi ve süresine ek olarak, pediatrik hastalar destek tedaviler için değerlendirilir. Hareketliliğin sağlanması, fizik tedavi, dehidratasyonun engellenmesi, obezite ve komplikasyonların tedavisi temel destek tedavileridir. Tüm çocuklar ve ergenler, yetişkinlerde trombozun önlenmesindeki etkililiğe ilişkin kanıtlara dayalı olarak varis çorapları kullanabilir (38). Aynı zamanda obeziteden korunma amaçlı beslenme ve egzersiz danışmanlığı, hidrasyonun öneminin vurgulanması trombozlu çocuklarımız ve ergenlerimiz için standart bakımın bir parçasıdır.

2.8.2. Antitrombotik tedavi

Pediyatrik hasta grubunda genellikle tercih edilen antikoagülan ajanlar klasik heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve varfarindir (38).

Klasik Heparin

Küçük yaştaki çocuklarda standart heparinin (UFH) eliminasyonu daha yüksektir. On kg altında 80 U/ml, 10 kg üstünde 40 U/ml yoğunlukta olacak şekilde hazırlığı yapılmalıdır. Heparin 75-100 U/kg bolus dozu ile yüzde 90 hastada tedavinin 4-6 saat terapötik aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT) değerleri elde edilir. İdame dozu yaşa göre değişiklik gösterir. Optimal profilaktik heparin dozu ile alakalı araştırmalar yeterli sayıda yoktur, çoğunlukla 10 U/kg/saat infüzyon dozunda kullanımı tercih edilir. Tedavinin 4. saatinde aPTT değeri incelenir, istenen değer 60-85 sn arasındadır. Günlük düzenli bir şekilde kan sayımı, protrombin zamanı (PT), aPTT kontrolleri görülmelidir. 1 yaş altında aPTT bakmak güvenli bulunmadığından anti- FXa düzeyi takip edilmelidir. (38).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Çocuklarda çoğunlukla enoksaparin kullanımı tercih edilir. Başlangıç tedavi dozu 2 ay altı bebeklerde 1,5 mg/kg/dozda günde iki defa, 2 ay üstü çocuklarda 1 mg/kg/dozda günde iki defa olacak bir biçimde uygulanır. Profilaksi dozu ise 2 ay altı bebeklerde 0,75 mg/kg/doz 12 saatte bir, 2 ay üstü çocuklarda 0,5 mg/kg/doz 12 saatte bir verilecek

biçiminde düzenlenir. Subkutan uygulanan DMAH tedavisinden 4-6 saat sonra bakılan anti-FXa aktivite aralığının 0,5-1 ünite/ml sınırları içinde bulunması ya da 2-6 saat içinde bakılan aktivite aralığının 0,5-0,8 ünite/ml sınırları içinde olması amaçlanarak tedaviye devam edilir (38).

Oral Antikoagölan Tedavi (Varfarin)

Yenidoğanda kullanımı yeterli çalışma olmaması, doz ayarlama ile ilgili güçlükler nedeniyle tavsiye edilmemektedir. Varfarin tedavisi uygulanması düşünülen hastalarda tedaviye başlamadan önce mutlaka hemogram, Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), PT, *International normalized ratio* (INR), aPTT değerleri görülmelidir. Başlangıç yükleme dozu 0,2 mg/kg'dır. Hastada karaciğer yetersizliği bulunuyorsa, Fontan operasyonu geçirmişse veya bazal INR 1,2 üstünde saptanmış ise varfarin yükleme dozu 0,1 mg/kg olarak planlanmalı, verilen doz 5 mg'ın üstüne çıkmamalıdır. Tedavi süresince INR değeri 2-3 aralığında, mekanik kalp kapakçığı varlığında 2,5-3,5 aralığında, protein C eksikliğinde 3-4,5 aralığında tutulmalıdır. Varfarin etkisini 2-3 gün içinde göstermeye başlar, bundan dolayı varfarin etkisini göstermeye başlayana kadar 3 gün UFH ya da DMAH ile birlikte kullanıldıktan sonra tek başına kullanılmaya devam edilmelidir (38).

Antitrombosit İlaçlar ve Trombin İnhibitörleri

Asetilsalisilik asit kilogram başına günde 1-5 mg dozda, dipiridamol kilogram başına günde 2-5 mg doz olacak şekilde kullanılmaktadır. Venöz tromboemboli tedavisi ve oluşmasını önlemek amacıyla kullanımı yoktur. Kalp hastalıkları, arteriyel serebrovasküler olaylar, Kawasaki hastalığında asetilsalisilik asitten yararlanılmaktadır. Ayrıca bu amaçla klopidoğrel de (0,2 mg/kg tek doz) kullanılmaktadır.

Lepirudin, bivalirudin, dabigatran ve argatroban çocuklarda da kullanılabilen direkt trombin inhibitörleri olmakla birlikte rutin kullanım için yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Rivaroksaban antifaktör Xa inhibitörüdür. Çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur (38).

2.8.3. Trombolitik Tedavi

Organ ya da ekstremitenin canlılığı için tehdit oluşturan trombozlarda, yaygın pulmoner embolide, arteriyel oklüzyonlarda kullanımı tavsiye edilmektedir. Doku plazminojen aktivatörü (tPA), streptokinaz ve ürokinaz trombolitik olarak kullanılan ajanlardır. Streptokinazın oldukça fazla alerjik reaksiyonlara yol açması, FDA (*Food and Drug Administration*)'nın ürokinaz kullanımı konusunda uyarıları bulunması, tPA'nın ürokinaza kıyasla pıhtı eritmede in vitro aktivitesinin fazla olması, fibrin spesifikliğinin yüksek olmasından dolayı çocuklarda tercih edilecek trombotik ajan tPA'dır.

Trombolitik tedavi esnasında trombosit sayısının 100 ($10^3/uL$) üstünde olması gerekir. Heparin tedavisi planlanacaksa bolus biçimde uygulamaktan kaçınılmalıdır. Tedavi boyunca fibrinojen seviyesi 100 mg/dl üstünde tutulacak biçimde doz ayarlaması yapılmalıdır. Hastanın yoğun bakım şartlarında takip edilmesi, eritrosit süspansiyonu, antifibrinolitik ve fibrinojen içeren preparatların kanama olasılığına karşı elde bulundurulması gerekir.

Trombolitik tedavinin yapılmasının kontrendike olduğu durumlar; gastrointestinal kanama, yakın dönemde geçirilmiş kanama, son 10 gün içinde major operasyon geçirme, Santral Sinir Sistemi problemleri (geçirilmiş serebrovasküler olay, kafa travması, son üç hafta içinde beyin ameliyatı, beyin tümörleri) ve trombositopenidir (38).

2.8.4. Trombektomi

Trombektomi endikasyonları (38);

- Wilms tümöründe vena cava inferiorda gelişen tromboz
- Konjenital kalp hastalığında BT şant esnasında oluşan tromboz
- Hayatı tehdit eden intrakardiyak tromboz
- Prostetik kapak trombozları
- Septik tromboz
- Yenidoğanda katetere bağlı arteriyel tromboz
- Organ fonksiyon kaybına yol açabilecek akut trombüstür

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tipi

Araştırma tanımlayıcı nitelikte retrospektif bir çalışmadır.

3.2. Çalışma Evreni

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde Ocak 2009 ile Ocak 2020 tarihleri arasında yatırılarak izlenen, tetkik ve muayene sonucunda tromboz tespit edilerek yeterli dosya bilgilerine ulaşılabilen 64 olgunun dosyası retrospektif olarak incelendi. Tromboz tanısı almış ancak dosyalarına ulaşamayan ya da dosyalarında yeterli bilgi bulunmayan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait bilgiler elektronik ve elektronik olmayan dosya kayıtları taranarak elde edildi. Hastalar cinsiyet, uyruk, tromboz oluşma yaşı, enfeksiyon varlığı, cerrahi girişim varlığı, yoğun bakıma yatış öyküsü, kateterizasyon, ilaç kullanımı gibi edinsel risk faktörleri ve anne baba akrabalığı, ailede tromboz, inme, sık düşük, erken miyokard infarktüsü geçirme hikayesi gibi kalıtsal risk faktörleri açısından incelendi. Bu risk faktörlerinden enfeksiyon ve kateter durumunun tromboz lokalizasyonu üzerinde etkisi olup olmadığı araştırıldı. Aynı zamanda hastaların herediter ve akkiz risk faktörlerinin portal ven trombozu varlığı üzerine etkisi incelenmiştir. Tanı anındaki protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), D-dimer, kan lipit profili, protein C, protein S, Faktör VIII, Faktör IX, von Willebrand faktör antijen, antitrombin III, homosistein ve lipoprotein (a) düzeyleri ve Protrombin G20210A, FVL (Faktör V G1691A), plasminojen aktivator inhibitor-1 (PAI-1) 4G>5G, β -Fibrinojen -455 G>A, Faktor XIII V34L, glikoprotein IIIa (GPIIIa) L33P mutasyonları kaydedildi. Çalışmamızda sık görülen Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, MTHFR A1298C mutasyonlarının tanı yaşı, tromboz türü, lokalizasyon ve rekürrens durumlarıyla ilişkisi karşılaştırılmıştır. Tanıdaki Doppler ultrasonografi, venografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ekokardiyografi (EKO), akciğer grafisi ve BT sonuçları kaydedildi.

Hastaların akut dönemi ifade edilirken hastanede tedavinin başlanarak takip edildiği dönem; idame dönemde ise poliklinik izleminin ve antikoagülan tedavinin ayaktan devam ettiği dönem belirtmektedir. Hastaların başlangıç tedavileri, tedavi süreleri, rekürrens sıklıkları, komplikasyon ve sekel kalma oranları tespit edildi.

Hastaların izlemlerinde radyolojik düzelme tromboembolinin radyolojik olarak tespit edilememesi olarak tanımlanmıştır.

3.3. Laboratuvar Yöntemleri

Çalışmamıza alından hastaların hemogram değerleri Sysmex XN-1000 cihazı ile (Sysmex GmbH, Norderstedt, Germany), biyokimyasal parametreler ise Abbott c16000 cihazı ile çalışılmıştır (Abbott, IL, USA).

Koagülasyon tetkiklerinden PT (saniye biriminde çalışılmıştır ve referans aralığı 10-14 saniyedir.), aPTT (saniye biriminde çalışılmıştır ve referans aralığı 23-35 saniye arasındadır), D-dimer, fibrinojen, protein C, protein S, antitrombin III ve faktör (faktör VIII, IX, vonWillebrand faktör) düzeyleri beş adet sitratlı koagülasyon tüpüne ikişer mililitre venöz kan örneği alınarak turbidometrik yöntemle (Sysmex CS-2500, Siemens, Marburg, Germany) çalışılmıştır. Homosistein düzeyleri kemiluminesans yöntem ile çalışılmıştır (İmmulite 2000, Siemens, Gwynedd, United Kingdom). Lipoprotein a seviyeleri nefelometrik yöntem ile çalışılmıştır (Dade Behring BN II, Siemens, Marburg, Germany). Parametrelerin referans aralıkları için yaşa uygun olan değerler göz önüne alınmıştır.

