



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TROMBOZ TANILI ÇOCUKLARIN ETİYOLOJİK
FAKTÖRLERİ, KLİNİK BULGULARI, TETKİK VE
TEDAVİ YÖNTEMLERİ, TAKİP SÜREÇLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Meltem ÖZKÖK SALT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Mart 2023
İSTANBUL



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TROMBOZ TANILI ÇOCUKLARIN ETİYOLOJİK
FAKTÖRLERİ, KLİNİK BULGULARI, TETKİK VE
TEDAVİ YÖNTEMLERİ, TAKİP SÜREÇLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Meltem ÖZKÖK SALT

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aylin CANBOLAT AYHAN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Mart 2023
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Meltem ÖZKÖK SALT'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu **“TROMBOZ TANILI ÇOCUKLARIN ETİYOLOJİK FAKTÖRLERİ, KLİNİK BULGULARI, TETKİK VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ, TAKİP SÜREÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ”** başlıklı uzman tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Aylin CANBOLAT AYHAN
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Üyeler:

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: 02 /03/2023

Yazar Bildirimi

“TROMBOZ TANILI ÇOCUKLARIN ETİYOLOJİK FAKTÖRLERİ, KLİNİK BULGULARI, TETKİK VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ, TAKİP SÜREÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Meltem ÖZKÖK SALT

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ocak, 2023

Dr. Meltem ÖZKÖK SALT

İmza: _____

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım sayın Prof. Dr. Aylin CANBOLAT AYHAN katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ve tedarikçileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur



Uzmanlık eğitimim sürecinde, her konuda bilgi birikimleri ve tecrübeleri ile hep yol gösteren; İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Fahri Ovalı'ya,

Asistanlık eğitimim boyunca, her zaman desteğini hissettiğim, çalışkanlığı, güler yüzü, hoşgörüsü, nezaketi ve duruşu ile her zaman örnek aldığım, tez öğrencisi olduğum için kendimi her zaman şanslı hissettiğim, yoğun çalışma temposuna rağmen her yanına gittiğimde beni dinleyen, bana zaman ayıran tez danışmanım Prof. Dr. Aylin Canbolat Ayhan'a,

Eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum bilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen bugüne gelmemde emeği geçen tüm değerli hocalarıma ve uzman hekimlerimize,

Hastanede başladığım ilk günden itibaren desteklerini her zaman hissettiğim, iyi günde kötü günde hep birbirimizin yanında olduğumuz, beraber çalışmaktan büyük keyif aldığımız canım eş kıdemlerime, asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize,

Bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda olan, her daim desteklerini hissettiğim, hep iyi ki dediğim Canım Ailem, Annem Selma, Babam Ahmet, kardeşlerim İrem ve Mehmet'e,

Ve sonsuz desteğini her zaman bildiğim, derdimi her zaman dinleyen, sorunlarıma çözüm bulan, kendimi şanslı hissettiğim, en büyük destekçim bir değerli eşim Necmettin Yalçın'a sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Meltem ÖZKÖK SALT

Özet

TROMBOZ TANILI ÇOCUKLARIN ETİYOLOJİK FAKTÖRLERİ, KLİNİK BULGULARI, TETKİK VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ, TAKİP SÜREÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş: Tromboz çeşitli organların dolaşım bozukluğuna bağlı işlev azalması veya kaybına neden olabilen pıhtı oluşumudur. Farklı klinik tablolar görülebilmektedir. Daha çok erişkinlerde görülen bir hastalık olarak bilinirken, son yıllarda tanı olanaklarının gelişmesi, görüntüleme yöntemlerinin ulaşılabilirliğinin artması, girişimsel işlemlerin artması ile çocuklarda da oldukça sık görülmeye başlamıştır. Çocuklarda bu konuda henüz yeterli çalışma olmaması sebebiyle çocukluk çağı trombozları ile ilgili kılavuzların çoğu erişkin çalışmalarından esinlenerek düzenlenmiştir.

Amaç: Tromboz tanısı alan çocuk hastaların demografik bilgileri, tromboz açısından aile öyküleri, tromboz yerleşimleri, kalıtsal ve edinsel risk faktörleri, tetkik, tedavi ve izlemlerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Çocuk Hematoloji Kliniğine 2015-2022 yılları arasında tromboz tanısı ile başvurmuş olan 77 tane hasta değerlendirildi. Hastaların hastane elektronik bilgi sistemindeki verileri incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı alma yaşı, cinsiyetleri, risk faktörleri, aile hikayesi, klinik bulguları, tromboz yerleşimi, tromboz türü, tetkikleri, görüntüleme şekli, tedavi şekli ve süreleri, hastane yatışı, rekurrens olup olmadığı, takip süresi incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda incelenen hastalarımızın %44,2'si erkek, %55,8'i kız idi. Bimodal yaş dağılımı görülmüş olup hastalarımızın %40,3'ü 0-2 yaş arasında, %33,8 ü ise 10-18 yaş aralığında bulundu. Hastalarımızın %5,2'sinde tromboz içeren aile hikayesi vardı. Hastaların %87'sinde venöz, %6,5'inde arteriyel, %5,2'sinde intrakardiyak, %1,3'ünde ise hem venöz hem de arteriyel tromboz görüldü. Yenidoğanların ise %83,3'ünde venöz, %5,6'sında arteriyel ve %11,1'inde intrakardiyak tromboz saptandı. Tüm hastaların %80,5'inde edinsel, %95,3'ünde genetik, %72,7'sinde ise hem edinsel hem de genetik risk faktörleri birlikte bulunmakta, yenidoğan hasta grubunda ise edinsel risk faktörü oranı %88,9, genetik risk faktörü oranı

%100, edinsel ve genetik risk faktörü oranı ise %86,7 olarak tespit edildi. En sık edinsel risk faktörü santral kateterizasyon varlığı idi. En sık görülen genetik mutasyonun ise MTHFR mutasyonu olduğu görüldü. Tüm hastaların %36,4'ünde MSS, %6,5'inde intrakardiyak, %11,7'sinde abdominal, %26'sında periferik ve %19,5'inde DVT lokalizasyonu görüldü. Abdominal lokalizasyonu olan 9 hastanın 7'si portal, 2'si renal; periferik lokalizasyonu olan 20 hastanın 18'i üst, 2'si alt; DVT lokalizasyonu olan 15 hastanın ise 5'i üst, 9'u alt ve 1'i pulmoner yerleşimliydi. Yenidoğan hasta grubunun %22,2'sinde MSS, %16,7'sinde intrakardiyak, %33,3'ünde abdominal, %16,7'sinde periferik ve %11,1'inde DVT lokalizasyonu görüldü. Hastaların %94,8'inde düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi kullanıldı. Tedavi süresi 2 hafta-2 yıl arasında olduğu görüldü. Ortalama tedavi süresi $6,02 \pm 4,44$ ay olarak tespit edildi. Hastaların %10,4'ünde nüks gelişti. Hastaların %11,7'sine profilaksi verildi.

Sonuç: Çocukluk çağı trombozlarında edinsel risk faktörlerinin yanı sıra genetik risk faktörleri de önemli bir yer tutmaktadır. Oral antikoagulanların kullanımı giderek artıyor olmakla birlikte, düşük molekül ağırlıklı heparin hala en sık tercih edilen antikoagulan ajandır. Tedavi süresi ve profilaksi uygulaması henüz çocukluk çağı için çok net kriterlerle kesinleştirilememiştir. Bu konuda daha geniş serilerle yapılmış olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: tromboz, trombofili, genetik mutasyon

Abstract

ETIOLOGICAL FACTORS, CLINICAL FINDINGS, EXAMINATION AND TREATMENT METHODS, EVALUATION OF FOLLOW-UP PROCESSES OF CHILDREN WITH THROMBOSIS DIAGNOSIS

Introduction: Thrombosis is the formation of clots that can cause a decrease or loss of function of various organs due to circulatory disorders. Different clinical pictures can be seen. While it is known as a disease seen mostly in adults, it has started to be seen quite frequently in children with the development of diagnostic possibilities, the increase in the accessibility of imaging methods, and the increase in interventional procedures in recent years. Since there are not enough studies on this subject in children yet, most of the guidelines on childhood thrombosis were inspired by adult studies.

Objective: To evaluate the demographic information, family history in terms of thrombosis, thrombosis locations, hereditary and acquired risk factors, examination, treatment and follow-up of pediatric patients diagnosed with thrombosis.

Materials and Methods: 77 patients who were admitted to the Pediatric Hematology Clinic at Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital with the diagnosis of thrombosis between 2015 and 2022 were evaluated. The data of the patients in the hospital electronic information system were examined. The age at diagnosis, gender, risk factors, family history, clinical findings, thrombosis location, type of thrombosis, examinations, imaging modalities, treatment modalities and durations, hospitalization, recurrence, and follow-up period of the patients included in the study were examined.

Results: In our study, 44.2% of our patients were male and 55.8% were female. Bimodal age distribution was observed and 40.3% of our patients were between the ages of 0-2 and 33.8% were between the ages of 10-18. 5.2% of our patients had a family history of thrombosis. Venous thrombosis was seen in 87% of the patients, arterial in 6.5%, intracardiac in 5.2%, and both venous and arterial thrombosis in 1.3%. Venous thrombosis was found in 83.3% of newborns, arterial thrombosis in 5.6% and intracardiac thrombosis in 11.1%. 80.5% of all patients had acquired risk factors, 95.3%

genetic risk factors, 72.7% both acquired and genetic risk factors. In the newborn patient group, the acquired risk factors rate were 88.9% and genetic risk factors were 100%, the rate of acquired and genetic risk factors were 86.7%. The most common acquired risk factor was the presence of central catheterization. The most common genetic mutation was found to be MTHFR mutation.

Of all patients, 36.4% had CNS, 6.5% intracardiac, 11.7% abdominal, 26% peripheral and 19.5% DVT localization. Of 9 patients with abdominal localization, 7 were portal and 2 were renal; Of 20 patients with peripheral localization, 18 were upper and 2 were lower; Of the 15 patients with DVT localization, 5 were located in the upper, 9 in the lower and 1 in the pulmonary location. In the newborn patient group, CNS was localized in 22.2%, intracardiac in 16.7%, abdominal in 33.3%, peripheral in 16.7% and DVT in 11.1%. Low molecular weight between 2 weeks and 2 years. The mean duration of treatment was 6.02 ± 4.44 months. 10.4% of the patients developed recurrence. Prophylaxis was given to 11.7% of the patients.

Conclusion: In addition to acquired risk factors, genetic risk factors also play an important role in childhood thrombosis. Although the use of oral anticoagulants is increasing, low molecular weight heparin is still the most preferred anticoagulant agent. The duration of treatment and prophylaxis application have not yet been determined with very clear criteria for childhood. There is a need for studies with larger series on this subject.

Key words: thrombosis, thrombophilia, genetic mutation

İçindekiler

Tablo Listesi	xi
Şekil Listesi	xiii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 PRİMER HEMOSTAZ	3
2.2 SEKONDER HEMOSTAZ.....	5
2.3 FİBRİNOLİZİS.....	5
2.4 EPİDEMİYOLOJİ.....	6
2.5 RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.5.1. Kalıtsal Risk Faktörleri	7
2.5.1.1. Antitrombin 3 Eksikliği.....	7
2.5.1.2. Protein C Eksikliği	8
2.5.1.3. Protein S Eksikliği	8
2.5.1.4. MTFHR Mutasyonu.....	9
2.5.1.5. Faktör V Leiden Mutasyonu.....	10
2.5.1.6. Protrombin Gen G20210A Mutasyonu	11
2.5.1.7. Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI)	11
2.5.2. Edinsel Risk Faktörleri	12
2.5.2.1. Sistemik Enfeksiyon	12
2.5.2.2. Kateterizasyon	12
2.5.2.3. Malignite	13
2.5.2.4. Nefrotik Sendrom	13
2.5.2.5. Konjenital Kalp Hastalıkları.....	14
2.5.2.6. Antifosfolipid Sendromu (AFS)	14
2.5.2.7. Diyabetik Ketoasidozis (DKA)	15
2.5.2.8. Karaciğer Hastalıkları	16
2.5.2.9. Behçet Hastalığı (BE)	16
2.5.2.10. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE).....	16
2.5.2.11. Diğer Risk Faktörleri.....	17
2.6 KLİNİK BULGULAR.....	17
2.7 LABORATUVAR TETKİKLERİ	18

2.8 GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	19
2.9 TEDAVİ	19
2.9.1. Antikoagulanlar	20
2.9.1.1. Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin	20
2.9.1.2. Fraksiyone Olmamış Heparin	22
2.9.1.3. Vitamin K Antagonistleri.....	23
2.9.1.4. Direkt Oral Antikoagulan Ajanlar (Doac)	24
2.9.2. Antitrombosit Ajanlar	25
2.9.3. Trombolitik Tedavi	25
2.9.4. Trombektomi	25
2.9.5. Tedavi Süresi ve Profilaksi	26
2.10 YENİDOĞANLARDA TROMBOZ.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	51
5.1 SONUÇ.....	66
Kaynaklar	67
Etik Kurul Onay Formu	93