Genetik mutasyonlar için PTH G20210A, Faktör V (Leiden)G1691A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI-1 4G>5G, β -Fibrinogen -455 G>A, Faktör XIII V34L, GPIIIa L33P mutasyonları EDTA'lı 200 μ L venöz kanda EZ1 DNA Blood kiti ile pyrosequencing tekniği kullanılarak BioRobot EZ1 Workstation (Qiagen, Hilden, Almanya) cihazında çalışılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm tanımlayıcı istatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences 22,0 (SPSS Inc.; Chicago,IL, ABD) programı kullanıldı. Veriler sayı (n), yüzde (%) ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare analizi yapıldı. İkili grupların ölçümsel verilerinin karşılaştırılmasında Student t testi, ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında da One Way ANOVA testi uygulandı. $P<0.05$ değeri anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Çalışma için İnönü Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 01/06/2021 tarih ve 2020/754 sayılı başvuru onayı alındı. (Ek-1)



4. BULGULAR

Çalışmamızda İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde Ocak 2009-Ocak 2020 yılları arasında çeşitli yakınmalarla yatan 48.609 hasta içerisinde tetkik ve muayene sonucunda tromboz tespit edilen 84 hasta mevcuttu. Bu hastalardan yeterli dosya bilgilerine ulaşılabilen 64 retrospektif olarak incelenmek üzere çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaneye yatan hastalar arasında tromboz sıklığı 17,2/10.000 olarak bulundu. Hastaların 28'i (%43,8) kız, 36'sı (%56,3)'ü erkekti. Çalışmaya alınan 64 çocuğun tanı yaşı ortalaması 7,2±6,1 yıl (min=0-maks=17) idi. Çalışmada; 0-1 yaş grubunda 20 (%31,3) 2-11 yaş grubunda 24 (%37,4) ve 12-18 yaş grubunda 20 (%31,3) çocuk hasta bulunmaktaydı.

Hastaların elli yedisi (%89,1) Türkiye Cumhuriyeti (TC) vatandaşı idi. Hastaların 7'si (%10,9) Suriyeliydi. Suriyeli çocukların 3'ü (%42,9) kız ve 4'ü (%57,1) erkekti. Suriyeli hastaların yaş ortalaması 7,6±2,9 yıl (min=2-maks=11) olarak, tanı yaşı ortalaması ise 4±2,1 yıl (min=1-maks=7) olarak bulundu.

Hastaların sadece 2'sinin (%3,1) ailelerinde tromboz öyküsü vardı. Hastaların 18'inin (%28,1) anne baba akrabalığı vardı. Bunların 11'i (%61,1) 1. dereceden ve 7'si (%38,9) ise 2. dereceden akraba idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların sosyodemografik ve ailevi özellikleri

Sosyodemografik Özellikler			
Yaş, Ort±SS (yıl)		12,0±6,2	
Tanı yaşı, Ort±SS (yıl)		7,2±6,1	
Cinsiyet n/(%)	Kız	28	(43,8)
	Erkek	36	(56,3)
Uyruk n/(%)	TC vatandaşı	57	(89,1)
	Yabancı uyruklu	7	(10,9)
Anne baba akrabalık derecesi n/(%)	1. Derece	11	(61,1)
	2. Derece	7	(38,9)

Çalışmaya alınan hastaların 55'inde (%85,9) en az bir protrombotik risk faktörü saptandı. Hastaların 43'ünde (%67,2) herediter, 39'unda (%60,9) ise akkiz risk faktörleri tespit edildi. Hastaların 27'sinde (%42,2) ise hem herediter hem de akkiz risk faktörleri bulundu. Çalışmaya alınan hastaların 19'unda (%29,7) enfeksiyon tespit edildi ve enfeksiyonların en fazla pnömoni (%21,1) ve otit (%15,8) olduğu görüldü. Hastaların

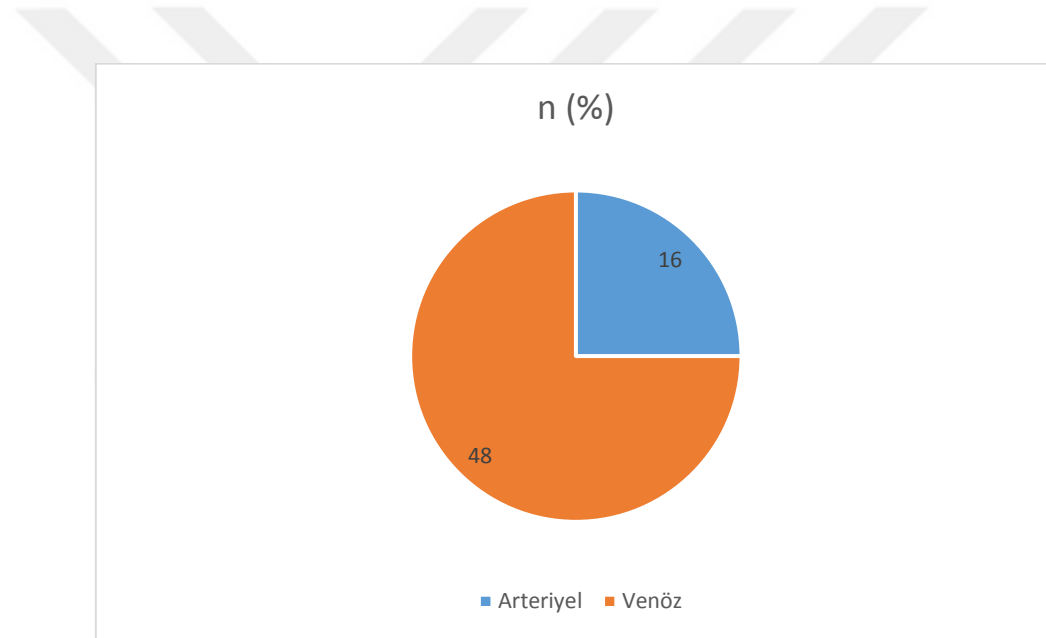
10'una (%15,6) cerrahi uygulanmıştı ve en fazla karaciğer nakli (%40) yapılmıştı. Hastaların 2'sinde (%3,1) travma öyküsü vardı. Çocukların 9'una (%14,1) kateter takılmış ve en fazla umblikal (%44,4) kateter takıldığı tespit edilmiştir. Kateter takılan hastaların 8'i (%88,9) 0-2 yaş grubunda bulunmakta idi. Hastaların 13'ünün (%20,3) ilaç kullanım hikayesi mevcut olup en fazla metilprednisolon (%23,1) kullanıldığı görüldü. Hastaların 1'inde (%1,3) dehidratasyon, 16'sında (%25) yoğun bakımda yatış, 10'unda (%15,4) cilt nekrozu, 13'ünde (%20,3) demir eksikliği anemisi bulunmuş olup hiçbir hastada malignensi, heparin direnci, obezite ve yanık görülmedi. Hastaların 11'inde (%17,2) ek hastalık mevcut olup en sık karaciğer yetmezliği (%18,2) tespit edildi (Tablo 4.2). Bunda hastanemizin bir karaciğer transplant merkezi olmasının payı vardır.

Tablo 4.2. Trombozlu hastaların akkiz risk faktörleri ile ilgili verileri

Risk Faktörleri ile İlgili Parametreler		n	%
Enfeksiyon çeşidi	Sepsis	1	5,3
	Lenfadenit	1	5,3
	Otit	3	15,8
	Tonsillit	1	5,3
	Pnömoni	4	21,1
	Suçiçeği	1	5,3
	Sinuzit, Mastoidit	1	5,3
	Gastroenterit	2	10,5
	Menenjit	2	10,5
	Mastoidit	1	5,3
	Zona	1	5,3
	Septik Artrit	1	5,3
Cerrahi çeşidi	Karaciğer Nakli	4	40,0
	Apse Drenajı	1	10,0
	Kardiyak operasyon	1	10,0
	İnmemiş Testis operasyonu	1	10,0
	Ventriküloperitoneal Şant operasyonu	1	10,0
	Endoskopik biyopsi	1	10,0
	Septik Artrit drenajı	1	10,0
Kateter yeri	Umblikal	4	44,4
	Portal Ven	1	11,1
	Periferik Venöz Kateter	1	11,1
	Jügüler Ven	1	11,1
	Hepatik Ven	1	11,1
	Sağ Ayak	1	11,1
Kullanılan ilaç	Metilprednisolon	4	30,8
	Fenobarbital	2	15,4
	Takrolimus	2	15,4
	Antiasidoz	1	7,7
	Enalapril	1	7,7
	Amoksisilin-Klavunat	1	7,7
	Seftazidim	1	7,7

	Karbamazepin, Rivotril, Lioresal	1	7,7
	Primer Sklerozan Kolanjit	1	9,1
	Glikojen Depo Hastalığı	1	9,1
	Karaciğer Yetmezliği	2	18,2
	Aort Stenozu	1	9,1
	Behçet	1	9,1
	Kronik Böbrek Yetmezliği	1	9,1
	Poliarteritis Nodosa	1	9,1
	Hidrocefali	1	9,1
	Kronik Karaciğer Yetmezliği, Diyabetes İnsipitus	1	9,1
	Subakut Sklerozan Panensefalit	1	9,1

Hastalarda görülen trombozların 16'sı (%25) arteriyel, 48'i (%75) ise venöz tromboz şeklinde idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Tromboz Yeri

En sık görülen arteriyel trombozlar internal serebral arter (ICA) (%37,5) ve orta serebral arter (MCA) (%37,5) trombozları iken en sık görülen venöz tromboz ise portal ven (%27,1) trombozu idi (Tablo 4.3). Tüm trombozların 33'ü (%51,6) kraniyal bölgede olup, 11'i (%17,2) DVT şeklinde idi.

Tablo 4.3. Trombozların yerleşimi

		n	%
Arteriyel	ICA	6	37,5
	MCA	6	37,5
	Ekstremit	2	12,5
	Basiller arter	1	6,3
	ICA+MCA	1	6,3
Venöz	Portal ven	13	27,1
	Transvers sinüs	9	18,8
	DVT alt ekstremit	8	16,7
	Sigmoid sinüs	4	8,3
	Transvers+sigmoid sinüs	3	6,3
	DVT üst ekstremit	3	6,3
	Purpura fulminans	3	6,3
	Hepatik ven	2	4,2
	Jügüler ven	2	4,2
	Sagittal sinüs	1	2,1

ICA: İnternal Serebral Arter, MCA: Orta Serebral Arter, DVT: Derin Ven Trombozu

Hastaların şikayetleri en fazla morarma (3 hastada sağ alt ekstremitede, 3 hastada sağ üst ekstremitede, 2 hastada yaygın, 1 hastada eklemde, 1 hastada boyunda) ve baş ağrısı olarak görüldü. Sonra sırasıyla karın ağrısı, batin distansiyonu, ekstremitede şişlik, uyuşukluk, ataksi, nöbet ve kusma şikayeti ile başvurmuşlardı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların yakınmaları

Yakınma	n	%
Morarma	10	15,6
Baş ağrısı	10	15,6
Karın ağrısı	8	12,5
Batin distansiyonu	7	10,9
Ekstremitede şişlik	6	9,4
Uyuşukluk	5	7,8
Ataksi	5	7,8
Nöbet	5	7,8
Kusma	5	7,8
Rastlantısal	3	4,7
Görme bozukluğu	2	3,1
Konuşmada bozukluk	2	3,1
Ekstremitede güçsüzlük	2	3,1
Nabız yokluğu	1	1,6
Sarılık	1	1,6
Hareket kısıtlılığı	1	1,6
Spastisite	1	1,6
Gözde içe kayma	1	1,6
Fasiyal paraliz	1	1,6
Hemipleji	1	1,6
Boyunda şişlik	1	1,6
Baş dönmesi	1	1,6

Trombozu olan 12 hastada antifosfolipit antikor çalışıldı. Ancak hiçbir hastanın antifosfolipit antikoru pozitif bulunmadı. Hastaların başvuru biyokimyasal değerleri Tablo 4.5’da gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların biyokimyasal değerleri

Biyokimyasal Parametreler	Ort±SS
Hgb (g/dL)	12,03±2,28
PLT (10³/uL)	308,05±159,98
PT (sn)	14,11±7,22
APTT (sn)	34,46±8,53
Fibrinojen (mg/dL)	261,06±113,39
D Dimer (tanı) (mg/L)	435,22±698,69
D Dimer (izlem) (mg/L)	275,36±403,93
FVIII değeri (%)	120,02±70,70
VWF Ag (%)	116,54±58,67
Protein C aktivitesi (%)	79,89±38,34
Protein S aktivitesi (%)	74,27±32,85
Antitrombin III aktivitesi (%)	107,20±26,02
HDL (mg/dL)	31,44±16,13
LDL (mg/dL)	80,63±50,44
VLDL (mg/dL)	43,78±65,86
Trigliserid (mg/dl)	136,05±92,87
Total kolesterol (mg/dL)	138,39±59,62
Homosistein (umol/L)	10,64±5,79
Antifosfolipit antikor (U/mL)	2,00±,00
Lipoprotein a (mg/dL)	27,54±43,05

Hgb, Hemoglobin; PLT, Platelet; PT, Protrombin Zamanı; APTT, Aktive Parsiyel Tromboplastin zamanı; FVIII, Faktör VIII; VWF Ag, Von Willebrand Faktör Antijeni; HDL, High-Density Lipoprotein; LDL, Low-Density Lipoprotein; VLDL, Very Low Density Lipoprotein

Genetik tetkikleri gönderilen hastaların 3’ünde (%4,7) FV Leiden heterozigot mutasyonu, 4’ünde (%6,3) Protrombin 20210 A heterozigot mutasyon, 20’sinde (%31,3) MTHFR A1298C heterozigot ve 16’sında (%25) homozigot mutasyonu görüldü. Hastaların 13’ünde (%20,3) MTHFR C677T heterozigot ve 5’inde (%7,8) homozigot mutasyonu, 1’inde (%1,6) GPIIIa L33P Heterozigot mutasyonu ve 2’sinde (%3,6) PAI-1 4G>5G homozigot mutasyonu, 11’inde (%17,2) Fibrinojen 455G>A heterozigot mutasyonu, 2’sinde (%3,1) Fibrinojen 455G>A homozigot mutasyonu tespit edildi (Tablo 4.6). Suriyeli hastaların 2’sinde (%28,6) FV Leiden heterozigot mutasyonu, 1’inde (%14,3) heterozigot MTHFR A1298C mutasyonu ve 3’ünde (%42,9) homozigot MTHFR A1298C mutasyonu görülmüştür. Aynı şekilde 1’inde (%14,3) homozigot MTHFRC677T, 1’inde (%14,3) GPIIIaL33P heterozigot, 1’inde (%14,3) PAI-1 4G/5G

heterozigot, 1'inde (%14,3) PAI-1 4G/5G homozigot, 1'inde (%14,3) Fibrinojen 455G>1 heterozigot mutasyonu görüldü.

Tablo 4.6. Hastaların trombofilik genetik mutasyonları

Genetik Mutasyon		n	%
FV Leiden mutasyonu	Normal	61	95,3
	Heterozigot mutasyon	3	4,7
	Homozigot mutasyon	0	,0
Protrombin 20210A mutasyonu	Normal	60	93,8
	Heterozigot mutasyon	4	6,3
	Homozigot mutasyon	0	,0
MTHFR A1298C mutasyonu	Normal	28	43,7
	Heterozigot mutasyon	20	31,3
	Homozigot mutasyon	16	25,0
MTHFR C677T	Normal	46	71,9
	Heterozigot mutasyon	13	20,3
	Homozigot mutasyon	5	7,8
GPIIIa L33P	Normal	63	98,4
	Heterozigot mutasyon	1	1,6
	Homozigot mutasyon	0	,0
PAI-1 4G>5G	Normal	62	96,4
	Heterozigot mutasyon	0	,0
	Homozigot mutasyon	2	3,6
Fibrinojen 455G>A	Normal	51	79,7
	Heterozigot mutasyon	11	17,2
	Homozigot mutasyon	2	3,1

Hastaların 32'sine tanı amaçlı (%50) Doppler ultrasonografi, 34'üne (%53,1) EKO, 36'sına (%56,3) Postero Anterior Akciğer (PA AC) grafisi, 33'üne (%51,6) BT ve 40'ına (%62,5) ise MRG yapıldı.

Hastalara akut dönemde en fazla DMAH tedavisi başlandı. Akut dönemde sadece 2 (%3,1) hastada antikoagülasyona bağlı komplikasyon gelişti. Bir hastada GİS kanaması ve bir hastada da burun kanaması görüldü (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastalara akut dönemde uygulanan tedaviler

Akut Dönem				Doz	Süre (gün)
		n	%	Ort±SS	Ort±SS
Tedavi	Heparin	1	1,6	20 (U/kg/saat)	1
	DMAH	60	93,8	102,7±37,8 (U/kg/gün)	13,8±9,2
	Varfarin sodyum	2	3,1	0,15±0,07 (mg/kg/gün)	10
	t-PA	1	1,6	0,03 (mg/kg/gün)	2

LMWH, Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin; t-PA, Doku Plazminojen Aktivatör

Hastalara idame dönemde en fazla varfarin sodyum tedavisi uygulandı. İdame dönemde 10 (%15,6) hastada antikoagülasyona bağlı komplikasyon gelişti. Beş hastada burun kanaması, üç hastada GIS kanama, bir hastada subdural kanama ve bir hastada da intrakraniyal kanama görüldü (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastalara idame dönemde uygulanan tedaviler

İdame Dönem		n	%	Doz	Süre (ay)
				Ort±SS	Ort±SS
Tedavi	Varfarin sodyum	52	81,3	2,1±13,8 (mg/kg/gün)	10,6±5,1
	DMAH	10	15,6	81,5±44,8 (U/kg/gün)	4,7±4,3
	Aspirin	2	3,1	3,9±2,7 (mg/kg/gün)	18±8,5

LMWH, Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Hastaların 16'sına (%25) varfarin sodyum profilaksisi uygulandı. Hastaların 30'unun (%46,9) izlemi devam etmektedir. Hastaların 46'sında (%71,9) radyolojik düzelme, 18'inde (%28,1) sekel görüldü. En sık görülen sekel (%33,3) Budd chiari sendromu idi. Bir hastada (%1,6) rekürrens (sağ sinüs trombozu) gözlemlendi. Bu hastada venöz tromboz bulunup risk faktörü olarak gastroenterit vardı. Hastaların 2'si (%3,1) eksitus oldu. Eksitus nedenleri subdural hematom ve tromboz dışı nedenler (karaciğer naklinden sonraki komplikasyonlar) idi. Genel mortalite oranı %3,1 olarak direkt tromboza bağlı olarak görülen mortalite oranı ise %1,6 olarak bulundu (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hastaların takip verileri

Takip Parametreleri		n	%
Sekel türü	Sağ Ekstremitede Güçsüzlük	2	11,1
	Dizartrik Konuşma ve Ataksi	1	5,6
	Sağ Hemipleji	2	11,1
	HİE Sekeli	4	22,2
	Budd chiari sendromu	6	33,3
	Nöromotor Gelişim Geriliği	1	5,6
	Sol Ekstremitede Güçsüzlük	1	5,6
	Ataksik Yürüyüş	1	5,6
Eksitus nedeni	Subdural Kanama	1	50,0
	Tromboz Dışı Neden	1	50,0

HİE, hipoksik iskemik ensefalopati

Heterozigot FV Leiden mutasyonu bulunanlar ve bulunmayanlar arasında tanı yaşı, tromboz türü, rekürrens varlığı ve tromboz yeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.10).



Tablo 4.10. FV Leiden mutasyonunun tanı yaşı, tromboz türü, lokalizasyonu ve rekürrens durumu ile ilişkisi

		FV Leiden mutasyonu				p
		Normal		Heterozigot mutasyon		
		N	%	n	%	
Tanı yaşı, Ort±SS		7,4±6,1		4,0±3,6		0,348 ^a
Tromboz türü	Arteriyel	15	24,6	1	33,3	0,733 ^b
	Venöz	46	75,4	2	66,7	
Rekürrens	Var	1	1,6	0	,0	0,823 ^b
	Yok	60	98,4	3	100,0	
Tromboz yeri	Sigmoid sinüs	4	6,6	0	,0	0,915 ^b
	Transvers sinüs	9	14,8	0	,0	
	Jügüler ven	2	3,3	0	,0	
	Transvers+sigmoid sinüs	3	4,9	0	,0	
	Portal ven	11	18,0	2	66,7	
	Hepatik ven	2	3,3	0	,0	
	DVT alt ekstremité	8	13,1	0	,0	
	DVT üst ekstremité	3	4,9	0	,0	
	Purpura fulminans	3	4,9	0	,0	
	Sagittal sinüs	1	1,6	0	,0	
	ICA	6	9,8	0	,0	
	MCA	5	8,2	1	33,3	
	Basiller arter	1	1,6	0	,0	
	Ekstremité	2	3,3	0	,0	
	ICA+MCA	1	1,6	0	,0	

^aStudent t testi, ^bKikare analizi

Heterozigot Protrombin 20210A mutasyonu görülen hastaların tanı yaşı mutasyon görülmeyen hastaların yaşından anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0.048$). Heterozigot Protrombin 20210A mutasyonu olanlarla olmayanlar arasında tromboz türü, rekürrens varlığı ve tromboz yeri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$)(Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Protrombin 20210A mutasyonunun tanı yaşı, tromboz türü, lokalizasyonu ve rekürrens durumu ile ilişkisi

		Protrombin 20210A mutasyonu				p
		Normal		Heterozigot mutasyon		
		N	%	n	%	
Tanı yaşı, Ort±SS		6,85±5,9		13,0±4,7		0,048 ^{*a}
Tromboz türü	Arteriyel	16	26,7	0	,0	0,564 ^b
	Venöz	44	73,3	4	100,0	
Rekürrens	Var	1	1,7	0	,0	0,795 ^b
	Yok	59	98,3	4	100,0	
Tromboz yeri	Sigmoid sinüs	4	6,7	0	,0	0,924 ^b
	Transvers sinüs	8	13,3	1	25,0	
	Jügüler ven	2	3,3	0	,0	
	Transvers+sigmoid sinüs	3	5,0	0	,0	
	Portal ven	12	20,0	1	25,0	
	Hepatik ven	2	3,3	0	,0	
	DVT alt ekstremité	6	10,0	2	50,0	
	DVT üst ekstremité	3	5,0	0	,0	
	Purpura fulminans	3	5,0	0	,0	
	Sagittal sinüs	1	1,7	0	,0	
	ICA	6	10,0	0	,0	
	MCA	6	10,0	0	,0	
	Basiller arter	1	1,7	0	,0	
	Ekstremité	2	3,3	0	,0	
	ICA+MCA	1	1,7	0	,0	

*p<0.05;^aStudent t testi; ^bKikare analizi; DVT, derin ven trombozu; ICA, İnternal Serebral Arter; MCA, Orta Serebral Arter

Heterozigot veya homozigot MTHFR A1298C mutasyonu olanlarla olmayanlar arasında tanı yaşı, tromboz türü, rekürrens varlığı ve tromboz yeri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05)(Tablo 4.12). MTHFR A1298C mutasyonu görülenlerin %50'sinin kraniyal bölgede trombozu olduğu belirlendi.