Tablo Listesi

Tablo 2.1:	Enoksaparin uygulama dozları	21
Tablo 2.2:	Düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisinde doz ayarlama	21
Tablo 2.3:	Fraksiyone olmamış heparinin Antifaktör-Xa ve aPTT düzeyine göre doz ayarlama ve takip planı.....	22
Tablo 4.1:	Demografik özellikler	30
Tablo 4.2:	Yaş gruplarına göre hastaların cinsiyetleri.....	31
Tablo 4.3:	Aile hikayesi ile ilgili özellikler	31
Tablo 4.4:	Tromboz türü	31
Tablo 4.5:	Yaş gruplarına göre tromboz türü.....	32
Tablo 4.6:	Risk faktörleri.....	33
Tablo 4.7:	Yaş gruplarına göre risk faktörleri	34
Tablo 4.8:	Genel lokalizasyona göre risk faktörleri	36
Tablo 4.9:	Yenidoğanlarda kateter varlığı ile risk faktörleri ve mutasyon ilişkisi	37
Tablo 4.10:	Semptomlar	38
Tablo 4.11:	MSS lokalizasyonu olan hastalarda ek bulgular	38
Tablo 4.12:	Lokalizasyon.....	39
Tablo 4.13:	Yaş gruplarına göre lokalizasyon	39
Tablo 4.14:	Görüntüleme yöntemleri.....	40
Tablo 4.15:	Trombofili paneli	41
Tablo 4.16:	Protein C, Protein S ve AT3 değerleri	42
Tablo 4.17:	Diğer laboratuvar bulguları (I)	42
Tablo 4.18:	Diğer laboratuvar bulguları (II)	43
Tablo 4.19:	Diğer laboratuvar bulguları (III)	44
Tablo 4.20:	Tedavi ve profilaksi.....	44
Tablo 4.21:	Hastanede yatış ve rekkürrens varlığı.....	45
Tablo 4.22:	Risk faktörleri ile rekkürrens ilişkisi.....	45
Tablo 4.23:	Tedavi süresine göre rekkürrens durumu.....	46
Tablo 4.24:	Genel lokalizasyona göre D-dimer düzeyi.....	46
Tablo 4.25:	Protein C, S ve AT3 eksikliklerine göre hasta özellikleri	47
Tablo 4.26:	Genetik mutasyonlara göre hasta özellikleri (I)	48

Tablo 4.27:	Genetik mutasyonlara göre hasta özellikleri (II)	49
Tablo 4.28:	Genetik mutasyonlara göre hasta özellikleri (III)	50



Şekil Listesi

Şekil 2.1:	Pıhtılaşma kaskadı ile birlikte pıhtı oluşmasında ardışık aktivasyon ve amplifikasyon (5)	4
Şekil 4.1:	Tüm hastalardaki tromboz türü	32
Şekil 4.2:	Tüm hastalarda edinsel risk faktörleri	33



ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AFA	Antifosfolipid Antikor
AFS	Antifosfolipid Sendrom
APC	Aktive Protein C
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin zamanı testi
Ark	Arkadaşları
AT	Antitirombin
BH	Behçet Hastalığı
BT	Bilgisayarlı tomografi
CMV	Sitomegalovirüs
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DOAC	Direkt Oral Antikoagulanları
DVT	Derin ven trombozu
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FV	Faktör V
FVL	Faktör V leiden
G/dL	Gram/ desilitre
HIV	İnsan bağışıklık Yetmezliği Virüsü
INR	Uluslararası normalleştirilmiş oran
IVC	Interior Vena Kava
İV	Intravenöz
Kg	Kilogram
KVA	Vitamin K antagonistleri
Mg	Miligraam
ml	Mililitre
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MTHFR	Metilentetrahidrofolat redüktaz
OKS	Oral kontraseptif
PAI	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PC	Protein C
PS	Protein S
PT	Protrombin zamanı
PTM	Protrombin
r-tpa	Rekombinant doku plazminojen aktivatörü
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus

SVK	Santral Venöz Kateter
TE	Tromboemboli
t-PA	Doku plazminojen aktivatörü
U/ml	Ünite/Mililitre
U	Ünite
Vb	Ve benzeri
Vit-K	K vitamini
VTE	Venöz tromboemboli
vWF	Von Willebrand faktör



GİRİŞ VE AMAÇ

Tromboz damar yatağı içinde, kan elemanları tarafından pıhtı oluşmasıdır. Oluşan pıhtı kan akımını tamamen veya kısmi olarak engelleyebilmektedir. Çeşitli organlarda dolaşım bozukluğuna bağlı işlev azalması veya kaybına neden olabilen bir hastalık ile sonuçlanabilir. Birçok sistem ve organ etkilenebileceği için klinik bulgular oldukça çeşitlilik göstermektedir, bu nedenle hemen her hastalığın ayırıcı tanısında düşünülmesi gerekir. Pıhtı atardamar sistemi içinde oluşur ise arteriyel, toplardamar sistemi içinde oluşur ise venöz tromboz adını alır. Tromboz, daha çok erişkinlerde görülen bir hastalık olarak bilinirken, son 20 yılda tanı olanaklarının gelişmesi, özellikle doppler ultrasonografi, tomografi, manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemlerinin uygulanma sıklığının artması ile daha fazla sayıda hastaya tanı konulmaya başlanmıştır. Kateter takılması gibi çeşitli girişimsel işlemlerin de giderek artan oranda kullanılması, tromboz vakalarının artmasına neden olmuştur (1).

Tromboz genellikle multifaktöriyel bir hastalıktır. Edinsel veya kalıtsal faktörler olmakla birlikte birden fazla risk faktörünün beraber bulunduğu durumlar da söz konusudur. Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonları, protein C ve S eksikliği, MTHFR C677T, MTHFR A1298C mutasyonları başlıca görülen kalıtsal etkenlerdir. Enfeksiyonlar, kateterizasyon, maligniteler, uygulanan kemoterapatik ajanlar, romatolojik hastalıklar ise edinsel etkenlerin başlıcalarıdır.

Yaş gruplarının ve altta yatan hastalıkların çeşitliliği, çocukluk çağında tromboz çalışmaları yapılmasını ve tedavi kılavuzlarının oluşturulmasının zorlaştırmaktadır. Bu nedenle çocukluk çağı trombozları ile ilgili kılavuzların çoğu erişkin çalışmalarından esinlenerek düzenlenmiştir(2).

Çalışmamızda 2015-2022 yılları arasında, hastanemize başvuran ve trombus tanısı alan 77 çocuk hasta değerlendirildi. Çalışmanın amacı; hastaların demografik bilgileri, tromboz açısından aile öyküleri, tromboz yerleşimleri, kalıtsal ve edinsel risk faktörleri, tetkik, tedavi ve izlemlerinin değerlendirilmesidir.



GENEL BİLGİLER

Tromboz, damarlarda oluşan trombüs ve emboliler sonucunda çeşitli organlarda dolaşım bozukluğuna bağlı işlev azalması, organ bozukluğu veya kaybına neden olabilen bir hastalıktır. Prokoagulan, antikoagulan ve fibrinolitik sistem arasındaki hassas dengenin bozulması sonucunda gelişir. Venöz tromboz oluşumunda kan akımında yavaşlama ve hiperkoagülabilité ön planda rol oynarken, arteriyel tromboz oluşumunda damar endotel lezyonları (ateroskleroz) ve başta trombositler olmak üzere kanın bileşimindeki değişiklikler önem taşır. Venöz tromboz oluşumunda 1856'da Virchow'un tanımladığı teori halen geçerliliğini sürdürmekte olup venöz tromboz oluşumunda üç temel unsur mevcuttur: Damar duvarında zedelenme, kan akımında yavaşlama, kan bileşimindeki değişiklikler olarak tanımlanmaktadır (3).

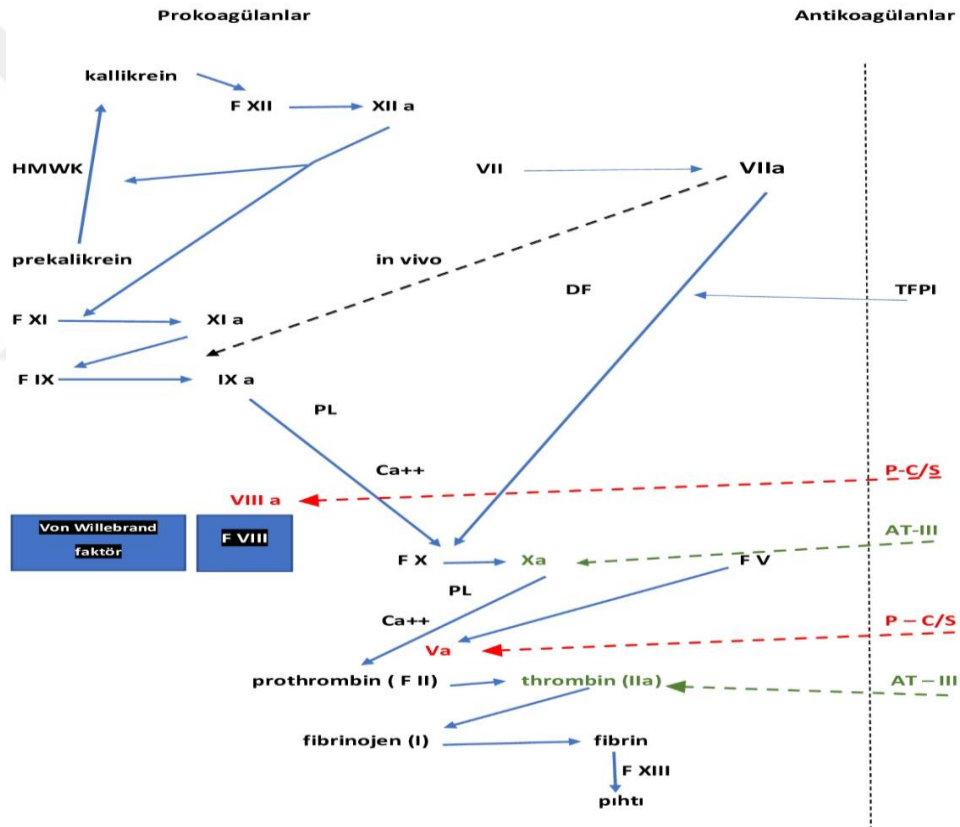
Hemostaz, dolaşımın başka bir yerinde normal kan akışını korurken, yaralanma bölgesinde kanamayı durduran fizyolojik süreçtir. Hemostatik tıkaç oluşumu ile kan kaybı durdurulur. Damar endotelinde hasar oluştuğunda meydana gelen kanamanın kontrolü için, vazokonstriksiyon, primer hemostaz, sekonder hemostaz ve fibrin oluşumu meydana gelir. Hemostazın iki ana bileşeni vardır; primer hemostaz ve sekonder hemostaz (4).

Vasküler yanıt ve trombosit tıkaçının oluşması primer hemostaz, koagülasyon sistemi ise sekonder hemostaz olarak tanımlanır.

2.1 PRİMER HEMOSTAZ

Vasküler endotelyumda bir yaralanmadan sonra vazokonstriksiyon oluşur ve akmakta olan kan subendotelyal matriks ile temasa geçer. Akan kan, subendotelyal matriks proteinlerine maruz kaldığında, von Willebrand

faktörü şekil değiştirir ve trombosit vWF reseptörü, glikoprotein Ib kompleksinin bağlandığı yapışkanı oluşturarak trombositleri yaralanma yerlerine bağlar. Trombosit glikoprotein Ib-IX ve vWF kompleks oluşturarak endotel altında bulunan kollajen fibrillerine yapışırlar. Yapışmadan sonra trombositler aktivasyona uğrar ve hücre içi granüllerden, adenosin difosfat dahil olmak üzere çeşitli moleküler içerikleri serbest bırakırlar. Aktive trombositler diğer trombositleri de agregasyon için uyarır. Aynı zamanda doku faktörü, kollajen ve dokudaki diğer matriks proteinleri koagülasyon kaskadını aktive ederek trombin oluşumunu sağlar. Aynı zamanda başlayan, pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile oluşan trombin, trombosit agregasyonunu uyarır (4,5).



Şekil 2.1: Pıhtılaşma kaskadı ile birlikte pıhtı oluşmasında ardışık aktivasyon ve amplifikasyon (5)

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

2.2 SEKONDER HEMOSTAZ

Sekonder hemostaz, trombin tarafından fibrinojenin parçalanmasıyla sonuçlanan serin proteazların kaskadından oluşur. Trombin bölünmesi, yaralanma bölgesinde çapraz bağlı bir fibrin ağı oluşturan, çözünmeyen fibrin üretir. Fibrin oluşumu trombosit agregasyonu ile aynı anda gerçekleşir. Sağlam ve sağlıklı kan damarlarında bu kaskad aktive edilmez ve çeşitli antikoagülan mekanizmalar aktivasyonunu engeller. Vasküler sistem yaralandığında, açığa çıkan subendotelyal matriks proteinlerinden biri doku faktörüdür. Açığa çıkan subendotelyal matriks proteinleri vWF'ye bağlanırken açığa çıkan doku faktörü faktör VII'ye bağlanır ve şekil 2.1'de gösterildiği gibi pıhtılaşma kaskadını aktive eder. Bu aktivasyon yolu, tarihsel olarak pıhtılaşmanın ekstrensek yolu olarak adlandırılır. Faktör IXa ayrıca faktör X'u, kofaktör faktör VIIIa'nın varlığında aktive eder. Faktör Xa, ayrıca kofaktör faktör Va'nın varlığında, trombin üretmek için protrombini aktive eder ve trombin oluşur. Trombin fibrinojeni fibrine dönüştürür, faktör V, VII ve XI'i aktive eder ve trombosit agregasyonunu yapar. Trombin tarafından faktör XI aktivasyonu daha fazla trombin üretimini artırır ve fibrinolizisin inhibisyonuna katkı yapar. Trombin faktör XIII'ü aktive eder. Pıhtı retraksiyonu ve fibrin pıhtısının faktör XIIIa tarafından çapraz bağlanması sonucunda stabil fibrin-trombosit tıkaçı oluşur.