Tablo 4.12. MTHFR A1298C mutasyonunun tanı yaşı, tromboz türü, lokalizasyonu ve rekürrens durumu ile ilişkisi

		MTHFR A1298C mutasyonu						p
		Normal		Heterozigot mutasyon		Homozigot mutasyon		
		n	%	N	%	n	%	
Tanı yaşı, Ort±SS		7,5±5,9		7,0±5,9		7,1±6,9		0,954 ^a
Tromboz türü	Arteriyel	5	17,9	7	35,0	4	25,0	0,401 ^b
	Venöz	23	82,1	13	65,0	12	75,0	
Rekürrens	Var	1	3,6	0	,0	0	,0	0,520 ^b
	Yok	27	96,4	20	100,0	16	100,0	
Tromboz yeri	Sigmoid sinüs	2	7,1	2	10,0	0	,0	0,440 ^b
	Transvers sinüs	5	17,9	1	5,0	3	18,8	
	Jügüler ven	1	3,6	1	5,0	0	,0	
	Transvers+sigmoid sinüs	1	3,6	2	10,0	0	,0	
	Portal ven	6	21,4	5	25,0	2	12,5	
	Hepatik ven	0	,0	0	,0	2	12,5	
	DVT alt ekstremité	4	14,3	2	10,0	2	12,5	
	DVT üst ekstremité	1	3,6	0	,0	2	12,5	
	Purpura fulminans	3	10,7	0	,0	0	,0	
	Sagittal sinüs	0	,0	0	,0	1	6,3	
	ICA	2	7,1	2	10,0	2	12,5	
	MCA	3	10,7	1	5,0	2	12,5	
	Basiller arter	0	,0	1	5,0	0	,0	
	Ekstremité	0	,0	2	10,0	0	,0	
	ICA+MCA	0	,0	1	5,0	0	,0	

^aOne Way ANOVA testi; ^bKikare testi; DVT, derin ven trombozu; ICA, internal serebral arter; MCA, orta serebral arter

Hastaların risk faktörleri varlığı ile arteriyel veya venöz tromboz türü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Kateteri olan ve demir eksikliği olan çocukların tromboz tanı yaşı olmayanlardan anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0.05$)(Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hastaların herediter ve akkiz risk faktörlerinin tromboz türü ve tanı yaşına göre karşılaştırılması *

Risk Faktörleri (+)	Tromboz türü				p ^a	Tanı yaşı	
	Arteriyel		Venöz			Ort±SS	p ^b
	n	%	n	%			
Enfeksiyon durumu	2	10,5	17	89,5	0,117	6,6±5,5	0,609
Cerrahi	0	,0	10	100,0	0,055	5,8±6,1	0,419
Travma	0	,0	2	100,0	0,407	12,5±6,4	0,214
Kateter	2	22,2	7	77,8	0,836	2,1±4,9	0,005[¶]
Dehidratasyon	0	,0	1	100,0	0,561	1,0	0,303
Yoğun bakım yatışı	3	18,8	13	81,3	0,740	4,8±6,7	0,064
Demir eksikliği	2	15,4	11	84,6	0,489	2,2±4,6	0,001[¶]
Ek hastalık	0	,0	11	100,0	0,052	6,9±6,8	0,847
Ailede tromboz öyküsü	0	,0	2	100,0	0,407	3,5±3,5	0,380
Anne baba akrabalığı	2	11,1	16	88,9	0,197	9,1±6,0	0,134
Hiperhomosisteinemi	1	12,5	7	87,5	0,236	9,0±6,7	0,233
Lipoprotein A	2	66,7	1	33,3	0,527	11,7±4,5	0,303

*Satır yüzdesi kullanılmıştır. ^aKikare analizi, ^bStudent t testi yapılmıştır. [¶]p<0.05

Çalışmaya dahil edilen çocuklarda enfeksiyon varlığı ve kateter bulunma durumu ile tromboz lokalizasyonu arasında anlamlı farklılık görüldü. Enfeksiyonu olan 19 hastanın 13'ünün (%68,4) tromboz lokalizasyonunun kranial bölge olduğu ve trombozların en fazla sigmoid ve transvers sinüste yerleşim gösterdiği tespit edildi (p=0.001). Kateteri olanlarda ise en fazla portal vende tromboz görüldü (p=0.017) (Tablo 4.14). Diğer risk faktörleri ile tromboz yerleşim yeri arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0.05).

Tablo 4.14. Enfeksiyon ve kateter durumunun tromboz lokalizasyonu ile karşılaştırılması *

Tromboz Lokalizasyonu	Enfeksiyon var		Kateter var	
	N	%	n	%
Sigmoid sinüs	4	21,1	0	,0
Transvers sinüs	4	21,1	0	,0
Jügüler ven	2	10,5	0	,0
Transvers+sigmoid sinüs	0	,0	0	,0
Portal ven	1	5,3	4	44,4
Hepatik ven	1	5,3	0	,0
DVT alt ekstremité	2	10,5	0	,0
DVT üst ekstremité	0	,0	0	,0
Purpura fulminans	2	10,5	3	33,3
Sagittal sinüs	1	5,3	0	,0
ICA	0	,0	1	11,1
MCA	1	5,3	0	,0
Baziller arter	0	,0	0	,0
Ekstremité	0	,0	1	11,1
ICA+MCA	1	5,3	0	,0
p^a	0,001[¶]		0,017[¶]	

^aKikare analizi yapılmıştır. [¶]**p<0.05**; DVT, derin ven trombozu, ICA, internal serebral arter, MCA, orta serebral arter

Portal ven trombozu olan hasta sayısı 13 olarak bulundu. Bu hastaların 7'sinde (%53,8) portal ven trombozu karaciğer nakli öncesinde mevcutken, 6'sında (%46,2) portal ven trombozu karaciğer nakli sonrası oluşmuştu.

Cerrahi öyküsü olanlarda portal ven trombozu görülme oranı cerrahi öyküsü olmayanlardan anlamlı şekilde fazla bulundu (p=0.003). Demir eksikliği olanlarda portal ven trombozu görülme oranı demir eksikliği olmayanlardan anlamlı şekilde fazla bulundu (p=0.018). Diğer risk faktörlerinin görülme ve görülme durumu ile portal ven trombozu arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (p=0.05) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hastaların herediter ve akkiz risk faktörleri varlığının portal ven trombozu ile ilişkisinin karşılaştırılması*

Risk Faktörleri (+)	Portal Ven Trombozu var		p ^a
	N	%	
Enfeksiyon durumu	1	5,3	0,087
Cerrahi	6	60,0	0,003[¶]
Travma	0	,0	0,468
Kateter	4	44,4	0,074
Dehidratasyon	0	,0	0,611
Yoğun bakım	5	31,3	0,282
Demir eksikliği	6	46,2	0,018[¶]
Ek hastalık	4	36,4	0,214
Ailede tromboz öyküsü	0	,0	0,468
Anne baba akrabalığı	4	22,2	0,812

*Satır yüzdesi kullanılmıştır. ^aKikare analizi yapılmıştır. [¶]**p<0.05**

Genetik mutasyonlar arasında portal ven trombozu varlığı açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p>0.05)(Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hastaların genetik mutasyonlarının portal ven trombozu varlığına göre karşılaştırılması*

		Portal Ven Trombozu var		p ^a
		N	%	
FV Leiden mutasyonu	Normal	11	18,0	0,102
	Heterozigot mutasyon	2	66,7	
Protrombin 20210A mutasyonu	Normal	12	20,0	0,810
	Heterozigot mutasyon	1	25,0	
	Normal	6	21,4	0,674

MTHFR A1298C mutasyonu	Heterozigot mutasyon	5	25,0	
	Homozigot mutasyon	2	12,5	
MTHFR C677T	Normal	9	19,1	
	Heterozigot mutasyon	3	25,0	0,870
	Homozigot mutasyon	1	20,0	
GPIIIa L33P	Normal	12	21,4	
	Heterozigot mutasyon	1	16,7	0,740
	Homozigot mutasyon	0	0,0	
PAI-1 4G>5G	Normal	8	22,2	
	Heterozigot mutasyon	3	17,6	0,911
	Homozigot mutasyon	2	18,2	
Fibrinojen 455G>A	Normal	11	21,6	
	Heterozigot mutasyon	2	18,2	0,744
	Homozigot mutasyon	0	0,0	

*Satır yüzdesi kullanılmıştır. ^aKikare analizi yapılmıştır.



5. TARTIŞMA

Tromboz; damar içinde anormal pıhtı oluşumu ve pıhtının damardaki kan akışını engellemesi şeklinde ifade edilir. Tromboz oluşum mekanizmaları Alman patolog Rudolf Virchow tarafından 1856 senesinde ilk olarak tanımlanmıştır ve bugün de aynı şekilde geçerliliğini yitirmemiştir. Tromboz erişkin hastalarda sık meydana gelen bir klinik sorun olmasına karşın çocukluk çağında daha az görülmektedir. Görüntüleme metotlarının artması ile tromboz konusundaki farkındalık gittikçe artmaktadır. Yoğun bakım şartlarının iyileşmesi ile kritik durumda olan hastaların hayat süresinin uzaması, daha sık kateter kullanımı ve tromboz oluşumunu tetikleyen girişimsel işlemlerin tanı ve tedavi amacıyla daha çok kullanılması tromboz tanısı alan çocuk sayısında son 15 senede yaklaşık 10 kat artışa sebep olmuştur. Tromboz gelişen çocuk hastalarda %1,5-2 oranında mortalite mevcuttur ve tromboz ağır morbiditeye yol açabildiğinden erken tanı ve zamanında etkin tedavi oldukça önemlidir (36).

Günümüzde çocuklarda tromboz sıklığı %70'lik bir artış göstererek 34/10.000'ten 58/10.000'e çıkmıştır. (140, 141). Kuzucu ve ark.'nın (21) yapmış olduğu çalışmada hastaneye başvuran çocuklarda tromboz insidansı 40/10.000 olarak bulunmuştur. Celkan ve ark. (4) tarafından yapılan bir çalışmada ise hastanede yatan çocuklar arasında tromboz insidansı 16/10.000 olarak bulunmuştur. Özbek ve ark. (142) tarafından yapılan diğer bir çalışmada hastaneye başvuran çocuklar arasında tromboz insidansı 88/10.000 olarak bulunmuştur. Wright ve Watts tarafından (143) 2006-2008 yılları arasında yapılan tek merkezli çalışmada tromboz insidansı 21,9/10.000 olarak bulunmuştur. Çolak ve ark.'nın (144) yapmış olduğu çalışmada ise tromboz insidansı çocuklarda 17/10.000 olarak bulunmuştur. Kuzucu ve ark.'nın (21) yapmış olduğu çalışmada çeşitli nedenlerle hastanede yatan çocuklarda tromboz insidansı 40/10.000 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da hastaneye yatanlar arasında tromboz insidansı 17,3/10.000 olarak bulundu. Çalışmalar arasında bu şekilde farklılıkların olması çalışmanın yapıldığı dönem ve çalışmanın yapıldığı hastanenin referans hastanesi olup olmaması ile alakalı olabilir. Bunun yanında hastaneye başvuran tüm çocuk hastaların alınması veya sadece yatan hastaların alınması ile de sıklık değişmektedir.

Çocukluk çağında tromboza en sık <1 yaş ve ergenlik döneminde rastlanır (1, 3, 145). Celkan ve ark. (4) tarafından yapılan çalışmada trombozu olan çocukların yaşları

ortancası 10 yıl olarak bulunmuştur. Bursa’da yapılan bir çalışmada ise tromboz tanısı alan hastaların ortalama yaşı 83 ay olarak bulunmuş olup olguların %8,6’sı <1 yaş grubunda bulunmuştur (21). Güneş ve ark. (146) tarafından yapılan bir çalışmada trombozu olan çocukların yaş ortalaması 59 ay olarak bulunmuştur ve olguların %5,3’ünün <1 yaş grubunda olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların tanı yaş ortalaması 7,2 yıl olarak bulunmuş olup hastaların %15,6’sı <1 yaş grubunda idi. Çalışmamızın sonuçlarının bu açıdan literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Literatürde trombozun cinsiyet ile olan ilişkisi netlik kazanmamıştır. Celkan ve ark. (4) tarafından yapılan çalışmada tromboz nedeniyle başvuran hastalarda erkek/kız oranı 12/3 olarak saptanmıştır. Özbek ve ark. (142) tarafından yapılan çalışmada hastaların %59,8’inin erkek olduğu belirtilmiştir. Yine Güneş ve ark. (146) tarafından yapılan çalışmada da erkek/kız oranı 33/27 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastaların %56,3’ünün erkek olduğu gözlemlendi.