Trombin ayrıca endotel hücrelerinde trombomoduline bağlanır ve ardından protein C'yi aktive ederek pıhtılaşma kaskadının aşağı regülasyonunda önemli bir rol oynar. Aktive protein C antikoagülan sistemi, pıhtılaşma kaskadı aşağı regülasyon için önemlidir. Aktive protein C prokoagülan kofaktör VIIIa ve Va'yı inaktive eder. Bu reaksiyon için protein S kofaktörü gereklidir. Antitrombin, heparin veya heparan sülfat varlığında trombin faktör Xa, IXa, XI ve faktör XIIa'yı inhibe eder.

Doku faktörü yolu inhibitörü ve alfa-2-makroglobulin, faktör VIIa ve faktör Xa'yı inhibe ederek koagülasyon kaskadında önemli yer oynar (4,5).

2.3 FİBRİNOLİZİS

Fibrin-trombosit tıkaçı oluşuktan sonra çözmek için fibrinin fizyolojik olarak parçalanmasıdır. Plazminojen üzerindeki doku plazminojen aktivatörünün aktivasyonu ile başlar. Plazminojen, endotelin ürettiği doku

plazminojen aktivatörü (t-PA), ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) ve temas faktörleri olan faktör XIa, XIIa, kinin ve kallikrein tarafından aktive edilerek plazmine dönüştürülür. Plazmin, fibrini proteolize eder. Fibrin pıhtının çözülme sürecinde fibrin parçalanma ürünlerini oluşturulur. Fibrinolitik yol, plazminojen aktivatör inhibitörleri ve alfa-2 antiplazmin yanında trombin tarafından aktive edilen fibrinoliz inhibitörleri tarafından da düzenlenir. Karaciğerde hemostatik sistemin hemostazını sürdürmek amacıyla aktive pıhtılaşma faktör kompleksleri uzaklaştırılır ve antikoagülan proteinler sentezlenir (protein C, protein S, antitrombin vb).

2.4 EPİDEMİYOLOJİ

Önceki yıllara göre, kritik hastalıklarda tedavi ve destekleyici bakımlardaki ilerlemeler, daha sık kateter kullanımı ve tromboz oluşumunu tetikleyen girişimsel işlemlerin tanı ve tedavi amacıyla kullanılması ile günümüzde çocuklarda tromboz sıklığı artmıştır. Çocukluk çağı tromboz sıklığı genel toplumda 0,07-0,14/10000'dir. Bu oran hastaneye başvuran çocuklarda 5,3/10000, tüm yenidoğanlarda 0,51/10 000, yenidoğan yoğunbakım ünitesindekilerde ise 0,24/10000 olarak bildirilmektedir. Çocukluk çağında tromboza en sık <1 yaş ve ergenlik döneminde rastlanılmaktadır (2,6).

2.5 RİSK FAKTÖRLERİ

Erişkinlere göre çocuklardaki risk faktörlerinin dağılımı farklılık göstermektedir. Geniş ve çeşitli yaş gruplarını kapsaması bu farklılıkta önemli bir etkidir. Etiyolojik faktör dağılımı da yine erişkinlerden farklılık göstermekte olup, detaylı aile hikayesi oldukça önemlidir. Kendisi veya ailesinde tromboz öyküsü olması, erken yaşta kalp krizi öyküsü, tekrarlayan düşük öyküsü olması, kalıtsal hastalıklar açısından oldukça önemlidir. Tromboz gelişiminde, kateterizasyon, travma, malignite, enfeksiyon, romatolojik hastalıklar, nefrotik sendrom, doğum kontrol ilaçların kullanımı, kardiyak hastalıklar gibi edinsel etkenler veya faktör V leiden, MTHFR mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği gibi kalıtsal etkenler rol oynayabilmektedir. Ayrıca edinsel ve kalıtsal etkenler birliktelik gösterebilmektedir.

Çocukluk çağı trombozlarında edinsel etkenlerin, kalıtsal etkenlerden daha sık ve etkin olarak tromboza neden olduğu düşünülmektedir. Tetikleyici bir etken olmadan gelişen tromboz, çocukluk çağı trombozların <%5'den azını oluşturmaktadır (2).

Predizpozan etken olmadan tromboz gelişen, tetikleyici etkene orantısız tromboz oluşturan, trombozu tekrarlayan ya da erken yaşta tromboz gelişen, ayrıca tromboz oluşumuna neden olan kalıtsal özellikleri taşıyanlar trombofilik olarak kabul edilmektedir.

2.5.1. Kalıtsal Risk Faktörleri

2.5.1.1. Antitrombin 3 Eksikliği

Kalıtsal antitrombin 3 eksikliği ilk tanımlanan kalıtsal trombofili nedenidir (7). Oldukça nadir görülmekle birlikte prevalansı genel popülasyonda 500 de 1 ile 5000 de 1 arasındadır (8).

Antitrombin 3, karaciğerde üretilen ve vücut sıvılarında yaygın olarak bulunan güçlü bir antikoagülan maddedir ve koagülasyon sırasında oluşan serin proteazların başlıca inhibitörüdür. Antitrombin (AT) 3, tüm aktif faktörleri; faktör Xa, XIa, XIIa, IXa, trombin ve Doku faktör-VIIa kompleksini inaktive eder. Diğer yandan endotel yüzeyinde bulunan ve spesifik bir trombin reseptörü olan trombomodüle bağlanır, protein C ve protein S'yi aktive eder. Aktive protein C de faktör Va ve VIIIa gibi yardımcı faktörleri etkisizleştirir. Böylece tüm aktif ve yardımcı faktörlerin inaktive edilmesi ile koagülasyon sistemi durdurulmuş olur (9). Genellikle otozomal dominant geçişlidir.

Tip 1 (kalitatif), tip 2(kantitatif) iki tipi mevcuttur. Tip 1 genellikle yaşamla bağdaşmazken, tip 2 de kan düzeyi normal olup aktivitesi bozuktur (10).

Konjenital veya kazanılmış eksiklik olabilir. Sepsis, nefrotik sendrom, yanık, travma, hepatik venooklüziv hastalık, trombotik mikroanjiyopati, büyük hematomlar, metastatik tümörler, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, kardiyopulmoner by-pass cerrahisi, gebelik, aktif crohn veya ülseratif kolit, malnutrisyon gibi durumlar antitrombin eksikliğine neden olabilir (8,11). Çocuklarda venöz tromboemboli (VTE) riski AT eksikliğinde 8 kat, birden fazla mutasyon taşıyan çocuklarda ise 9 kat arttığı gösterilmiştir (6).

2.5.1.2. Protein C Eksikliği

Protein C (PC), karaciğerde sentezlenen ve plazmada düşük konsantrasyonda dolaşan K vitaminine bağımlı bir serin proteazdır (9). Pıhtılaşma önleyici zimojen, endotel hücre reseptörü trombomodulin üzerinde trombin ile kompleks oluşturarak, endotelyal PC'ye bağlanır ve daha etkili bir şekilde aktive edilir.

Aktive edilmiş PC, aktive prokoagulan faktör V ve faktör VII'deki kritik bölgeleri ayırır ve iki faktörü inaktive eder (10). Bu süreç protein S, faktör V, fosfolipitler ve lipoproteinlerin lipid kofaktörleri ile güçlendirilir. PC eksikliği kalıtsal veya edinsel nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Kalıtsal PC eksikliği, otozomal dominant geçişlidir. Biallelik(homozigot veya bileşik heterozigot) PC gen mutasyonları, yenidoğanda ciddi PC eksikliğinin bir sonucu olarak pupura fulminansı tetkikler (12). Prevelansı %0,2-0,5 arasında değişmekte olup bilinen etnik köken veya ırk ayrımı yoktur (13). Heterozigot PC eksikliğinin, immünolojik ve fonksiyonel ölçümlerle tespit edilen iki tipi vardır (9).

Tip I eksiklik (Klasik tip): PC'nin immünolojik ve biyolojik aktivitesi normalin %50'si civarındadır; PC'nin moleküler yapısı normal ama düzeyi düşüktür. Hastaların çoğu tip I'dir.

Tip II: İmünojenik PC miktarı normal ancak PC molekülü fonksiyonel olarak yetersizdir.

Edinsel PC eksikliği tüketim fazlalığına ya da yapım azlığına bağlıdır. Protein C sentezi, karaciğerde K vitaminine bağlı olduğu için K vitamini eksikliğinde, karaciğer hastalığında ve K vitamini antagonistleri kullanımında yapımı azalırken; akut yaygın damar içi pıhtılaşma, yaygın derin ven trombozunda, ağır enfeksiyonlarda ve kronik böbrek yetmezliğinde tüketim artışına bağlı kan düzeyi azalır.

2.5.1.3. Protein S Eksikliği

Protein S, K vitamini ilişkili bir glikoprotein olup, esas olarak karaciğerde ve endotel hücrelerinde sentezlenen aktive protein C'nin bir kofaktörüdür. PC ile birlikte faktör Va ve FVIIIa'yı inaktive ederek trombin oluşumunu sınırlandırır.

Protein S eksikliğinin Japon ve Çin popülasyonunda daha sık görüldüğü yönünde çalışmalar vardır. Japon halkında ortalama prevalansı %1-2 (14) , VTE hastalarında veya trombofiliden şüphelenilen vakalarda görülme prevalansı ise %22'dir (15).

Vietnamdaki Çinli VTE hastalarının ise %36'sında azalmış Protein S düzeyi gösterilmiştir (16).

Protein S eksikliği, Protein C gibi genetik ya da edinsel olabilir. Kalıtsal Protein S eksikliği otozomal dominanttır. Vitamin K antagonist kullanımı, oral kontraseptif, hamilelik , ciddi karaciğer hastalıkları , nefritik sendrom, yaygın damar içi pıhtılaşması, kronik enfeksiyonlar edinsel eksikliklere sebep olabilir . Protein S Eksikliğinin 3 farklı tipi vardır (9).

Tip I eksiklik; kantitatif eksikliklerdir. Plazma serbest ve total PS düzeyi düşüktür.

Tip II eksiklik; en nadir görülen tip olup kalitatif eksikliklerdir. Total ve serbest PS miktarları normaldir ama fonksiyonu bozuktur.

Tip III eksiklik; total PS miktarı normal, serbest PS miktarı azalmıştır ve fonksiyonu bozuktur.

Kromozom 3 üzerinde büyük bir gen olan PROS1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan durumdur. Ailesel protein S eksikliğinin ilk tanımları 1984'te rapor edilmiştir (17).

İsveçte 3788 sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada protein S eksikliği prevalansının 0.03% ile 0.13% arasında olduğu görülmektedir (18).

2.5.1.4. MTHFR Mutasyonu

MTHFR geni, vücuttaki homosistein değerini düzenleyen bir enzim üretimini sağlar. MTHFR mutasyonu olması, MTHFR aktivitesinin azalmasına ve homosistein düzeyinde artışa neden olur. Tek başına tromboz eğiliminin arttığına dair bilgiler net değildir.

En sık görülen MTHFR mutasyonu, MTHFR C677T mutasyonudur. Bu mutasyonun dağılımı çeşitli etnik grup ve coğrafyalarda farklılık göstermektedir (19,20).

Amerikalıların %20, İspanyolların ise %40 kadarında heterozigot MTHFR C677T mutasyonu görülür(21).

Ülkemizde ise heterozigot bireylerin oranı %28,8 ile %42, homozigot bireylerin oranı ise %10,6 olarak belirtilmektedir (20). MTHFR A1298C ise Kuzey Amerikalılarda, Avrupalılarda ve Avustralyalılarda %7-12 oranında, İspanyollarda %4-5, Çinlilerde %1-4 ve Asyalılarda %1-4 olarak görülmektedir (21).

2.5.1.5. Faktör V Leiden Mutasyonu

Aktive protein C direnci venöz tromboz riskini oluşturan en sık genetik risk faktörüdür. Olguların büyük çoğunluğu faktör V Leiden olarak adlandırılan, faktör V geninde 506. pozisyonda glisinin arjininle yer değiştirmesi sonucunda oluşan bir mutasyona dayanır. Bu da aktive protein C'nin inaktivasyonuna karşı faktör Va proteinini dirençli kılar. İlk keşfedildiği Hollanda şehrine atfen 'Leiden' ismini almıştır. Tüm tromboz vakalarının %20'si, ailevi tromboz vakalarının da %80'ini oluşturmaktadır (22). Avrupa nüfusunun yaklaşık %7'sinde görülmektedir. Türk toplumundaki heterozigot faktör V Leiden mutasyonun sıklığı %4,6-7,1 olarak bulunmuştur (23,24).

Mutasyon sonucu, faktör V'in protein C tarafından yıkımı yapılamamış olup, faktör V'in inaktivasyonu normale göre 10 kat daha yavaş gerçekleşmektedir. Ortamda fazla oranda kullanılabilecek faktör V bulunuyor olması trombinin prokoagulan aktivitesinde artma yani hiperkoabiliteye sebep olmaktadır. Arteriyel tromboza ait veriler, etkisinin olmadığını ya da çok zayıf olduğunu desteklemektedir. FVL mutasyonunun tromboemboli riskini homozigotlarda 80, heterozigotlarda ise 7 kat artırdığı bildirilmiştir (25). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında faktör V Leiden birlikteliğinin normalden üç kat fazla olduğu saptanmıştır (22).

Otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır. APC direncinin %85'ini FVL mutasyonu oluşturmaktadır (26).

Antifosfolipid sendromu, oral kontraseptif kullanımı, malignite, gebelik ve HELLP sendrom sonucu edinsel APC direnci oluşabilmektedir.

2.5.1.6. Protrombin Gen G20210A Mutasyonu

Protrombin karaciğerden sentezlenen ve fibrinojenin fibrine dönüştürülmesinde merkezi bir role sahip olan K vitaminine bağımlı, trombin öncülü bir glikoproteindir.

Protrombin genindeki G20210A nokta mutasyonu, genin kodlamayan bir bölgesinde 20210 pozisyonunda adeninin guanin ile yer değiştirmesinden kaynaklanır. Bu varyanta sahip bireylerin çoğu heterozigottur ancak küçük bir oranda homozigotluk rapor edilmiştir (27).

Toplumda %2-3, tromboz hastalarında ise %6 oranında saptanır (10). Türk toplumunda heterozigot protrombin G20210A mutasyonun sıklığı %2-3 civarı saptanmıştır (22,28).

Ancak FVL'e göre daha az (yaklaşık 3 kat) trombotik risk oluşturur. FVL ile birlikteliği tromboz riskini daha çok artırır. Protrombin G20210A mutasyonu gerek arteriyel, gerek venöz trombozlara eşlik etmektedir. Avrupa ve Amerika'daki sıklığı faktör V Leiden'e benzer olup, Afrika ve Asya'da nadirdir (6).

2.5.1.7. Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI)

İnsan Plazminojen Aktivatörü İnhibitörü Tip 1, doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz adı verilen proteazları inhibe eden bir serin proteaz inhibitörüdür. Fibrinoliz mekanizmasında dengeyi sağlayan etkenlerden birisidir. Temel fonksiyonu fibrinolitik aktiviteyi azaltmak ve bu yolla fibrin birikimi sağlamaktır (29).

PAI-1 4G/5G polimorfizmindeki 4G alleli yüksek plazma PAI-1 düzeyi ve artmış tromboz riski ile birliktedir. 2014'de yapılan bir meta analizde 4G alleli olan bireylerde yüksek PAI-1 ile ilişkili VTE riskinde hafif artış bulunmuştur (30). Faktör V Leiden mutasyonunu taşıyan kişilerde bu riskin daha da arttığı belirtilmiştir (30).

2.5.2. Edinsel Risk Faktörleri

2.5.2.1. Sistemik Enfeksiyon

Enfeksiyona karşı gelişen kontrolsüz enflamatuvar cevabın endotelium ve epitelyumu uyarak koagülasyon sistemini aktive edip, tromboza yol açtığı düşünülmektedir. Sistemik veya lokal enfeksiyonlar tromboz riskini 2-20 kat kadar artırabilmektedir (31). Her enfeksiyon riski artırmaktadır ancak bazı etkenler riski daha fazla artırmaktadır. Gram negatif bakteriler, virüsler, mantarlar, protozoonlar ve spiroketler trombüs oluşumunda daha sık neden olan enfeksiyon kaynakları olarak düşünülmektedir. Enfeksiyon kaynağı dışında enfeksiyonun lokalizasyonu da oldukça önemlidir, örneğin MSS trombozlarında sıklıkla baş/boyun enfeksiyonlarının eşlik ettiği düşünülmektedir. Enfeksiyonun bitişik dokulardan venöz sinüslere yayılarak tromboflebite neden olması, bununla birlikte lokal tromboflebitin yanı sıra dehidratasyon, sistemik inflamasyon ve koagülopati dahil olmak üzere birçok risk oluşturarak trombüs oluşumuna katkı sağladığı düşünülmektedir (32).

2.5.2.2. Kateterizasyon

Edinsel risk faktörleri arasında genellikle en üst sıradadır. İntrevenöz sıvı ve ilaç uygulamaları, parenteral beslenme, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, hemodinamik parametrelerin invaziv monitörizasyonu, renal replasman tedavileri gibi pek çok endikasyonda santral venöz kateter takılmaktadır. Kateter ilişkili tromboz etiyolojisinde endotel hasarlanması, yabancı cisim varlığı, laminer kan akımında kesinti, inflamasyon ve hipertonic solüsyonların infüzyonu suçlanmaktadır (2,33). Eski çalışmalarda yenidoğan trombozlarının %89'unun kateterle ilişkili olduğu vurgulanırken, daha yeni çalışmalarda venöz trombozlarda %54, arteriyel trombozlarda %27 kateter ilişkisi gösterilmiştir (2). Kateter ilişkili trombozların yenidoğanlarda azalmasının nedeni profilaktik heparin uygulanması ve daha nitelikli kateter kullanımı ve bakımı olarak açıklanmaktadır (2).

Sürveyans çalışmalarda, Çocuk Yoğun Bakım'da yerleştirilen SVK ilişkili VTE oldukça önemlidir, insidansı %18'dir (34). SVK kullanımı yoğunbakım ünitelerinde daha sık yer alırken, yoğunbakım dışı ortamlarda da önemli bir risk faktörü olarak vurgulanmaktadır. Çocuklarda kateter ilişkili

trombozlarda önemli bir sorun da damar boyutuna kıyasla kateter boyutudur. 1:3'lük bir optimal çap oranı önerilmiştir; ancak bu, bebeklerde ve küçük çocuklarda elde edilemeyebilir (34). Bu fiziksel kısıtlamalar, bu popülasyonda kateter ilişkili VTE oluşumunun önlenmesinde zorluğa sebep olmaktadır.

2.5.2.3. Malignite

Malignitesi olan hastalarda tümör hücrelerinin, inflamatuvar sitokin salınımı, pıhtılaşma sistem aktivasyonu, hemostatik proteinlerin ekspresyonu, antikoagülan mekanizmaların inhibisyonu, fibrinolizde azalma ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Kanseri çocuklarla ilgili çalışmalarda, bildirilen tromboemboli oranları %4 ile %8 arasında değişmektedir. Bu oran 10.000'de yaklaşık 20 ila 60 olup, hastanede yatan kanser olmayan çocuklara göre oldukça yüksektir (35,36).

Tromboz oranları malignite türüne göre değişiklik gösterebilmektedir. Kanser tanılı 726 çocukla yapılan retrospektif bir çalışmada, akut lenfositik lösemili hastalarda TE riski en yüksek olarak bulunurken, bunu sarkom ve lenfoma izlemekte ve en düşük risk beyin tümörü olan çocuklarda görülmektedir (35).

Malignitesi olan hastalarda santral venöz kateterlerin sık olarka kullanılması tromboz riskini daha da artırabilir, bu durumda venöz trombotik olay prevalansı %12'ye kadar çıkabilmektedir(37).

Asparaginaz, steroid gibi bazı ilaçların kullanımı da yine bu hastalarda VTE riskini artırabilir. Semptomatik derin ven trombozu olan hastaların yaklaşık %20'sinde bilinen bir aktif malignite vardır (38).

2.5.2.4. Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom hastalarında tromboz riski multifaktöriyel sebepler ile artmaktadır. Hemokonsantrasyon, trombositoz olması, Antitrombin 3, Protein S ve plazminojenin idrarda kayıp ile azalması, fibrinojen, faktör V, faktör VIII gibi prokoagulan proteinlerin düzeylerinin artması, trombosit aktivasyonun artması tromboza yatkınlığı artırmaktadır. Nefrotik sendromu

olan çocuklarda bildirilen tromboembolik komplikasyon insidansı %2 ile %3 arasındadır (39).

Birçok hasta asemptomatik olduğundan, gerçek tromboz insidansının daha yüksek olabileceği, steroide bağımlı minimal değişiklik hastalığı olan 16 çocuktan oluşan bir vaka serisinde gösterilmiştir (40).

2.5.2.5. Konjenital Kalp Hastalıkları

Bozulmuş kalp fonksiyonuyla hepatik hipoperfüzyon olması antikoagülan eksikliklere neden olmaktadır. Ayrıca hastaların açık kalp ameliyatı geçirmesi ve SVK yerleştirilmesi, damar anomalileri ve malformasyonlar tromboz gelişme riskini artırmaktadır (41).

Konjenital Kalp Hastalığını taşıyan hasta grubunda eşlik eden eritrositoz, hipervisközite, endotel hasarı, trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi, endotelyal nitrik oksit ve prostasiklin salınımının azalması tromboz riskinin artışından sorumlu tutulmaktadır. Konjenital kalp hastalıkları canlı doğumların %1'inde görülmektedir (42). Son on yılda bu hastaların hayatta kalma süresi, geliştirilmiş cerrahi teknikler, ilaçlara ulaşılabilirliğin artması, yoğun bakım servislerindeki gelişmeler ile artmıştır. Ancak konjenital kalp operasyonlarının en büyük risklerinden biri tromboemboli oluşumudur. Konjenital kalp hastalarında trombozun mortalitesi %7 olarak belirtilmektedir (42). Çocuk hastalarda kardiyak operasyonlarla, trombotik olay ilişkisini inceleyen bir çalışmada tromboz tromboz görülen hastaların %35'inde tek ventrikül ve %41,1'inde santral venöz yol mevcuttur (43).

2.5.2.6. Antifosfolipid Sendromu (AFS)

Antifosfolipid Sendromu arteriyel ve venöz tromboza eğilimi arttıran, tekrarlayan düşükler ve antifosfolipid antikorlarının varlığı ile karakterize otoimmün multisistemik bir patolojidir. Altta yatan herhangi bir hastalık olmadığı durumda primer, eşlik eden otoimmün başka bir hastalık, malignite, enfeksiyon ve ilaç kullanımı gibi durumlarda ise sekonder AFS olarak tanımlanmaktadır. Primer AFS, çocuklarda oldukça nadir görülmektedir. Pediatrik antifosfolipid antikor sendromu, çocukluk döneminde her yaşta ortaya çıkabilir, en sık 9 ila 14 yaş arasında görülmektedir (44).Yayınlanmış AFS'den oluşan büyük bir kohort

çalışmasında, 15 yaşından önce hastalık başlangıcı hastaların sadece %2,8'inde meydana gelmiştir (45).

Avçin ve arkadaşları (46) tarafından yapılan bir çalışmada AFS olan çocuklarından %60'ında venöz tromboz, %32'sinde arteriyel tromboz, %6'sında küçük damarlarda tromboz ve %22'sinde arteriyel ve venöz tromboz birlikte gelişmiştir. Tromboz AFS'nin önemli komplikasyonu olsa da yetişkinlere kıyasla daha düşük oranda görülmektedir. Antifosfolipid antikorlarının tromboz gelişimindeki patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. Düşünülen mekanizmalardan biri antikorların protein S'ye bağlanarak protein C verimliliğini azaltmasıdır. Bir diğer mekanizma ise antifosfolipid antikorların trombositler üzerinde doğrudan bir prokoagülan etki yapması, endotel hücre salınımı ile ortaya çıkan prostasiklin inhibisyonu ve fibrinoliz aşamasında aksaklıklara sebep olması olarak düşünülmektedir. Birçok insan antifosfolipid antikorlu taşımasına rağmen AFS gelişmemesinin sebebi ikinci tetkikleyici faktör olmaması ile açıklanmaktadır (45).

2.5.2.7.Diyabetik Ketoasidozis (DKA)

Diabet mellitus erişkinlerde tromboz riskini artıran faktörler arasında gösterilse de çocuklarda henüz böyle bir tanımlama yapılmamıştır.

Yetişkin gönüllülerden oluşan bir gruba, şeker yüklemesi yapılmış ve trombosit agregasyonunda artış gösterilmiştir (47). Artan kan şekeri ve azalmış olan pH ile kırmızı kan hücrelerinin rijiditesinde artış, akışkanlık direncinde artışa sebep olarak, kan akışında bozukluk yapmaktadır. Akut hipergliseminin buna nitrik oksit kullanılabilirliğini azaltarak da katkı sağlayabileceği belirtilmiştir. DKA ile ilişkili dehidrasyon da Virchow'un üçlüsünün bir parçası olarak venöz stazı artırmaya katkıda bulunan bir faktördür (47).

2004 yılında 113 DKA hastasını kapsayan retrospektif bir kohort çalışmasında santral venöz kateteri olan DKA tanılı çocuk hastalarda DVT sayısının önemli ölçüde fazla olduğu belirtilmiştir (48).

2.5.2.8. Karaciğer Hastalıkları

Karaciğer hastalığı olan hastalarda hem antitrombotik hem de protrombotik koagulasyon anormallikleri görülmektedir. K-vitamini bağımlı prokoagulan faktörlerin üretiminde bozukluk olması antitrombotik anormalliklere sebep olmaktadır. Ayrıca uzamış koagulasyon zamanı, fibrin parçalarının temizlenmesi, trombositopeni de görülen diğer bulgulardandır. Bunlara karşı koymak için de birçok prokoagulan faktör reaksiyon göstermektedir. Protein C, Protein S, trombomodulin ve doku plazminojen faktör üretiminde azalma meydana gelerek tromboza yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (49).

2.5.2.9. Behçet Hastalığı (BE)

Behçet hastalığı tekrarlayan oral ve genital ülserlerle, göz, deri, eklem, damar ve sinir sistemi tutulumuyla giden, nedeni bilinmeyen bir vaskülitir. Tüm Behçet hastalarının yaklaşık %15-20'sinin çocuklukta geliştiği bildirilmektedir. Pediatrik Behçet Hastalığı, erişkinden sadece başlangıç yaşı ile değil, klinik bulguların sıklığı ve dağılımı, hastalık şiddeti ve sonucu ile de farklılık göstermektedir. Ek olarak, pediatrik başlangıçlı hastalık genellikle eksik klinik fenotip ile başlar ve pediatrik hastalarda fenotipin tam gelişimi daha uzun sürmektedir. Çocuklarda damar tutulumu %1,8-21 olarak bildirilmekte olup, BH'de en sık görülen damar tutulumu alt ekstremitte derin ven trombozudur (50). Derin ven tromboz genellikle iliofemoral damarları, superior veya inferior vena kavaı içerir. Dural venöz sinüsler ve hepatik venler de tutulabilir (50).