Erişkin trombozlarında aile öyküsü trombofili açısından daha az belirleyici iken, çocuklarda ailede tromboz öyküsünün çoklu değişken araştırmalarında önemli bir belirteç olduğu bulunmuştur (147). Ailede tromboz hikayesinin olması, kalıtsal trombofili testlerinin yapılması için önemli ipuçları verir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada trombozlu çocuk hastaların %16,5’inin ailesinde tromboz öyküsü bulunmuştur (142). Bizim çalışmamızda ise hastaların sadece %3,1’inin ailesinde tromboz öyküsü vardı. Bu durum çocuklarda genetik yatkınlık yanında akkiz trombofilik faktörlerin de önemine işaret etmektedir. Çocukluk çağında görülen tromboz etyolojisi çoğu zaman çok faktörlüdür. Erişkin dönemde olan hastaların yaklaşık olarak yarısında herhangi bir risk faktörü bulunmazken çocuk hastalarda %70-90 oranında en az bir trombofilik faktör bulunabilir (34). Kuzucu ve ark’nın (21) yapmış olduğu çalışmada edinilmiş ve genetik risk faktörünün beraber bulunma sıklığı %30,2 olarak bulunmuştur. Çolak ve ark’nın (143) yapmış olduğu çalışmada ise %67 hastada hem genetik hem de edinilmiş risk faktörleri saptanırken, Güneş ve ark. (146) tarafından yapılan çalışmada bu oran %40 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastaların %85,9’unda en az bir risk faktörü bulunmuş olup hem edinilmiş hem de herediter risk bulunan hasta oranı %42,2 olarak tespit edilmiştir.

Çocukluk döneminde tromboz için edinilmiş risk faktörleri; enfeksiyonlar, cerrahi, travma, dehidratasyon ve anemi, kateter kullanımı, konjenital kalp hastalıkları, nefrotik sendrom, sistemik lupus eritematozus ve kanserler şeklinde sayılabilir (11).

Güneş ve ark. (146) tarafından yapılan bir çalışmada edinilmiş risk faktörü olarak en fazla enfeksiyon bulunmuştur. Enfeksiyonlardan da en fazla da pnömoni tespit edilmiştir. Literatürde yapılan diğer bazı çalışmalarda da en fazla edinilmiş risk olarak enfeksiyonlar bulunmuştur (148, 149). Bizim çalışmamızda da edinilmiş risk faktörleri arasında en fazla enfeksiyon ve bu enfeksiyonlar içinde de en fazla pnömoni tespit edildi.

Tromboz; santral venöz kateterlerin önemli bir komplikasyonudur ve kateteri bulunan hastaların %3,2-5'inde tespit edilebilir (88, 89). Durumu kritik olmayan çocuklarda yapılan prospektif bir araştırmada kateter ilişkili tromboz %3,2 oranında bulunmuştur (150) . Korkmaz ve ark'nın (151) yaptığı çalışmada ise kateter uygulanan 76 çocuk hasta, Doppler ultrasonografi ile asemptomatik trombozlar açısından takip edilmiş ve bunlarda %0,7 oranında erken dönemde, %14,4 oranında ise geç dönemde tromboz görülmüştür. Tromboz etyolojisine yönelik yapılan araştırmalarda santral venöz kateterler %18-60 arasında etyolojiden sorumlu tutulmaktadır (3, 142, 149, 152). Çolak ve ark'nın (143) yapmış olduğu çalışmada %18 oranında santral venöz kateter ilişkili tromboz tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise literatür ile uyumlu bir şekilde hastaların %14,1'inde kateter ilişkili tromboz tespit edildi.

Santral venöz kateter ile ilişkili trombozlarda yaş küçüldükçe tromboz meydana gelme riskinin arttığı bildirilmektedir (31, 153). Çolak ve ark'nın (143) yapmış olduğu çalışmada santral venöz kateteri olan hastaların %76,5'da hastaların 1-10 yaş arasında olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da kateteri olan trombozlu 9 hastanın 8'i (%88,9) 0-2 yaş arasında idi. Aynı zamanda kateteri olanların tanı alma yaşı olmayanlardan anlamlı şekilde düşük bulundu.

Demir eksikliği anemisi ile tromboz arasında bağlantı bulunduğu varsayılmaktadır (103). Trombosit sayısındaki artış ile birlikte demir eksikliğinin vücudumuzdaki antioksidan savunmada düşüşe ve trombositlerin agregasyonunda artışa sebep olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda demir eksikliğinin kan akışını azalttığı ve eritrosit deformabilitesinin azalması sebebi ile mikrositer eritrositlerin kan viskozitesinde artışa yol açtığı düşünülmektedir. Demir eksikliği ile birlikte santral retinal ven tıkanıklığı, serebral sinovenöz tromboz, felç, derin ven trombozu izlenebilmektedir (104). Bizim çalışmamızda hastaların %20,3'ünde demir eksikliği anemisi tespit edildi.

Tromboembolik olaylarda gözlenen semptom ve bulgular tromboz yerine göre değişkenlik göstermektedir. Semptomlar etkilenen damarın lokalizasyonuna ve büyüklüğüne göre değişir (38). Yapılan çalışmalarda çocuklarda tromboz en sık kraniyal

bölgede raporlanmıştır. Ören ve ark. (149) tarafından yapılan çalışmada tromboz bölgeleri; %32,5 serebral tromboz, %24 DVT, %10,3 portal ven trombozu olarak raporlanmıştır. Bu çalışmada hastaların geri kalanında ise ürokinaz, streptokinaz, heparin ve DMAH'ın varfarin sodyum ile birlikte kullanımı gibi modifiye tedaviler seçili hastalarda uygulanmıştır. Güneş ve ark. (146) yaptığı çalışmada %51 serebral venöz tromboz, %32,6 DVT, %8,2 portal ven trombozu bulunmuştur. Kuzucu ve ark. (21) ise hastaların %88,7'sinde venöz tromboz tespit etmişler bunların da en sık kraniyal bölgede (%48,7) yerleşim gösterdiğini saptamışlardır. Celkan ve ark. (4) ve Lawson ve ark. (154) da benzer şekilde çocuklarda en fazla serebral tromboz tespit edilmişlerdir. Özbek ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada(142) trombozlu çocuk hastaların %56,5'inde venöz tromboz, %31,2'sinde arteriyel tromboz ve %12,3'ünde hem venöz hem de arteriyel tromboz görülmüştür. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hastaların %75'inde venöz tromboz görülmüş olup tüm trombozların %51,6'sı serebral yerleşimli, %17,2'si ise DVT idi.

Trombozun yerine göre hastaların başvuru şikayetleri değişiklik gösterebilmektedir. Hastalarda baş ağrısı, dolaşım bozukluğu, ekstremitelerde güçlük, görme bozukluğu gibi şikayetler görülebilir (21). Bizim çalışmamızda hastalar en fazla morarma, baş ağrısı, karın ağrısı, batın distansiyonu ve ekstremitelerde şişlik şikayetleriyle başvurdu. Çalışmamızdaki şikayetlerin bu şekilde dağılmasının nedeni en fazla serebral trombozların, DVT'lerin ve portal ven trombozlarının görülmesi olabilir. Çünkü serebral trombozların KİBAS'a bağlı olarak baş ağrısı yaptıkları (48), aynı zamanda portal ven trombozunun portal hipertansiyona sebep olduğu ve bunun da özellikle karın bölgesinde morarmalara neden olduğu bilinmektedir (38).

Trombozlu hastalarda akkiz risk faktörlerinin yanında herediter risk faktörleri de önemlidir. Bunlardan biri de Faktör V Leiden mutasyonudur. Faktör V Leiden tanımı faktör V geninin 1691. nükleotidinin tek bazındaki mutasyon sonucunda ortaya çıkan tek aminoasit değişimini ifade eder (56). Faktör V Leiden mutasyonunun en sık olarak izlendiği toplumlar Avrupalılar ve Beyaz Amerikalılardır (58-60). Dünya genelinde heterozigot kişilerin yaygınlığı %3-18,8 arasındadır (59-62). Homozigot kişilerin sıklığı 1/5000'dir (58). Faktör V Leiden mutasyonunun trombozlu hastalarda sıklığı %12-29,5 arasında değişmektedir (155). Türkiye'de trombozlu olgularda Faktör V Leiden mutasyonu sıklığını Akar ve ark. (63) %29, Ören ve ark. (149) %27, Özbek ve ark. (142) %14, Kuzucu ve ark. (21) %20,2, Çolak ve ark. (143) %20,5 olarak bildirmişlerdir.

Yapılan bazı çalışmalarda homozigot mutasyon görülmemiştir (85, 156). Bizim çalışmamızda ise heterozigotluk oranı %4,7 olup homozigot mutasyon tespit edilmedi. Çalışmamızın sonuçları homozigot mutasyonun olmaması açısından literatür ile uyumlu olmakla birlikte heterozigot mutasyon açısından literatüre göre daha düşük oran bulunmuştur. Bu durum genetik yapının bölgesel farklılıkları ile ya da çalışmanın yapıldığı süreçte başvuran hasta profili ile alakalı olabilir.

Literatürdeki diğer tromboz çalışmaları değerlendirildiğinde Faktör V Leiden taşıyıcılarında en fazla venöz tromboz görülmüştür (60). Çolak ve ark.'nın (143) yapmış olduğu çalışmada da Faktör V Leiden mutasyonu taşıyan bireylerde en yüksek oranda (%40) venöz tromboz bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Faktör V Leiden taşıyıcılarında en fazla venöz tromboz (%66,7) görüldü.

Faktör V Leiden ile tanı yaşı ilişkisini araştıran yetişkin çalışmaları bulunmakla birlikte çocukta yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çolak ve ark.'nın (143) yapmış olduğu çalışmada Faktör V Leiden heterozigot bireyler %60 oranında 1-9 yaş arasında bulunmuştur fakat istatistiksel olarak diğer hastalardan anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Faktör V Leiden mutasyonu ile tromboz tanı yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Protrombotik risk faktörü olarak Protrombin gen mutasyonu Faktör V Leiden mutasyonundan sonra ikinci en sık genetik risk etmenidir. Heterozigot kişilerin sıklığı %0-3 iken homozigot kişilerin sıklığı 1/10.000'dir (67). Akar ve ark. (157) tarafından yapılan araştırmada ülkemizde sağlıklı bireylerde protrombin gen mutasyonu heterozigotluk sıklığı %2,7 olarak bulunmuştur. Literatürdeki trombozlu hastalar arasında yapılan araştırmalarda protrombin mutasyonunun sıklığı; %4-9 arasında bulunmuştur (146, 155, 158). Kuzucu ve ark.'nın (21) araştırmasında trombozlu vakalarda protrombin gen mutasyonu sıklığı % 1,6 olarak bulunmuştur. Protrombin gen mutasyonu taşıyan hastalarda en fazla venöz tromboz görülmekle beraber bu bireyler derin ven trombozu, pulmoner emboli, serebral ven trombozu gibi venöz trombozlara da yatkındırlar (67). Yapılan çalışmaların bazılarında homozigot mutasyon görülmemiştir (155, 156). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Protrombin heterozigot mutasyonu %6,3 hastada görülmüşken homozigot mutasyon hiçbir hastada tespit edilmedi. Yine literatür ile uyumlu olarak heterozigot mutasyon görülen tüm hastalarda venöz tromboz tespit edildi.