2.5.2.10. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Multisistemik otoimmün bir hastalıktır. Sistemik lupus eritematozusun yaklaşık %20'si çocukluk döneminde başlar. Yetişkinlere kıyasla çocuklarda sistemik belirtiler, nefrit, nöropsikiyatrik hastalık ve sitopeniler ön plandadır. Hematolojik bulgular tanı anında bulunabileceği gibi hastalığın takibi sırasında da bulabilir. Pediatrik yaş grubunda tanı alan SLE hastalarında tromboemboli insidansı 9% ile 17% arasında değişiklik göstermektedir (51). Antifosfolipid antikoru bulunması ile tromboemboli oluşumu açısından oldukça anlamlı bir ilişki vardır. Antikor pozitifliği bulunan SLE hastaları sekonder AFS olarak tanımlanmaktadır.

2.5.2.11. Diğer Risk Faktörleri

Travma, cerrahi işlemler, oral kontraseptif kullanımı çocuklarda erişkinlere göre daha düşük oranda görülse de tromboz riskini artıran faktörlerdendir. Ayrıca obezite, sigara kullanımı, gebelik de yine erişkinlere oranla oldukça az görülse de tromboz oluşumunu artıran risk faktörleri arasındadır.

2.6 KLİNİK BULGULAR

Tromboemboliler asemptomatik olabileceği gibi yaş, oluşum yeri, türüne göre çeşitli klinik bulgular ile karşımıza gelebilmektedir.

Merkezi sinir sistemi trombozlarında oluşum yeri, hastalığın kliniğinde büyük öneme sahiptir. Oluşum yerine göre oldukça geniş bir prezentasyon görülmektedir. Bağırsı, kusma, görme bozuklukları, güç kaybı, duyu kaybı, paralizi, konvulziyon, nöbet, bilinç bulanıklığı başlıca görülen klinik bulgulardır. Kavernöz sinüs trombozları daha çok göz bulguları (52,53), izole kortikal ven trombozları motor ve duyu kayıpları (54), izole lateral sinüs trombozları baş ağrısı veya intrakraniyel hipertansiyon (55), sol transvers sinüs trombozları afazi, serebral derin ven trombozları ise daha ciddi koma benzeri tablo ile karşımıza gelmektedir.

Derin ven trombozları da türüne ve yerine göre çeşitli klinik bulgular ile karşımıza gelmektedir. Ekstremitelerde oluşan trombozlar, ekstremitelerde şişlik, ısı artışı, renk değişikliği, ağrı, ekstremiteler arasında çap farkı ile prezante olmaktadır. Homans, Louvel ve Mayr bulgusu gibi spesifik bulgular tanı anında yardımcı olmaktadır. Homans bulgusu; ayak dorsifleksiyonu ile baldırda ağrı olmasıdır. Louvel bulgusu; öksürürken bacak ağrısı olmasıdır. Mayr bulgusu ise baldırın temasa ağrılı cevap vermesi ve sıcak olmasıdır.

Pulmoner trombozda plöritik göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük, hemoptizi, taşipne gibi klinik bulgular ön planda görülebilmektedir.

Renal ven trombozunda yan ağrısı, bulantı kusma, mikroskobik veya makroskobik hematüri; portal ven trombozunda, karın ağrısı, karında şişlik gibi klinik bulgular görülebilmektedir. Kardiyak trombozlarda ise yeni başlangıçlı ufuürüm, kalıcı sepsis, kalıcı trombositopeni ve kalp yetmezliği ön planda olan bulgulardır.

2.7 LABORATUVAR TETKİKLERİ

Akut tromboembolizm sırasında altta yatan durumu tanımlamak için kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır. Laboratuvar olarak öncelikle tam kan sayımı ve koagülasyon tetkikleri yapılmalıdır. Ayrıntılı anamnez ve aile öyküsüne uygun detaylı tetkikler belirlenmelidir. Kalıtsal trombofili paneli, protein C, protein S, antitrombin düzeyleri, faktör düzeyleri, homosistein düzeyi, d-dimer, lipoprotein(a), antifosfolipid antikorları, antikardiyolipin antikorları, lupus antikoagulanları istenmesi planlanabilir tetkiklerdir.

Tromboz, gelişiminde edinsel ve kalıtsal etkenlerin rol oynadığı bir tablodur. Kalıtsal trombofili etkenlerinden bir ya da birkaçını taşıyan kişilerde tromboz riski artabilir, ancak bu kişiler yaşamları boyunca hiç tromboz atağı geçirmeyebilirler. Ailede trombofili öyküsünün varlığı, kalıtsal trombofili testlerinin yapılması için önemli ipuçları sağlamaktadır. Ailesinde erken (<45 yaş) kalp krizi, inme, doğum sonrası tromboflebit atağı ya da akciğer embolisi öyküsü bulunan kişiler tromboz için yüksek risk taşıyan kişilerdir (2).

Günlük uygulamalarda %42 olguda VTE, %15-23 olguda arteriyel tromboz ve %13-17 olguda doğumsal komplikasyonlar nedeni ile kalıtsal trombofili testi yapılmaktadır (56). Kalıtsal trombofili incelemesinde en sık antitrombin, protein C, protein S, FVL ve PTM testleri yapılmaktadır (57).

Tetkik isterken ve sonucu değerlendirilirken özel durumlar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Akut trombotik atak sırasında PC, PS ve antitrombin düzeylerinin düşük bulunabileceği, enfeksiyonlar sırasında antifosfolipid antikorlarda geçici pozitiflik saptanabileceği, enflamasyon sürecinde FVIII aktivitesi ile lipoprotein(a) düzeylerinin artabileceği, serbest PS düzeylerinin azalabileceği, nefrotik sendromlu olgularda PC ve PS düzeylerinin düşebileceği, lipoprotein(a) düzeylerinin artabileceği , kronik akciğer hastalıklarında PC, PS ve antitrombin düzeylerinin düşebileceği , warfarin tedavisi alan hastalarda PC ve PS düzeylerinin, heparin tedavisi altındaki hastalarda ise antitrombin düzeyleri düşük bulunabileceği bilinmelidir.

2.8 GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Doppler ultrasonografi, ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme öncelikli tercih edilen non invaziv görüntüleme yöntemleridir.

Hastanın klinik durumuna, tromboz türü ve yerine göre öncelikli tercih edilen görüntüleme yöntemi değişiklik gösterebilmektedir.

Doppler Ultrasonografi, ekstremitelerinde periferik veya derin ven tromboz şüphesi olan çoğu çocukta tercih edilen ilk tanı aracıdır. Uygulama kolaylığı ve radyasyon olmaması öncelikli tercih sebeplerindendir.

Derin ven trombozunda intravenöz kontrast venografi altın standarttır; ancak kontrast venografi venöz anatomiye oldukça iyi göstermesine karşın girişimsel olması, ödemli kola girişimin zorluğu, kontrast maddeye bağlı reaksiyonlar gibi nedenlerle kullanımı sınırlıdır.

Serebral sinovenöz tromboz tanısı için en duyarlı görüntüleme yöntemi MR ile birlikte MR venografi ya da difüzyon ağırlıklı görüntülemedir.

Akciğer ventilasyon perfüzyon (V/P) sintigrafisi, pulmoner emboli (PE) tanısı için yaygın kullanılan bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. Konvensiyonel BT Pulmoner Antiyografi ise pulmoner emboli tanısı için altın standart görüntüleme yöntemidir.

2.9 TEDAVİ

Tedavide amaç trombozun gerilemesi, embolizasyonun önlenmesi, tromboz komplikasyonlarının en aza indirilmesi ve nüks riskinin azaltılmasıdır.

Erişkin ile çocuklar arasında trombozların epidemiyolojisi, patofizyolojisi, koagülasyon sisteminin fizyolojisi arasında büyük farklılıklar olmasına rağmen, çocuklar için oluşturulmuş özel bir kılavuz olmadığı için erişkin kılavuzları kullanılmaktadır (58).

Öncelikle destek tedavi önemlidir; hastanın immobilizasyonu sağlanmalı, fizik tedavi ve rehabilitasyon desteği yapılmalı, dehidratasyon ve enfeksiyondan koruyucu önlemler alınmalıdır.

Tedavi seçenekleri arasında antikoagulan ajanlar, trombolitik ajanlar, trombektomi başlıcalarıdır. Sık kullanılan antikoagulan ajanlar; düşük moleküler ağırlıklı heparin, anfraksiyone heparin, direkt oral antikoagulanlar, vitamin K antagonistleridir.

Antikoagulan ajan seçimi öncelikle hastanın yaşı, klinik durumu göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Hasta ko-morbiditeleri, ilaç etkileşimleri, klinisyen tercihi ve deneyimi, her ilaca özgü maliyet, uygulama kolaylığı, ulaşılabilirliği gibi hususların da ilaç seçiminde büyük önemi vardır.

Tedavi başlangıcında en az beş gün parenteral antikoagulan tedavi önerilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin sık tercih edilen ajandır. Bunun sebebi laboratuvar izlemi ve monitorizasyon ihtiyacı, doz ayarlaması ihtiyacının daha az olması, subkutan olarak uygulanabilmesidir (59).

Çocuklarda direkt oral antikoagulan kullanımıyla ilgili deneyim kazanıldıkça ve uzun vadeli veriler elde edildikçe bu ajanların pediatrik hastalarda tromboz yönetiminde ve önlenmesinde önemli bir rol oynayacağı düşünülmektedir.

Trombolitik tedavi ise (örneğin, rekombinant doku plazminojen aktivatörü [tPA]) pediatrik tromboz tedavisinde nadiren kullanılır. Kullanımı trombozun hayatı tehdit edici veya uzuv kaybına yol açabilecek major damar tıkanıklığına neden olduğu durumlarla sınırlıdır.

Trombektomi de çocuklarda oldukça nadir kullanılan bir uygulamadır.

2.9.1. Antikoagulanlar

2.9.1.1. Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin

Çocuklarda en çok tercih edilen antikoagulandır. Anfraksiyone heparinin depolarizasyonu ile oluşmaktadır. Antitrombin 3 üzerinden, faktör Xa'yı inhibe eder, trombin üzerine etkisi anfraksiyone heparinden daha azdır. Plazma proteinlerine daha az bağlanmaktadır.

Uygulama şekli, laboratuvar takip gereksiniminin kolaylığı kullanım sıklığını sağlayan etkenlerdir.

Enoksaparin, Dalteparin, Nadroparin, Reviparin, Tinzaparin preparatlarından en sık kullanılanı ise enoksaparinidir. Enoksaparin uygulama dozları tablo 2.1’de belirtilmiştir.

Tablo 2.1: Enoksaparin uygulama dozları (60,61)

İlaç İsmi	Tedavi Dozu	Profilaksi Dozu
Enoksaparin	Premature yenidoğanlarda:2mg/kg/doz 12 saatte arayla Term yenidoğanlarda:1.5- 1.7mg/kg/doz 12 saat arayla >2 ay infant ve çocuklarda :1mg/kg/doz 12 saat arayla	<2ay İnfanlarda:0.75mg/kg/doz 12 saat arayla >2ay İnfanlarda:0.5mg/kg/doz 12 saat arayla

Düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisinde doz ayarlaması anti-faktör Xa düzeyi ile yapılmaktadır. Anti-faktör Xa düzeyi, subkutan uygulamadan 4-6 saat sonra alınan örnekte incelenmelidir, teröpatik değeri 0.5 ve 1 units/mL arasında olmalıdır. Anti-faktör Xa düzeyine göre doz titrasyonu ve kontrol zamanı tablo 2.2’de gösterilmiştir. Profilaktik uygulamada doz ayarlaması gerekmemektedir.

Tablo 2.2: Düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisinde doz ayarlama (62)

Doz Düzenlenmesi		
Anti-faktör Xa Düzeyi	Doz Titrasyonu	Anti-Faktör Xa Düzey Tekrarı
<0.35 U/Ml	%25 artır	4 saat sonra
0.35-0.49 U/Ml	%10 artır	4 saat sonra
0.5-1 U/Ml	Aynı doz	Ertesi gün, stabil ise haftalık sonra aylık
1.1-1.5 U/Ml	%20 azalt	Yeni doz öncesi
1.6-2 U/Ml	%30 azalt	Yeni doz öncesi ve 4 saat sonra
>2 U/Ml	0.5 U/Ml olana kadar tedaviye ara ver sonra %40 azalt	Yeni doz öncesi ve anti-Faktör Xa 0.5 U/Ml olana kadar 12 saatte bir

Böbrek yetmezliği olan çocuklarda özel doz düzenlenmeli, yakın anti-faktör Xa düzey takibi yapılmalıdır. İleri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda ise düşük moleküler ağırlıklı heparinden kaçınılmalıdır.

Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi alan hastalarda, klinik olarak anlamlı kanama görülme riski yaklaşık %2-3 olarak belirtilmiştir (63,64).

Klinik olarak anlamlı bir kanama olması veya yüksek doz verilmesi durumunda, antidot olarak protamin sülfat kullanılmaktadır. Anti-faktör Xa aktivitesinin yaklaşık %75'ini nötralize etmektedir (65).

Heparin-ilişkili trombositopeni ve osteoporoz, fraksiyone olmamış heparine kıyasla oldukça nadir görülse de düşük molekül ağırlık heparinin yan etkileri arasındadır.

2.9.1.2. Fraksiyone Olmamış Heparin

Sürekli iv infüzyon olarak uygulanmaktadır. Yarı ömrü doza bağımlıdır; doz ne kadar yüksekse yarı ömrü o kadar uzundur. Yükleme dozu 75 U/kg'dır. Kanama riskinin yüksek olduğu hastalarda yükleme yapılmadan infüzyon ile başlanması önerilmektedir. Dozu infantlarda 28 U/kg/saat, >1 yaş üstü çocuklarda ise 20 U/kg/saat'tir. Çocuklarda aPTT ile tek başına tedavi izlemi önerilmemekte, anti-faktör Xa ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Heparin dozu aPTT değeri 60-85 saniye, anti-Faktör Xa düzeyi 0.3-0.7 U/mL arasında olacak şekilde ayarlanmalıdır (60). İlk kontrol infüzyon başladıktan 4 veya 6 saat sonra yapılmaktadır. Anti-faktör Xa ve aPTT düzeyine göre planı tablo 2.3'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3: Fraksiyone olmamış heparinin Antifaktör-Xa ve aPTT düzeyine göre doz ayarlama ve takip planı(62,66)

Antifaktör-Xa (U/mL)	aPTT (saniye)	Bolus (units/kg)	Kesme (dakika)	Değişiklik oranı %	aPTT/Anti-faktör10a tekrarı
<0.1	<50	50	0	%10 artır	4 saat sonra
0.1-.034	50-59	0	0	%10 artır	4 saat sonra
0.35-0.7	60-85	0	0	Aynı doz	günlük
0.71-0.99	86-95	0	0	%10 azalt	4 saat sonra
1-1.19	96-120	0	30	%10 azalt	4 saat sonra
≥1.2	>120	0	60	%15 azalt	4 saat sonra

Protamin sülfat verilerek hızla nötralize edilebilir. Ancak heparin klirensi hızlı olduğundan infüzyonu durdurmak çoğu hasta için yeterli tedavidir. Heparin etkisinin tam nötralizasyonu 1 mg protamin sülfat/100 ünite heparin dozu ile sağlanır. Tamamı protamin sülfat ile nötralize edilebilmektedir. Kanama, Osteoproz, Heparin-ilişkili trombositopeni yan etkileri arasındadır.

2.9.1.3. Vitamin K Antagonistleri

K vitaminine bağlı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, faktör VII, faktör IX ve faktör X) sentezlerini inhibe ederek etki gösterirler. K vitamini antagonistleri arasında en fazla tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç “sodyum varfarin” dir. Varfarinin hem antitrombotik hem antikoagülan özelliği bulunmaktadır. Başlangıç dozu oral olarak 0.2mg/kg’dır (60). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca yenidoğan ve 3 ay altı çocuklarda ilacı istenilen düzeyde tutmak oldukça zor olduğu için kullanımı önerilmemektedir. Bunun en önemli sebepleri vit-K bağımlı faktörlerin kan düzeylerinin fizyolojik olarak onlarda daha düşük olması ve anne sütünün vit-K’dan fakir olmasıdır. Bu durumlar ilaç dozunun düzenlenmesini oldukça zor hale getirmektedir (60).

KVA’ların sadece pıhtılaşma faktörlerini değil aynı zamanda antikoagülan etkisi olan protein C ve protein S’yi de inhibe etmeleri ile hiperkoagülabilité gelişebilmektedir. Vitamin K bağımlı faktörlerin yarı ömürleri 6-72 saat arasında değiştiği için etkisinin görülmesi 1-3 gün gecikebilir, bu sebeple tek başına tedaviye başlanmamalıdır. Tedaviye heparin ile başlanarak en az 3 gün birlikte verilmesi önerilmektedir (62).

Tromboz olan çocuklar için mevcut terapötik uluslararası normalleştirilmiş oran(INR) aralıkları, yetişkinler için tavsiyelerden çıkarılmıştır, INR değeri 2-3 arasında olmalıdır. Bunun istisnai durumu kalp kapakçığı olan hastalardır, onlarda farklı parametreler kullanılmaktadır. INR, istenilen düzeye ulaşıncaya kadar haftada 2 kez, sonra iki hafta süre ile haftada 1 kez, sonrasında da 2 haftada 1 kez sonra ayda 1 kez ölçülmelidir (62).

VKA tedavisini nötralize etmek için vit-K’ya ek olarak protrombin kompleks konsantresi veya taze donmuş plazma verilmektedir. Majör yan etkisi

kanamadır. Trakeal kalsifikasyon ve saç dökülmesi ise çocuklarda oldukça nadir görülen diğer yan etkilerindendir (67).

2.9.1.4. Direk Oral Antikoagulan Ajanlar (Doac)

Yeni geliştirilen oral antikoagülanlardan rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa üzerine, dabigatran ise trombin üzerine direkt/selektif olarak inhibitör etki gösterirler.

Dabigatran ve rivaroksaban, pediatrik hastalarda en iyi çalışılan ajanlardır. Her iki ajan da pediatrik hastalarda VTE'nin tedavisi ve ikincil önlenmesi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır (68,69).

Pediyatrik hastalarda dabigatran ve rivaroksaban ile ilgili mevcut klinik çalışmaların verileri, bu ajanların, kanama risk artışı olmaksızın standart antikoagülanlarla (yani, DMAH ve varfarin) karşılaştırıldığında benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir (70–74).

Ayrıca DOAC'ların oral olmaları, hızlı etkileri, yarı ömürlerinin kısa olması, yakın laboratuvar takibi gerektirmemeleri, yiyecek ve ilaçlarla etkileşimlerinin az olması gibi avantajları vardır.

Tedaviye başlamadan önce yapılacak olan laboratuvar testleri; tam kan sayımı, PT, aPTT, kreatin içermelidir. Rivaroksaban için, tedaviden önce temel olarak karaciğer fonksiyon testleri de alınmalıdır.

Dozları hastanın yaşı, kilosu ve ilaç formuna göre değişiklik göstermektedir.

DOAC kullanılacağı zaman en az 5 gün parenteral antikoagulan (tipik olarak DMAH) tedavi verilmelidir.

Direkt oral antikoagulan tedavileri sırasında ilaç seviyeleri için öngörülebilir belirli bir doz olduğundan, terapötik aralık olmadığından koagülasyon parametrelerinin rutin olarak izlenmesi gerekli değildir. Yan etki olarak kanama görülebilmekte ancak bu oran diğer antikoagulanlardan farklı değildir (71,72). Ayrıca baş ağrısı, gastrointestinal şikayetler de görülebilmektedir ancak bunların da görülme oranı diğer antikoagulanlardan yüksek değildir.

Majör kanamalarda, tedavi kesilerek protrombin kompleks konsantrasyonu verilebilmektedir. Yetişkinlerde kullanılan özel antidot preperatlar vardır, ancak bunların etkinliği ve güvenliği çocuklarda henüz gösterilememiştir.

2.9.2. Antitrombosit Ajanlar

Pediatride kullanılan en yaygın antitrombosit ajan aspirindir. Tromboksan A2 üretimini inhibe ederek etki gösterirler. Trombosit agregasyonunun optimal inhibisyonu için günde 1 ile 5 mg/kg'lık ampirik dozlar önerilmektedir.

Yenidoğanlarda aspirinin vücuttan atılımı daha yavaş gerçekleşmektedir, bu da kanama riskini artırmaktadır. Daha büyük yaştaki çocuklarda ise altta yatan hemostatik sistemi bozacak ek risk faktörü olmadığında kanama riskini daha fazla artırmaz. Nadir görülen bir yan etkisi Reye Sendromudur, doz bağımlı genellikle 40 mg/kg üzerine görülmektedir (60).

2.9.3. Trombolitik Tedavi

Çocuklarda sistemik veya kateterle yönlendirilen trombolitik tedavinin kullanımı trombozun major organ veya ekstremitelerde disfonksiyon yaptığı durumlarla sınırlıdır. Rekombinant doku plazminojen aktivatörü(alteplaz) çocuklarda en sık kullanılan trombolitik ajandır (60).

Sistemik veya kateter ile uygulanabilmektedir. Kateter uygulamasının, sistemik uygulamadan üstünlüğünü gösteren bir çalışma henüz yok ancak kateter ile uygulamanın daha düşük doz ve daha az kanama riski gibi bazı avantajları vardır. Dozu hasta bazında değişiklik gösterebilmekle beraber en genel tPA dozu ve süresi, 6 saat için infüze edilen saat başına 0,5 mg/kg'dır. Trombolitik tedavi infuzyonu sırasında heparin tedavisi kesilir veya düşük dozda devam edilir (75,76). Trombolitik tedavi kardiyak sağ-sol şantı olan hastalarda arteriyel emboli riski nedeniyle kullanılmamalıdır.

2.9.4. Trombektomi

Çocuklarda trombektomi için oluşturulmuş özel bir rehber yoktur. Tromboz nüks oranı ve uzun vadeli vasküler hasar riskinin yüksek olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır, her hasta için fayda zarar oranı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. İşlemden sonra hastalara antikoagulan tedavi verirken dikkatli olunmalıdır.

Yaşamı veya ekstremitayı tehdit eden tromboz varlığında tromboliz için bir kontraendikasyon varsa cerrahi gerekli olabilir. Trombektomi, çocuklarda nadiren kullanılan cerrahi olmakla beraber; Wilms tümörünün

intravasküler yayılımı ile ilişkisi IVC trombozu, Blalock-Taussig şantlarının akut trombozu, hayatı tehdit eden intrakardiyak tromboz, karmaşık kalp cerrahisi sonrası, protez kapak trombozu, septik tromboz ve yenidoğanlarda vasküler erişime sekonder periferik arter trombozu gibi durumlarla sınırlıdır (77,78).

2.9.5. Tedavi Süresi ve Profilaksi

Altta yatan tetikleyici risk faktörünün geçici olduğu, öncesinde geçirilmiş VTE hikayesi olmayan, hemodinamik stabilitesinin bozulmadığı, hayatı tehdit edici olmayan durumlarda hasta düşük riskli kabul edilmekte olup 3 aylık tedavi yerine 6 haftalık tedavi önerilmektedir. Diğer hasta gruplarında ise en az 3 aylık antikoagulan tedavi önerilmektedir (58,60,79).

Altta yatan risk faktörü olmayan tromboz hastalarında ise antikoagulan tedavi süresi 6-12 ay olarak önerilmektedir (58,60).

Tekrarlayan tromboz ya da ciddi organ trombozları olanlarda ve herediter tromboz mutasyonları taşıyanlarda profilaktik antikoagulan tedavi düşünülebilir ancak bu durum için belli kriterler bulunmayıp, hasta özelinde değerlendirilmektedir.

2.10 YENİDOĞANLARDA TROMBOZ

Tromboz yenidoğanlarda oldukça nadir görülmektedir ancak artan yenidoğan yoğunbakım komplikasyonları nedeniyle bu oran artmaktadır.

Yenidoğanlarda prokoagulan, antikoagulan ve fibrinolitik faktör düzeyleri yetişkinlerden farklılık göstermektedir.

Vitamin K bağımlı koagulasyon faktörlerinin düzeyi doğuştan yetişkinlerin %50-70'i kadardır, giderek artarak yaklaşık 6-12.ayda yetişkin düzeye ulaşabilir. Koagulasyon inhibitörlerinden antitrombin, heparin kofaktör II, protein C, protein S düzeyi de yine yetişkin düzeyinin %50'si kadardır (80,81).

Premature bebeklerde ise vit-K bağımlı koagulasyon faktörleri ile koagulasyon inhibitörlerinin düzeyi termlerden çok daha düşüktür bu sebeple daha büyük risk taşımaktadırlar.

Yenidoğanlarda tromboz riski 100.000 doğumda 3-5 hastada görülürken, yenidoğan yoğunbakımdaki hastalarda bu risk %7 ile %1.5 arasında değişiklik göstermektedir (82,83).

Yenidoğanlardaki en büyük risk faktörü kateterizasyondur, kateteri olan yenidoğanların %10'unda tromboz görülmektedir ancak bunların çoğu asemptomatiktir (84).

Portal ven trombozu, sağ atrial tromboz, periferik arter veya ven trombozu daha çok kateter ilişkili görülürken kateter ilişkisiz trombozlar arasında en sık görülen ise renal ven trombozudur, sıklıkla tek taraflıdır (85).

Purpura fulminans ise yenidoğanlarda nadir görülürken, hayatı tehdit edici yaygın damar içi pıhtılaşmaya yol açan hemorajik cilt nekrozudur. Genellikle homozigot protein C veya S eksikliği ile görülmektedir ancak edinsel protein C eksikliği, protein C'nin tüketimi ile meningokokseminde de gerçekleşebilir. Ekimoz, yaygın venöz ve arteriyel trombozlarla klinik göstermektedir. Genellikle hayatın ilk günü görülmekte ancak 6. Aya kadar görüldüğünü bildirilen vakalar mevcuttur (86).

Tedavide yüksek kanama riski sebebiyle vit-K antagonistleri kullanılmazken, öncelikli olarak düşük moleküler ağırlıklı heparin veya fraksiyone olmamış heparin kullanılmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, çocukluk çağı tromboz hastalarının incelenmesini amaçlayan tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır.