Protrombin G20210A mutasyon varlığı ile tromboz tanı yaşı ile ilgili erişkin çalışmalar mevcut olmakla beraber (159) çocuk hastalarda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çolak ve ark'nın (143) yapmış olduğu çalışmada hastaların yarısı 1-10 yaş ve diğer yarısı ise 11-19 yaş arasında tromboz tanısı almıştır. Protrombin G20210A ile tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir. Bizim çalışmamızda ise heterozigot mutasyon görülen hastaların tanı yaşı normal hastaların tanı yaşından anlamlı şekilde yüksek bulundu.

MTHFR A1298C mutasyonu için heterozigot bireylerin toplumumuzdaki sıklığı %43,7, homozigot bireylerin sıklığı ise %5' tir (86, 160). Ven trombozu riskini artırmadığına dair erişkin çalışmaları bulunmaktadır (85). Fakat diğer trombofilik mutasyonlarla beraber olduğunda venöz tromboz riskinde anlamlı artışa sebep olduğu tahmin edilmektedir (161). Ülkemizde yapılan bir çalışmada trombozlu çocuk hastalarda heterozigot MTHFR A1298C mutasyon sıklığı %20, homozigot MTHFR A1298C mutasyonu %9 oranında bulunmuştur. Aynı zamanda MTHFR A1298C mutasyonu görülenlerin %45'inin serebral trombozunun olduğu görülmüştür (143). Bizim çalışmamızda hastaların %31,3'ünde MTHFR A1298C heterozigot mutasyonu, %25'inde ise homozigot mutasyonu görüldü. Suriyeli hastaların %14,3'ünde heterozigot MTHFR A1298C mutasyonu ve %42,9'unda homozigot MTHFR A1298C mutasyonu görülmüştür. MTHFR A1298C mutasyonu görülenlerin %50'sinde serebral tromboz olduğu belirlendi.

Çocuklarda gelişen tromboembolik olayların tedavisi; destek tedavisi, antitrombotik tedavi, trombolitik tedavi ve trombektomiyi içermektedir. Ören ve ark. (149) tarafından yapılan çalışmada tromboz tedavisinde heparin (%13,7), DMAH (%5,2), varfarin (%1,8) kullanılmış olup trombektomi hiçbir hastada uygulanmamıştır. Bu çalışmada hastaların geri kalanında ürokinaz, streptokinaz veya seçilmiş hastalarda kullanılan kombine tedaviler uygulanmıştır. Bursa'da yapılan çalışmada tromboz hastalarının %81'ine DMAH, %9'una Heparin, %3,6'sında t-PA, %2,7'sinde trombektomi uygulanmıştır (21). Samsun'da yapılan çalışmada tromboz hastalarının %86,3'ü DMAH, %18,9'u oral antikoagülan, %4,2'si ise t-PA tedavisi almıştır (143). Türk Pediatrik Hematoloji Derneği verilerine göre tromboembolik çocuk hastalarda t-PA uygulanma oranı %5 olarak tespit edilmiştir (149). Bizim çalışmamızda ise hastaların %93,8'ine DMAH, %3,1'ine varfarin sodyum, %1,6'sına heparin ve %1,6'sına t-PA uygulandı. Devam tedavisinde hastaların %81,3'ü varfarin sodyum kullandı. Bizim

çalışmamızda akut dönemde DMAH kullanım oranının yüksek olması yan etkilerinin daha az olması ve takibinin daha kolay olması nedeniyle tercih edilmesi ile ilgilidir.

Çocuklarda trombozların tekrar etme olasılıkları, takip sürecinin uzunluğuna bağlı olarak değişmekle birlikte genel olarak %4-21 arasında değişmektedir (33). Bazı yayınlara göre trombozun nüksetme oranı %2,5-9 arasındadır (142, 149, 162). Ersoy ve ark.'nın (21) yaptığı çalışmada rekürrens oranı %8,6 olarak, Çolak ve ark.'nın (143) yapmış olduğu çalışmada ise %2,1 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da rekürrens oranı % 1,6 olarak tespit edildi.

Ören ve ark. (149) tarafından yapılan çalışmada tromboz nedeniyle takip edilen hastalarda ölüm oranı %24 olarak bulunmuş olup bu hastaların sadece %2,1'inde direkt tromboz nedenli ölüm tespit edilmiştir. Literatürde tromboz nedeni ile başvuran hastalarda toplam mortalite oranı %16-20 arasında değişmektedir (163, 164). Andrew ve ark. (31) ve Monagle ve ark. (163) tarafından yapılan çalışmalarda doğrudan tromboz ilişkili mortalite oranı %2,2 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise hastalarımız arasında bir hasta tromboz nedeni ile bir hastada tromboz dışı nedenden dolayı vefat etmiştir. Genel mortalite oranı %3,1,tromboza bağlı mortalite oranı ise %1,6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki genel mortalite oranı literatüre göre düşük olmasına rağmen doğrudan tromboz ile ilişkili mortalite oranı literatür ile uyumlu bulunmuştur. Genel mortalite oranının düşük olması hasta profilinin (genel durum, ek hastalık, kateter takılma oranı vb.) diğer çalışmalara göre daha iyi olması ile alakalı olabilir.

Yapılan çalışmalarda nedeni tam aydınlatılamamış olmakla birlikte tromboz hastalarında enfeksiyon varlığı ile trombozun lokalizasyonu arasında bir ilişki vardır. Şenol ve ark. (165) tarafından yapılan çalışmada trombozu olan 16 erişkin hasta arasında enfeksiyonu olan hastaların tamamında tromboz yeri serebral bölge olarak bulunmuştur. Celkan ve ark. (4) tarafından yapılan çalışmada enfeksiyonu olan 6 hastanın 5'inde (%83,3) kraniyal trombüs görülmüştür. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde enfeksiyonu olan 19 hastanın 13'ünün (%68,4) tromboz lokalizasyonu kraniyal bölge idi.

Çalışmamızın retrospektif olması, trombofili tetkiklerinin bir kısmının hastanemizde çalışmadığı için dış laboratuvara gönderilme gerekliliği ve protein C, S ve antitrombin III eksikliklerinde anne babadan taşıyıcılık açısından tetkik gönderilememiş olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde Ocak 2009 - Ocak 2020 yılları arasında çeşitli yakınmalarla yatan 48.609 hastadan tetkik ve muayene sonucunda tromboz tespit edilerek yeterli dosya bilgilerine ulaşılan 64 olgunun dosyası retrospektif olarak taranmış ve elde edilen verilerle aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. Hastaneye yatan çocuk hastalar arasında tromboz sıklığı 17,2/10.000 olarak bulunmuştur.
2. Çalışmaya alınan hastaların 55'inde (%85,9) en az bir tane protrombotik risk faktörü bulunmuştur. Hastaların 43'ünde (%67,2) herediter, 39'unda (%60,9) ise akkiz risk faktörleri tespit edilmiştir. Hastaların 27'sinde (%42,2) ise hem herediter hem de akkiz risk faktörleri birlikte tespit edilmiştir.
3. Tromboz tespit edilen çocukların 9'unda (%14,1) kateter mevcuttu ve en fazla oranda umblikal (%44,4) kateter takıldığı tespit edildi. Kateter takılan hastaların 8'i (%88,9) 0-2 yaş grubunda bulunmaktadır.
4. Hastalarda görülen trombozların 16'sı (%25) arteriyel, 48'i (%75) ise venöz tromboz şeklindedir.
5. En sık görülen arteriyel trombozlar ICA (%37,5) ve MCA (%37,5) trombozları iken en sık görülen venöz tromboz ise portal ven (%27,1) trombozu şeklinde bulunmuştur. Trombozların 33'ü (%51,6) serebral yerleşimli olup, 11'i (%17,2) DVT şeklindedir.
6. Hastaların 3'ünde (%4,7) FV Leiden heterozigot mutasyonu, 4'ünde (%6,3) Protrombin 20210 A heterozigot mutasyonu, 20'sinde (%31,3) MTHFR A1298C heterozigot ve 16'sında (%25) MTHFR A1298C homozigot mutasyonu tespit edilmiştir.
7. Hastalara akut dönemde en fazla DMAH tedavisi uygulanmış olup ek olarak en fazla varfarin sodyum tedavisi uygulanmıştır.
8. Protrombin 20210A mutasyonu görülen hastaların tanı yaşı mutasyon görülmeyen hastaların yaşından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Çalışmanın sonunda çıkarılacak önerilerimiz:

- Çocukluk çağında tromboz önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak göze çarpmaktadır. Yapılan çalışmalarda trombozun insidansının giderek artmakta olduğu görülmüştür.
- Trombozu olan çocuk hastalarda edinilmiş ve kalıtsal risk faktörleri ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalı, kalıtsal risk faktörü bulunursa hem ailenin öteki fertleri bilgilendirmeli hem de trombozlu birey tromboz rekürrensi açısından yakın takip edilmelidir.
- Akkiz çocukluk çağı trombozlarında enfeksiyonlar ve kateter uygulamaları önemli bir yer tutmaktadır. Enfeksiyonlardan korunmak için hijyen ve sterilizasyon yolları anlatılmalı, kateterler tromboz açısından yakın takip edilmelidir.
- Tromboz risk faktörü bulunan çocuklar için önleyici ve profilaktik tedbirlerin alınması önemlidir.
- Tromboza bağlı olarak meydana gelen morbidite ve mortalitenin düşürülmesi için hızlı tanı ve etkin tedavi yöntemleri geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Yang JY, Chan AK. Pediatric thrombophilia. *Pediatric Clinics*. 2013;60(6):1443-62.
2. Raffini L. Thrombophilia in children: who to test, how, when, and why? *Hematology*. 2008;2008(1):228-35.
3. van Ommen CH, Middeldorp S, editors. Thrombophilia in childhood: to test or not to test. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2011: © Thieme Medical Publishers.
4. Celkan T, Apak H, Özkan A, Güven V, Erkan T, Çokuğraş FÇ, et al. Hastanede yatan çocuklarda saptanan tromboz etiyolojisi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2004;39(2):65-70.
5. Ünver O, Ekinci G, Kutlubay BI, Gülten T, Güneş S, Hacıfazlıoğlu NE, et al. Çocuklarda serebral tromboz olgularının değerlendirilmesi. *Turkish Pediatrics Archive/Türk Pediatri Arşivi*. 2016;51(2):87-93.
6. Heller C, Heinecke A, Junker R, Knöfler R, Kosch A, Kurnik K, et al. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation*. 2003;108(11):1362-7.
7. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(6):417-23.
8. Lynch J, Nelson KB. Epidemiology of perinatal stroke *Curr Opin Pediatr*. 2001; 13:499-505.
9. Revel-Vilk S, Massicotte P. Thromboembolic diseases of childhood. *Blood reviews*. 2003;17(1):1-6.
10. Yüksel L. Çocuklarda trombofili ve antikoagulan tedavi. In: Ferhanoğlu B, Başlar Z, Celkan T, editors. Kanama ve tromboza eğilim. İstanbul: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2003. p. 199-215.
11. Dlamini N, Billingham L, Kirkham FJ. Cerebral venous sinus (sinovenous) thrombosis in children. *Neurosurgery Clinics*. 2010;21(3):511-27.
12. Sébire G, Tabarki B, Saunders D, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain*. 2005;128(3):477-89.