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Çocuk Hematoloji Kliniği'ne 2015-2022 yılları arasında tromboz tanısı ile başvurmuş olan 77 tane çocuk hasta değerlendirildi. Hastaların hastane elektronik bilgi sistemindeki verileri incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı alma yaşı, cinsiyetleri, risk faktörleri, aile hikayesi, klinik bulguları, tromboz yerleşimi, tromboz türü, tetkikleri, görüntüleme şekli, tedavi şekli ve süreleri, hastane yatışı, rekurrens olup olmadığı, takip süresi özellikleri incelendi.

Araştırma bütçesi için herhangi bir kişi veya kurumdan ek destek alınmadı. Çalışma için gereken teknik olanaklar araştırmacılar tarafından karşılandı.

Dahil Edilme Kriterleri:

0-18 yaş arasında tromboz ön tanısı ile tetkik edilmiş olup, görüntüleme yöntemlerinde tromboz saptanan hastalar dahil edildi.

Dahil Edilmeme Kriterleri:

0-18 yaş arasında tromboz ön tanısı ile tetkik edilmiş olup, görüntüleme yöntemlerinde tromboz saptanmayan, labarotuvlar tetkiklerine ulaşamayan hastalar dahil edilmedi.

Etik Kurul Onayı:

Tromboz Tanılı Çocukların Etiyolojik Faktörleri, Klinik bulguları, Tetkik ve Tedavi Yöntemleri, Takip Süreçlerinin Değerlendirilmesi' isimli retrospektif çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.05.2022 tarihli

toplantısında incelenmiş olup, 2022/2023 sayılı karar ,ile onaylanmıştır (Ek A) uygun bulunmuştur.

Veri Analizi:

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile, sürekli değişkenler Ortalama, standart sapma (Ort±SS) ve medyan (IQR:25-75 persentil) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki kare testi, Yates düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact test ve post hoc Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 77 hastanın yaş ortalamaları $6,65 \pm 6,51$ yıl olarak hesaplanmıştır. Ortanca yaş 6'dır (IQR 25-75 p:0,17-14). Yenidoğan yaş grubunda 18 (%23,4), 1 ay-2 yaş aralığında 13 (%16,9), 2-10 yaş aralığında 20 (%26,0) ve 10-18 yaş aralığında 26 (%33,8) hasta bulunmaktadır. Çalışmadaki erkek hasta oranı %44,2, kız hasta oranı ise %55,8'dir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Demografik özellikler

Değişkenler (n=77)	Ort±SS	Medyan(IQR)
Yaş (yıl)	6,65±6,51	6(0,17-14)
	n	%
Yaş grupları		
Yenidoğan (<1 ay)	18	23,4
1 ay-2 yaş	13	16,9
2-10 yaş	20	26,0
10-18 yaş	26	33,8
Cinsiyet		
Erkek	34	44,2
Kız	43	55,8

Hastaların yaş gruplarına göre cinsiyetleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,543$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Yaş gruplarına göre hastaların cinsiyetleri

Değişkenler	Yaş grupları, n(%)				p
	<1 ay (n=18)	1 ay-2 yaş (n=13)	2-10 yaş (n=20)	10-18 yaş (n=26)	
Cinsiyet					
Erkek	7(38,9)	8(61,5)	9(45)	10(38,5)	0,543
Kız	11(61,1)	5(38,5)	11(55)	16(61,5)	

Pearson Ki kare test.

Aile hikayesi olan 4 hasta (%5,2) bulunmaktadır ve bunların 1'i annede protein S eksikliği iken diğer 3'ünün etiyolojisi bilinmemektedir (Tablo 4.3).

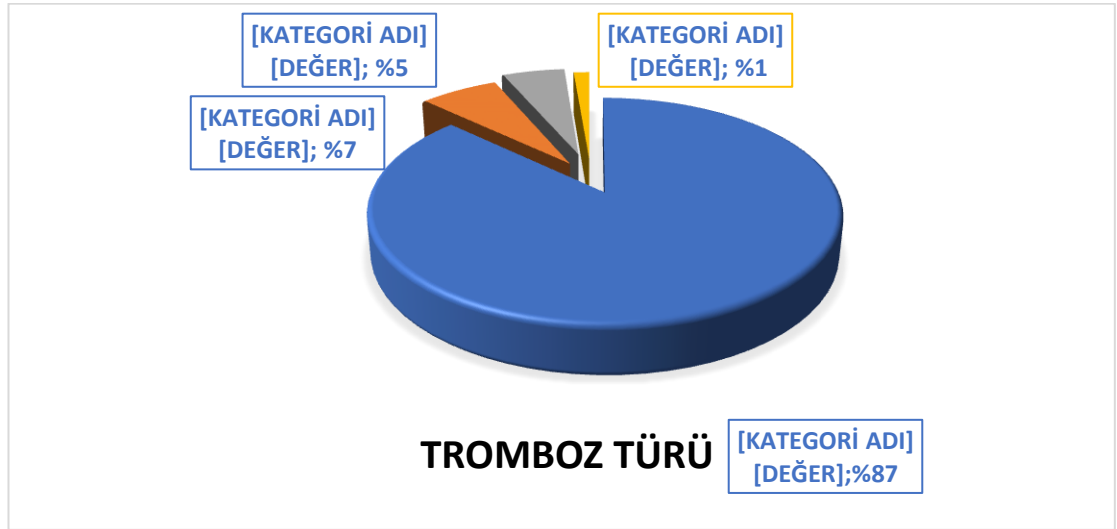
Tablo 4.3: Aile hikayesi ile ilgili özellikler

Değişkenler (n=77)	n	%
Aile hikayesi varlığı		
Yok	73	94,8
Var	4	5,2
Aile hikayesi (n=4)		
Annede protein S eksikliği	1	25
Bilinmiyor	3	75

Tüm hastaların %87'sinde venöz, %6,5'inde arteriyel, %5,2'sinde intrakardiyak, %1,3'ünde ise hem venöz hem de arteriyel tromboz görülmüştür. Yenidoğanların ise %83,3'ünde venöz, %5,6'sında arteriyel ve %11,1'inde intrakardiyak tromboz görülmüştür. Tüm hastalardaki ve yenidoğan hasta grubundaki tromboz türleri tablo 4.4 ve şekil 4.1 ile gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Tromboz türü

Değişkenler	Tüm hastalar (n=77)		Yenidoğanlar (n=18)	
	n	%	n	%
Tromboz türü				
Venöz	67	87,0	15	83,3
Arteriyel	5	6,5	1	5,6
İntrakardiyak	4	5,2	2	11,1
Venöz+arteriyel	1	1,3	-	-



Şekil 4.1: Tüm hastalardaki tromboz türü

Yaş gruplarına göre tromboz türleri incelendiğinde tüm yaş gruplarında en çok venöz tromboz görüldüğü, 1 ay-2 yaş ve 10-18 yaş aralığındaki hastalarda arteriyel trombozun diğer yaş gruplarına göre daha fazla oranda görüldüğü, intrakardiyak trombozların ise ilk 2 yaşta daha çok görüldüğü ancak bu farkların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,388$). Hem venöz hem arteriyel trombozu olan 1 hastanın ise 10-18 yaş aralığında yer aldığı gözlenmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Yaş gruplarına göre tromboz türü

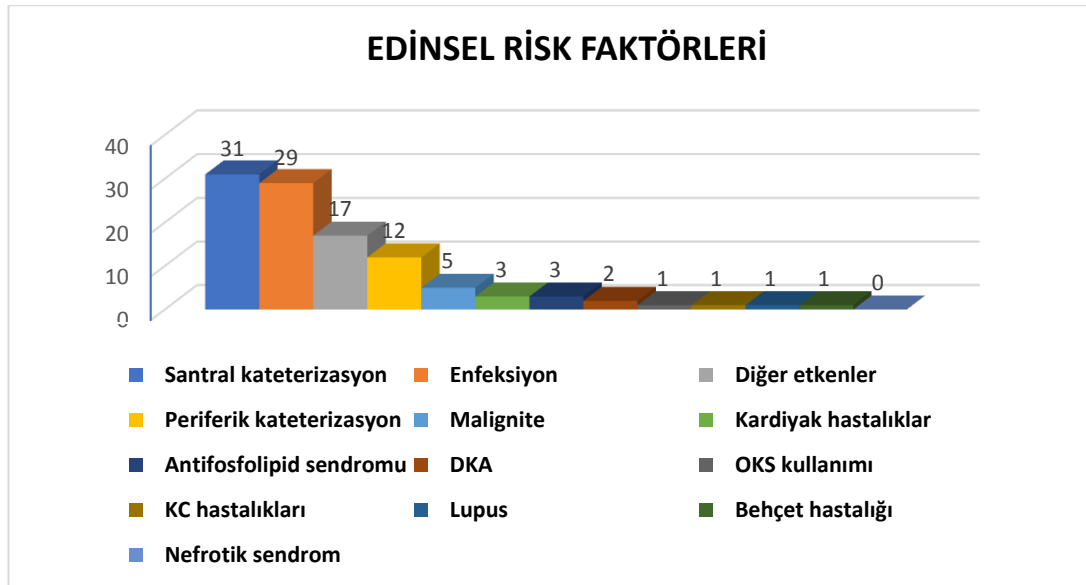
Değişkenler	Yaş grupları, n(%)				p
	<1 ay (n=18)	1 ay-2 yaş (n=13)	2-10 yaş (n=20)	10-18 yaş (n=26)	
Tromboz türü					
Venöz	15(83,3)	10(76,9)	19(95)	23(88,5)	0,388
Arteriyel	1(5,6)	1(7,7)	1(5)	2(7,7)	
İntrakardiyak	2(11,1)	2(15,4)	0(0)	0(0)	
Venöz+arteriyel	0(0)	0(0)	0(0)	1(3,8)	

Pearson Ki kare Fisher Freeman Halton Exact test.

Hastalığa ait risk faktörleri tablo 4.6 ve şekil 4.2 ile sunulmuştur. Tüm hastaların %80,5'inde edinsel, %95,3'ünde genetik, %72,7'sinde ise hem edinsel hem de genetik risk faktörleri birlikte bulunmaktadır. Edinsel risk faktörlerinden en sık karşılaşılanları santral kateterizasyon ve enfeksiyon olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.6: Risk faktörleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n=77)		Yenidoğanlar (n=18)	
	n	%	n	%
Edinsel risk faktörleri	62	80,5	16	88,9
Santral kateterizasyon	31	40,3	15	83,3
Periferik kateterizasyon	12	15,6	-	-
Enfeksiyon	29	37,7	10	55,6
Malignite	5	6,5	-	-
Kardiyak hastalıklar	3	3,9	-	-
Nefrotik sendrom	0	0	-	-
OKS kullanımı	1	1,3	-	-
KC hastalıkları	1	1,3	-	-
Antifosfolipid sendromu	3	3,9	1	5,6
DKA	2	2,6	-	-
Lupus	1	1,3	-	-
Behçet hastalığı	1	1,3	-	-
Diğer hastalıklar	17	22,1	4	22,2
Genetik risk faktörleri (n=64/15)	61	95,3	15	100
Edinsel+genetik risk faktörleri (n=66/15)	48	72,7	13	86,7
Edinsel veya genetik risk faktörleri(n=77)	75	97,4	16	88,9

**Şekil 4.2:** Tüm hastalarda edinsel risk faktörleri

Hastalardaki risk faktörleri yaş gruplarına göre analiz edildiğinde edinsel risk faktörlerden santral kateterizasyon ($p<0,001$) ve periferik kateterizasyon ($p=0,005$) ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir. Periferik kateterizasyon oranı 1 ay-2 yaş aralığındaki hastalarda %15,4, 2-10 yaş aralığındaki hastalarda %5, 10-18 yaş aralığındaki hastalarda %34,6'dır. Periferik katter uygulanmış olan yenidoğan hasta ise bulunmamaktadır. Bu oranlarda farkın hangi yaş gruplarından kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Yapılan analizlere göre santral kateterizasyon oranı yenidoğan grubunda 2-10 yaş ve 10-18 yaş grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek, 1 ay-2 yaş grubunda da 10-18 yaş grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Periferik kateterizasyon oranı ise yenidoğan grubunda 10-18 yaş grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Diğer risk faktörleri ile yaş grupları arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($p>0,5$) (Tablo 4.7). Tabloda diğer etkenler olarak belirtilenler arasında; 2 hastada düşme öyküsü, 1 hastada silahlı yaralanma öyküsü, 5 hastada cerrahi operasyon öyküsü, 1 kronik böbrek yetersizliği, 1 nörofibromatozis, 1 cockayne sendromu, 1 akut dissemine ensefalomyelit tanılı hasta bulunmaktadır.