13. Scott JP, Raffini LJ. Hemorrhagic and Thrombotic Diseases. In: Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Health;. 2015. p. 2379–97.
14. Journeycake JM, Yang J, Chan AKC. Disorders of the Blood. In: Rudolph, Colin D. Rudolph, Abraham M. Lister GE, First LR, Gershon AA, editors. Rudolph's Pediatrics. 22nd ed. Philadelphia: McGraw-Hill Education. 2013. p. 1637–85.
15. Anak S, Aydoğan G, Çetin M, İrkem G, Kemahlı S, Öztürk G, et al. Pediatrik Hematoloji. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2011.2011.
16. Kottke-Marchant K. Genetic polymorphisms associated with venous and arterial thrombosis: an overview. Archives of pathology & laboratory medicine. 2002;126(3):295-304.
17. Wells P, Anderson D. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism. Hematology American Society of Hematology Education Program. 2013;2013:457-63.
18. Schneppenheim R, Greiner J. Thrombosis in infants and children. Hematology. 2006;2006(1):86-96.
19. Rizzi M, Barnes CA. Diagnostic Approach to a Child with Thrombosis. In: SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. Basel: Karger. 2013. p. 124–40.
20. Andrews RK, Berndt MC. Platelet physiology and thrombosis. Thrombosis Research. 2004;114(5):447-53.
21. Ersoy Kuzucu T. Çocukluk çağında tromboz [Tıpta uzmanlık tezi]. Bursa: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 2016.
22. Gailani D, Renné T. Intrinsic Pathway of Coagulation and Arterial Thrombosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2007;27(12):2507-13.
23. Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombus Formation. New England Journal of Medicine. 2008;359(9):938-49.
24. Dardik R, Loscalzo J, Inbal A. Factor XIII (FXIII) and angiogenesis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2006;4(1):19-25.
25. Salzman EW. Plasma coagulation factors. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman E W (Eds.). Hemostasis and thrombosis basic principles and clinical practice. 3th ed. Philadelphia: JB. Lippincott Co. 1994. p. 3-18.

26. Segel GB, Francis CA. Anticoagulant proteins in childhood venous and arterial thrombosis: a review. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2000;26(5):540-60.
27. Wang Y, Ni H. Fibronectin maintains the balance between hemostasis and thrombosis. *Cellular and molecular life sciences*. 2016;73(17):3265-77.
28. Gürgey A. Çocukluk çağı tromboembolilerinde klinik bulgular. 21. Pediatri Günleri Bildir Özet Kitabı. 1999. p. 149–54.
29. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood-New York-*. 1996;87:3531-44.
30. Leys D, Lucas C, Gobert M, Deklunder G, Pruvo J-P. Cervical artery dissections. *European neurology*. 1997;37(1):3-12.
31. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. 1994.
32. Andrew M, Monagle PT, Brooker L. Thromboembolic Complications During Infancy and Childhood. In: Andrew M, editor. *Congenital Prothrombotic Disorders*. London: B.C.Decker Hamilton. 2000. p. 51–102.
33. Chan AK, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2012;2012(1):439-43.
34. Parker RI. Thrombosis in the pediatric population. *Crit Care Med*. 2010;38:71–5.
35. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K, Crump C. Gestational age and risk of venous thromboembolism from birth through young adulthood. *Pediatrics*. 2014;134(2):e473-e80.
36. Ören H. Çocukluk çağında tromboz. *Hematolog*. 2014;4:496–518.
37. Parasuraman S, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in children. *Circulation*. 2006;113(2):12-6.
38. Ünüvar A, Ören H, Balkan C, Fışgın T. Çocukluk Çağında Tromboz Tanı ve Tedavi Rehberi. İstanbul; 2014.

39. Twig G, Zandman-Goddard G, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Systemic thromboembolism in inflammatory bowel disease: mechanisms and clinical applications. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1051(1):166-73.
40. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke*. 1995. p. 361–7.
41. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117:25–146.
42. Ganesan V, Savvy L, Chong WK, Kirkham FJ. Conventional cerebral angiography in children with ischemic stroke. *Pediatric neurology*. 1999;20(1):38-42.
43. Silman AJ. Studies of disease occurrence. In: Silman AJ, Macfarlane GJ, editors. *Epidemiological Studies: A Practical Guide*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1995. p. 29–33.
44. Uzun Ş, Sarıcıoğlu F, Çeliker V. Derin Ven Trombozu. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2007;27(6):853-61.
45. Kytle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *The Lancet*. 2005;365(9465):1163-74.
46. Patocka C, Nemeth J. Pulmonary embolism in pediatrics. *The Journal of emergency medicine*. 2012;42(1):105-16.
47. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *The Journal of pediatrics*. 2004;145(4):563-5.
48. Menascu S, Lotan A, Zeev BB. Cerebral venous thrombosis in the Mediterranean area in children. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2011;3(1):1-6.
49. Satoh S, Shirane R, Yoshimoto T. Clinical survey of ischemic cerebrovascular disease in children in a district of Japan. *Stroke*. 1991;22(5):586-9.

50. Zuber M, Toulon P, Marnet L, Mas J-L. Factor V Leiden mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 1996;27(10):1721-3.
51. Karafin L, Stearns TM. Renal vein thrombosis in children. *The Journal of urology*. 1964;92(2):91-7.
52. Dubuisson C, Boyer-Neumann C, Wolf M, Meyer D, Bernard O. Protein C, protein S and antithrombin III in children with portal vein obstruction. *Journal of hepatology*. 1997;27(1):132-5.
53. Saba D, Yılmaz E. Post-trombotik Sendrom. *Türkiye Klinikleri Kalp Damar Cerrahisi-Özel Konular*. 2015;7(3):51-7.
54. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Annals of internal medicine*. 2003;138(2):128-34.
55. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):419-96.
56. de Visser MC, Rosendaal FR, Bertina RM. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1999;93(4):1271-6.
57. Kodish E, Potter C, Kirschbaum NE, Foster PA. Activated protein C resistance in a neonate with venous thrombosis. *The Journal of pediatrics*. 1995;127(4):645-8.
58. Kujovich JL. Factor v Leiden thrombophilia. *Genetics in Medicine*. 2011;13(1):1-16.
59. Middeldorp S, Levi M, editors. *Thrombophilia: an update. Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2007: Copyright© 2007 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
60. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *British journal of haematology*. 2008;143(3):321-35.

61. Whitlatch NL, Ortel TL, editors. Thrombophilias: when should we test and how does it help? Seminars in respiratory and critical care medicine; 2008: © Thieme Medical Publishers.
62. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *bmj*. 2014;349.
63. Akar N, Akar E, Dalgın G, Sözüöz A, Ömürlü K, Cin S. Frequency of factor V (1691 G→ A) mutation in Turkish population. *Thrombosis and haemostasis*. 1997;78(01):1527-8.
64. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *American heart journal*. 2003;146(6):948-57.
65. Rosendaal F, Koster T, Vandenbroucke J, Reitsma P. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance) [see comments]. *Blood*. 1995;85(6):1504-8.
66. Poort S, Rosendaal F, Reitsma P, Bertina R. 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):3698-703.
67. Kujovich JL. Prothrombin-related thrombophilia. *GeneReviews®*[Internet]: University of Washington, Seattle; 2014.
68. Akar N, Misirlioglu M, Akar E, Avcu F, Yalçın A, Sözüöz A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *American journal of hematology*. 1998;58(3):249-.
69. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, Keavney BD, Lowe GD, Collins R, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66 155 cases and 91 307 controls. *The Lancet*. 2006;367(9511):651-8.
70. Jiang B, Ryan KA, Hamedani A, Cheng Y, Sparks MJ, Koontz D, et al. Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: the genetics of early-onset stroke study and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(4):961-7.

71. Goldenberg N, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. *Haemophilia*. 2008;14(6):1214-21.
72. Nagumo K, Fukushima T, Takahashi H, Sakakibara Y, Kojima S, Akikusa B. Thyroid crisis and protein C deficiency in a case of superior sagittal sinus thrombosis. *Brain and nerve= Shinkei kenkyu no shinpo*. 2007;59(3):271-6.
73. Vrabec JP, Levin LA. Type II protein C deficiency in a 16-year-old girl with central retinal vein occlusion. *American journal of ophthalmology*. 2007;143(2):341-2.
74. Mahmoodi BK, Brouwer JLP, Veeger NJ, van der Meer J. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age. *Circulation*, 118, 1659-1667. 2008.
75. Beyan C. Trombofili. *HematoLog* 2014;4:4389-400.
76. Lindhoff-Last, Luxembourg. Evidence-based indications for thrombophilia screening. *Vasa*. 2008;37(1):19-30.
77. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia*. 2008;14(6):1229-39.
78. Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for antithrombin deficiency. *American journal of hematology*. 2010;85(12):947-50.
79. Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J, Henderson P, Blachman MA. Thrombosis in antithrombin- III- deficient persons. Report of a large kindred and literature review. *Ann Intern Med* 1992;116:754-761.
80. Daif A, Awada A, Al-Rajeh S, Abduljabbar M, Al Tahan AR, Obeid T, et al. Cerebral venous thrombosis in adults: a study of 40 cases from Saudi Arabia. *Stroke*. 1995;26(7):1193-5.
81. GĂMAN AM, Găman G. Deficiency of Antithrombin III (AT III)-case report and review of the literature. *Current health sciences journal*. 2014;40(2):141.
82. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;90(1):1-11.
83. Mahajerin A, Obasaju P, Eckert G, Vik T, Mehta R, Heiny M. Thrombophilia testing in children: a 7 year experience. *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(3):523-7.

84. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(2):292-9.
85. Akar N, Akar E, Akçay R, Avcu F, Yalcin A, Cin S. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677 CT, 1298 AC, and 1317 TC on factor V 1691 mutation in Turkish deep vein thrombosis patients. *Thrombosis research*. 2000;97(3):163-7.
86. Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kara I. Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkey. *Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease*. 2005;23(1):51-4.
87. Nejat A. Molecular approach to Turkish pediatric stroke patients. *Turk J Haematol*. 2002;19(2):245-53.
88. Walshe LJ, Malak SF, Eagan J, Sepkowitz KA. Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(15):3276-81.
89. Lee A, Levine MN, Butler G, Webb C, Costantini L, Gu C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(9):1404-8.
90. Kamphuisen PW, Lee AY. Catheter-related thrombosis: lifeline or a pain in the neck? *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2012;2012(1):638-44.
91. Kucher N. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(9):861-9.
92. Levi M, Schultz M. vander, PT Sepsis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:559-66.
93. Donzé JD, Ridker PM, Finlayson SR, Bates DW. Impact of sepsis on risk of postoperative arterial and venous thromboses: large prospective cohort study. *Bmj*. 2014;349:g5334.
94. Allen KS, Sawheny E, Kinasewitz GT. Anticoagulant modulation of inflammation in severe sepsis. *World journal of critical care medicine*. 2015;4(2):105.

95. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(2):109-11.
96. Rickles FR, Levine MN. Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta haematologica*. 2001;106(1-2):6-12.
97. Athale U. Thrombosis in pediatric cancer: identifying the risk factors to improve care. *Expert Review of Hematology*. 2013;6(5):599-609.
98. Piovesan D, Attard C, Monagle P, Ignjatovic V. Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost*. 2014;111(6):1015-21.
99. Gardiner EE, Andrews RK. Neutrophil extracellular traps (NETs) and infection-related vascular dysfunction. *Blood reviews*. 2012;26(6):255-9.
100. Belman AL, Roque CT, Ancona R, Anand AK, Davis RP. Cerebral venous thrombosis in a child with iron deficiency anemia and thrombocytosis. *Stroke*. 1990;21(3):488-93.
101. Kidd L, Mackman N. Prothrombotic mechanisms and anticoagulant therapy in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2013;23(1):3-13.
102. Kenneth IA. Hypercoagulability and thrombotic complications in hemolytic anemias. *Haematologica*. 2009;94(11):1481-4.
103. Kinoshita Y, Taniura S, Shishido H, Nojima T, Kamitani H, Watanebe T. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Associated With Iron Deficiency. *Neurologia medico-chirurgica*. 2006;46(12):589-93.
104. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Iron and thrombosis. *Annals of hematology*. 2008;87(3):167-73.
105. 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. *Heart*. 1993;69(2):179-82.
106. Olgun N, Uysal KM, Irken G, Unal N, Undar B, Akkoç N, et al. Platelet activation in congenital heart diseases. *Acta paediatrica Japonica : Overseas edition*. 1997;39(5):566-9.

107. Levin E, Wu J, Devine DV, Alexander J, Reichart C, Sett S, et al. Hemostatic parameters and platelet activation marker expression in cyanotic and acyanotic pediatric patients undergoing cardiac surgery in the presence of tranexamic acid. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;83(01):54-9.
108. Tempe DK, Virmani S. Coagulation abnormalities in patients with cyanotic congenital heart disease. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2002;16(6):752-65.
109. Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, Barst RJ, Bauman M, Erickson CC, et al. Prevention and Treatment of Thrombosis in Pediatric and Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2013;128(24):2622-703.
110. Giglia TM, Bulas DI, Sell JE, Chamberlain RS, Quivers ES. Thrombotic complications in a pediatric cardiovascular surgery population: a nine-year experience . *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:465.
111. Manlhiot C, Menjak IB, Brandao LR, Gruenwald CE, Schwartz SM, Sivarajan VB, et al. Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. *Circulation*. 2011;124(14):1511-9.
112. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome–associated thromboembolic disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(3):513-20.
113. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics*. 2009;124(2):747-57.
114. Myakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch D, Brey R, Cervera R. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
115. Cervera R, Tektonidou M, Espinosa G, Cabral A, González E, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus*. 2011;20(2):174-81.
116. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention

of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):152-84.

117. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KWM, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ*. 2010;340:c2541.
118. Jansson JH, Johansson B, Boman K, Nilsson TK. Hypo-fibrinolysis in patients with hypertension and elevated cholesterol. *Journal of internal medicine*. 1991;229(4):309-16.
119. National Heart L, Institute B. Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. NHLBI Oct 2012. 2019.
120. Kawasaki T, Kambayashi J-i, Sakon M. Hyperlipidemia: a novel etiologic factor in deep vein thrombosis. *Thrombosis research*. 1995;79(2):147-51.
121. Schöning M, Klein R, Krägeloh-Mann I, Falck M, Bien S, Berg P, et al. Antiphospholipid antibodies in cerebrovascular ischemia and stroke in childhood. *Neuropediatrics*. 1994;25(01):8-14.
122. deVeber G, Monagle P, Chan A, MacGregor D, Curtis R, Lee S, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Archives of Neurology*. 1998;55(12):1539-43.
123. Hagstrom JN, Walter J, Bluebond-Langner R, Amatniek JC, Manno CS, High KA. Prevalence of the factor V Leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease. *The Journal of pediatrics*. 1998;133(6):777-81.
124. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Torres AF, Pieroni G, Frontroth JP. Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Archives of Neurology*. 1999;56(8):967-71.
125. Heller C, Becker S, Scharer I, Kreuz W. Prothrombotic risk factors in childhood stroke and venous thrombosis. *European journal of pediatrics*. 1999;158(3):S117-S21.
126. Kirkham FJ, Prengler M, Hewes DK, Ganesan V. Risk factors for arterial ischemic stroke in children. *Journal of Child Neurology*. 2000;15(5):299-307.

127. Glueck CJ, Daniels SR, Bates S, Benton C, Tracy T, Third JL. Pediatric victims of unexplained stroke and their families: familial lipid and lipoprotein abnormalities. *Pediatrics*. 1982;69(3):308-16.
128. Glueck CJ, Bates SR. Migraine in children: association with primary and familial dyslipoproteinemias. *Pediatrics*. 1986;77(3):316-21.
129. Chan A, deVeber G, editors. Prothrombotic disorders and ischemic stroke in children. *Seminars in pediatric neurology*; 2000: Elsevier.
130. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*. 2004;53(4):542-8.
131. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *The Lancet*. 2010;375(9715):657-63.
132. Morís G. Inflammatory bowel disease: an increased risk factor for neurologic complications. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(5):1228.
133. Johannesdottir SA, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Autoimmune skin and connective tissue diseases and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2012;10:815-21.
134. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Amedei A, Niccolai E, D'Elia MM, et al. Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment. *Thromb J*. 2015;13:15.
135. Godat LN, Kobayashi L, Chang DC, Coimbra R. Can we ever stop worrying about venous thromboembolism after trauma? . *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78:475-80.
136. Thompson AJ, McSwain SD, Webb SA, Stroud MA. Thromboembolism prophylaxis in the pediatric trauma population. *J Pediatr Surg*. 2013;48:1413-21.
137. Kareon C, Akl EA, Camerota AJ. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:414-494.

138. Manco-Johnson MJ, Grabowski EB, Hellgreen M. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost* 2002; 88: 155-6.
139. Balkan C. Çocukluk çağında tromboz ve tedavisi. XXXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi Konuşmaları Kitapçığı 2013;81-85.
140. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. *Thrombosis and haemostasis*. 2013;110(10):697-705.
141. Klaassen IL, van Ommen CH, Middeldorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(7):1073-7.
142. Ozbek N, Alioglu B, Avci Z, Malbora B, Onay O, Ozyurek E, et al. Incidence of and risk factors for childhood thrombosis: a single-center experience in Ankara, Turkey. *Pediatric hematology and oncology*. 2009;26(1):11-29.
143. Wright JM, Watts RG. Venous thromboembolism in pediatric patients: epidemiologic data from a pediatric tertiary care center in Alabama. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2011;33(4):261-4.
144. Çolak Ü. Çocuklarda tromboz ve sebepleri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun, Uzmanlık tezi, 2015; 40-89.
145. Celkan T. Çocukluk çağında kalıtsal nedenli tromboz. *Türk Pediatri Arşivi*. 2003;3:131-46.
146. Günes AM, Baytan B, Günay Ü. The influence of risk factors in promoting thrombosis during childhood: the role of acquired factors. *Pediatric hematology and oncology*. 2006;23(5):399-410.
147. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdré L, Lunghi B, Bernardi F, et al. Predictive Value of D-Dimer Test for Recurrent Venous Thromboembolism After Anticoagulation Withdrawal in Subjects With a Previous Idiopathic Event and in Carriers of Congenital Thrombophilia. *Circulation*. 2003;108(3):313-8.

148. Gurgey A, Aslan D. Outcome of noncatheter-related thrombosis in children: influence of underlying or coexisting factors. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2001;23(3):159-64.
149. Ören H, Devecioğlu Ö, Kemahli S, Vergin C, Kavakli K, Meral A, et al. Analysis of pediatric thrombotic patients in Turkey. *Pediatric hematology and oncology*. 2004;21(7):573-83.
150. Smitherman AB, Alexander T, Connelly M, Snaveley AC, Weston BW, Liles EA, et al. The incidence of catheter-associated venous thrombosis in noncritically ill children. *Hospital pediatrics*. 2015;5(2):59-66.
151. Korkmaz M. Çocuk yoğun bakım ünitesinde santral venöz kateter ile izlenen hastalarda tromboz sıklığı ve predispozan faktörlerin belirlenmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun, Uzmanlık Tezi, 2015; 33-35.
152. Ehrenforth S, Junker R, Koch H-G, Kreuz W, Münchow N, Scharrer I, et al. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. *European journal of pediatrics*. 1999;158(3):S97-S104.
153. Van Rooden CJ, Rosendaal FR, Meinders AE, Van Oostayen JA, Van Der Meer F, Huisman MV. The contribution of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation to the risk of central venous catheter-related thrombosis. *haematologica*. 2004;89(2):201-6.
154. Lawson SE, Butler D, Enayat MS, Williams MD. Congenital thrombophilia and thrombosis: a study in a single centre. *Archives of Disease in Childhood*. 1999;81(2):176.
155. Junker R, Koch H-G, Auberger K, Münchow N, Ehrenforth S, Nowak-Göttl U. Prothrombin G20210A gene mutation and further prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(10):2568-72.
156. Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W, von Eckardstein A, Kosch A, Nohe N, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;97(4):858-62.

157. Akar N, Akar E, Misirlioğlu M, Avcu F, Yalçın A, Cin Ş. Search for genetic factors favoring thrombosis in Turkish population. *Thrombosis research*. 1998;92(2):79-82.
158. Nowak-Göttl U, Kurnik K, Krümpel A, Stoll M. Thrombophilia in the young. *Hämostaseologie*. 2008;28:16-20.
159. Weingarz L, Schindewolf M, Schwonberg J, Hecking C, Wolf Z, Erbe M, et al. Thrombophilia and risk of VTE recurrence according to the age at the time of first VTE manifestation. *Vasa*. 2015;44(4):313-23.
160. Güleç S, Aras Ö, Akar E, Tutar E, Omurlo K, Avci F, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of premature myocardial infarction. *Clinical cardiology*. 2001;24(4):281-4.
161. Simsek E, Yesilyurt A, Pinarli F, Eyerci N, Ulus AT. Combined genetic mutations have remarkable effect on deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism occurrence. *Gene*. 2014;536(1):171-6.
162. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(5):676-81.
163. Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatric Research*. 2000;47(6):763-6.
164. Sifontes MT, Nuss R, Hunger SP, Waters J, Jacobson LJ, Manco-Johnson M. Activated protein C resistance and the factor V Leiden mutation in children with thrombosis. *American journal of hematology*. 1998;57(1):29-32.
165. Şenol Mg, Toğrol E, Kaşıkçı T, Tekeli H, Özdağ F, Saraçoğlu M. Serebral Venöz Tromboz: 16 Olgunun İncelenmesi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*. 2009;11(1):32-7.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı

T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE YAYIN ETİĞİ KURULU (Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu)			
Oturum Tarihi	Oturum Sayısı	Karar Sayısı	
01.06.2021	11	2020/754	
Çalışma Adı:	Tromboz Tanısıyla İzlenen Çocukların Risk Faktörleri, Tedavi ve Takiplerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi		
Araştırmacılar:	Doç. Dr. Arzu AKYAY (Danışman) Araştırma Görevlisi Sevim Şeyma OĞUZALP (Yardımcı Araştırmacı)		
Başvurunuz; üniversitemiz Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından uygun olup-olmadığı hususundaki başvurusuna ilişkin raportör raporu görüşüldü. Çalışma Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından değerlendirildiğinde; <u>çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna;</u> oy birliği ile karar verilmiştir.			
Prof. Dr. Osman CELBİŞ Etik Kurul Başkanı			
Prof. Dr. Kadir ERTEM Etik Kurul Başkan Yrd.	KATILDI	Prof. Dr. Barış OTLU Etik Kurul Üyesi	KATILDI
Prof. Dr. Cemşit KARAKURT Etik Kurul Başkanı	KATILDI	Prof. Dr. Dinçer ÖZGÖR Etik Kurul Üyesi	KATILDI
Prof. Dr. Sermin TİMUR TAŞHAN Etik Kurul Üyesi	KATILDI	Prof. Dr. Ahmet KOÇ Etik Kurul Üyesi	KATILDI

μ