Tablo 4.7: Yaş gruplarına göre risk faktörleri

Değişkenler	Yaş grupları, n(%)				p
	<1 ay (n=18)	1 ay-2 yaş (n=13)	2-10 yaş (n=20)	10-18 yaş (n=26)	
Edinsel risk faktörleri	16(88,9)	12(92,3)	15(75)	19(73,1)	0,398
Santral kateterizasyon	15(83,3)a	8(61,5)a,b	4(20)b,c	4(15,4)c	<0,001
Periferik kateterizasyon	0a	2(15,4)a,b	1(5)a,b	9(34,6)b	0,005
Enfeksiyon	10(55,6)	7(53,8)	6(30)	6(23,1)	0,078
Malignite	0	0	2(10)	3(11,5)	0,392
Kardiyak hastalıklar	0a	3(23,1)a	0a	0a	0,004
Nefrotik sendrom	-	-	-	-	-
OKS kullanımı	0	0	0	1(3,8)	0,999
KC hastalıkları	0	1(7,7)	0	0	0,169
Antifosfolipid sendromu	1(5,6)	0	0	2(7,7)	0,608

Değişkenler	Yaş grupları, n(%)				p
	<1 ay (n=18)	1 ay-2 yaş (n=13)	2-10 yaş (n=20)	10-18 yaş (n=26)	
DKA	0	0	0	2(7,7)	0,424
Lupus	0	0	0	1(3,8)	0,999
Behçet hastalığı	0	0	1(5)	0	0,662
Diğer etkenler	4(22,2)	4(30,8)	6(30)	3(11,5)	0,354
Genetik risk	(n=15)	(n=10)	(n=19)	(n=20)	
faktörleri	15(100)	10(100)	18(94,7)	18(90)	0,772
Genetik+edinsel risk	(n=15)	(n=10)	(n=19)	(n=22)	
faktörleri	13(86,7)	9(90)	13(68,4)	13(59,1)	0,189

Pearson Ki kare Fisher Freeman Halton Exact test, post hoc Bonferroni düzeltmesi.

Gruplar arasındaki farklar a, b, c küçük harfleriyle gösterilmiştir.

Genel lokalizasyona göre risk faktörleri analiz edildiğinde MSS lokalizasyonu olanların %28,6'sında, intrakardiyak lokalizasyonu olanların tamamında (%100), abdominal lokalizasyonu olanların %55,6'sında, periferik lokalizasyonu olanların %30'unda, DVT olanların %46,7'sinde santral kateterizasyon olduğu ve santral kateterizasyon ile genel lokalizasyon arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p=0,025$). Santral kateterizasyon oranı intrakardiyak lokalizasyonda MSS ve periferik lokalizasyona göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,025$). Ayrıca periferik lokalizasyonu olanların %55'inde, DVT olanların ise %6,7'sinde periferik kateterizasyon olduğu, diğer lokalizasyonlarda periferik kateterizasyon uygulanan hasta olmadığı ve periferik kateterizasyon ile genel lokalizasyon arasında da anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Yapılan ileri analizlerde farkın periferik lokalizasyon ile MSS lokalizasyonu, abdominal lokalizasyon ve DVT arasında olduğu anlaşılmıştır. Enfeksiyon risk faktörü de yine genel lokalizasyona göre anlamlı olarak değişmektedir ($p=0,042$) ve fark intrakardiyak lokalizasyon ile DVT arasında bulunmuştur. İntrakardiyak lokalizasyona enfeksiyon oranı (%80) DVT olan hastalardaki enfeksiyon oranından (%13,3) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diğer risk faktörleri ile lokalizasyon arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Genel lokalizasyona göre risk faktörleri

Değişkenler	Genel lokalizasyon, n(%)					p
	MSS (n=28)	İntrakardiyak (n=5)	Abdominal (n=9)	Periferik (n=20)	DVT (n=15)	
Edinsel risk faktörleri	20(71,4)	5(100)	6(66,7)	19(95)	12(80)	0,155
Santral kateterizasyon	8(28,6)a	5(100)b	5(55,6)a,b	6(30)a	7(46,7)a,b	0,025
Periferik kateterizasyon	0a	0a,b	0a	11(55)b	1(6,7)a	<0,001
Enfeksiyon	11(39,3)a,b	4(80)b	2(22,2)a,b	10(50)a,b	2(13,3)a	0,042
Malignite	3(10,7)	0	0	1(5)	1(6,7)	0,894
Kardiyak hastalıklar	1(3,6)	1(20)	0	1(5)	0	0,341
Nefrotik sendrom	-	-	-	-	-	-
OKS kullanımı	0	0	0	0	1(6,7)	0,377
KC hastalıkları	0	0	1(11,1)	0	0	0,182
Antifosfolipid sendromu	0a	1(20)a	0a	0a	2(13,3)a	0,027
DKA	0	0	0	2(10)	0	0,347
Lupus	1(3,6)	0	0	0	0	0,999
Behçet hastalığı	1(3,6)	0	0	0	0	0,999
Diğer hastalıklar	5(17,9)	0	3(33,3)	5(25)	4(26,7)	0,676
Genetik risk faktörleri	n=27	n=4	n=8	n=12	n=13	
	26(96,3)	4(100)	8(100)	11(91,7)	12(92,3)	0,890
Genetik+edinsel risk faktörleri	28(100)	5(100)	8(88,9)	19(95)	15(100)	0,282

Pearson Ki kare Fisher Freeman Halton Exact test, post hoc Bonferroni düzeltmesi.

Gruplar arasındaki farklar a, b harfleriyle gösterilmiştir.

Yenidoğan hasta grubunda kateteri olan 15, olmayan 3 hasta bulunmaktadır ve bu hastalar risk gruplarına göre analiz edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda kateteri olmayan 3 hastanın 1'inde (%33,3) kateteri olan 12 hastanın ise tamamında hem edinsel hem de genetik risk faktörü olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (p=0,029). Yenidoğan hasta grubunda kateter varlığı ile diğer risk faktörleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Yenidoğanlarda kateter varlığı ile risk faktörleri ve mutasyon ilişkisi

Yenidoğanlar Değişkenler	Kateter yok (n=3)		Kateter var (n=15)		p
	n	%	n	%	
Edinsel risk faktörleri	1	33,3	15	100	0,020
Periferik kateterizasyon	-	-	-	-	-
Enfeksiyon	1	33,3	9	60	0,559
Malignite	-	-	-	-	-
Kardiyak hastalıklar	-	-	-	-	-
Nefrotik sendrom	-	-	-	-	-
OKS kullanımı	-	-	-	-	-
KC hastalıkları	-	-	-	-	-
Antifosfolipid sendromu	0	0	1	6,7	0,999
DKA	-	-	-	-	-
Lupus	-	-	-	-	-
Behçet hastalığı	-	-	-	-	-
Diğer hastalıklar	0	0	4	26,7	0,999
	(n=3)		(n=12)		
Genetik risk faktörleri	3	100	12	100	-
Edinsel+genetik risk faktörleri	1	33,3	12	100	0,029

Pearson Ki kare, Fisher's Exact test, Yates düzeltmesi.

Hastalarda sık görülen semptomlar tablo 4.10'da verilmiştir, daha nadir görülen diğer semptomlar; karın ağrısı (n=2), çift görme (n=1), karında şişlik (n=1), solunum sıkıntısı (n=1), hipertansiyon (n=1) olduğu saptanmıştır. 1 hasta ise asemptomatik olup, malignite sebebiyle takip edilen hastanın kontrol amacıyla yapılan görüntülemelerinde insidental olarak trombüs görülmüştür.

Tablo 4.10: Semptomlar

Değişkenler (n=77)	n	%
Semptom		
Konvülsiyon	11	14,3
Uyuşma	4	5,2
Paralizi	4	5,2
Güç kaybı	7	9,1
Baş ağrısı	7	9,1
Ekstremitede ağrı	31	40,3
Ekstremitede kızarıklık, ısı artışı	29	37,7
Ekstremitede şişlik	5	6,5
Diğer	7	9,1
Afazi	2	
Karın ağrısı	1	
Karında şişlik	1	
Çift görme	1	
Solunum sıkıntısı	1	
Hipertansiyon	1	

MSS trombozu olan hastalarda enfark eşlik etme oranları tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11: MSS lokalizasyonu olan hastalarda ek bulgular

Değişkenler (n=28)	n	%
Ek bulgular		
İskemik Enfarkt	14	50
Hemorajik Enfarkt	5	17,9

Tüm hastalardaki ve yenidoğan grubundaki lokalizasyonlar tablo 4.12 ile sunulmuştur.

Tablo 4.12: Lokalizasyon

Değişkenler	Tüm hastalar		Yenidoğanlar	
	n	%	n	%
Genel lokalizasyon	77		18	
MSS	28	36,4	4	22,2
İntrakardiyak	5	6,5	3	16,7
Abdominal	9	11,7	6	33,3
Portal	7	77,8	5	83,3
Renal	2	22,2	1	16,7
Periferik	20	26,0	3	16,7
Üst	18	90	2	66,7
Alt	2	10	1	33,3
DVT	15	19,5	2	11,1
Üst	5	33,3	2	100,0
Alt	9	60	-	-
Pulmoner	1	6,7	-	-

Yaş gruplarına göre lokalizasyon karşılaştırmasında MSS lokalizasyonu ile yaş arasında anlamlı bir ilişki olduğu ($p<0,001$) ve bu farkın 2-10 yaş grubundaki hastalardan kaynaklandığı saptanmıştır. MSS lokalizasyon oranı 2-10 yaş grubundaki hastalarda %75 iken, yenidoğan grubunda %22,2, 1 ay-2 yaş grubunda %23,1 ve 10-18 yaş grubunda %23,1'dir. Diğer lokalizasyonlar ile yaş grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Yaş gruplarına göre lokalizasyon

Değişkenler	Yaş grupları, n(%)				p
	<1 ay (n=18)	1 ay-2 yaş (n=13)	2-10 yaş (n=20)	10-18 yaş (n=26)	
Genel lokalizasyon (n=77)					
MSS	4(22,2)a	3(23,1)a	15(75)b	6(23,1)a	<0,001
İntrakardiyak	3(16,7)	2(15,4)	0(0)	0(0)	
Abdominal	6(33,3)	1(7,7)	1(5)	1(3,8)	
Periferik	3(16,7)	4(30,8)	3(15)	10(38,5)	
DVT	2(11,1)	3(23,1)	1(5)	9(34,6)	
Abdominal (n=9)					

Değişkenler	Yaş grupları, n(%)				p
	<1 ay (n=18)	1 ay-2 yaş (n=13)	2-10 yaş (n=20)	10-18 yaş (n=26)	
Portal	5(83,3)	1(100)	1(100)	0(0)	0,583
Renal	1(16,7)	0(0)	0(0)	1(100)	
Periferik (n=20)					
Üst	2(66,7)	4(100)	2(66,7)	10(100)	0,111
Alt	1(33,3)	0(0)	1(33,3)	0(0)	
DVT (n=15)					
Üst	2(100)	1(33,3)	0(0)	2(22,2)	0,526
Alt	0(0)	2(66,7)	1(100)	6(66,7)	
Pulmoner	0(0)	0(0)	0(0)	1(11,1)	

Pearson Ki kare Fisher Freeman Halton Exact test, post hoc Bonferroni düzeltmesi.

Gruplar arasındaki farklar a, b harfleriyle gösterilmiştir.

Hastalarda uygulanmış olan görüntüleme yöntemleri Tablo 4.14'de özetlenmiştir.

Tablo 4.14: Görüntüleme yöntemleri

Değişkenler (n=77)	n	%
Görüntüleme yöntemi		
USG	42	54,5
EKO	5	6,5
MR	27	35,1
BT	3	3,9

Trombofili paneli ile ilgili bulgular tüm hastalar ve yenidoğan grubu için ayrı ayrı olmak üzere tablo 4.15 ile sunulmuştur.

Tablo 4.15: Trombofili paneli

Değişkenler	Tüm hastalar		Yenidoğanlar	
	n	%	n	%
F V Leiden	61		15	
Normal	52	85,2	13	86,7
Heterozigot	8	13,1	2	13,3
Homozigot	1	1,6	-	-
F II	59			
Normal	58	98,3	-	-
Heterozigot	1	1,7	-	-
F XIII	53		13	
Normal	37	69,8	10	76,9
Heterozigot	11	20,8	3	23,1
Homozigot	5	9,4	-	-
MTHFR A1298C	63		15	
Normal	25	39,7	5	33,3
Heterozigot	28	44,4	10	66,7
Homozigot	10	15,9	-	-
MTHFR C677T	63		15	
Normal	29	46	6	40
Heterozigot	25	39,7	9	60
Homozigot	9	14,3	-	-
PAI-1	53		13	
Normal	31	58,5	9	69,2
Heterozigot	14	26,4	2	15,4
Homozigot	8	15,1	2	15,4

Hastalarda saptanan protein C, protein S, antitrombin eksiklikleri tablo 4.16’da belirtilmiştir.

Tablo 4.16: Protein C, Protein S ve AT3 değerleri

Değişkenler	Tüm hastalar		Yenidoğanlar	
	n	%	n	%
Protein C	77		18	
Düşük	26	33,8	9	50
Normal	40	51,9	8	44,4
Yüksek	7	9,1	-	-
Çok düşük	4	5,2	1	5,6
Protein S	65		15	
Düşük	16	24,6	4	26,7
Normal	46	70,8	11	73,3
Yüksek	1	1,5	-	-
Çok düşük	2	3,1	-	-
AT3	62		12	
Düşük	10	16,1	4	33,3
Normal	43	69,4	8	66,7
Yüksek	9	14,5	-	-

Hastalara ait diğer laboratuvar bulguları ise tablo 4.17, 4.18 ve 4.19 ile gösterilmiştir.

Tablo 4.17: Diğer laboratuvar bulguları (I)

Değişkenler	Tüm hastalar		Yenidoğanlar	
	n	%	n	%
Homosistein	64		14	
Düşük	9	14,1	3	21,4
Normal	47	73,4	10	71,4
Yüksek	8	12,5	1	7,1
Lipoprotein A	38		5	
Normal	35	92,1	5	100
Yüksek	3	7,9	-	-
Antifosfolipid antikor	49		6	
Yok	47	95,9	5	83,3
Var	2	4,1	1	16,7
Lupus antikoagülanları	38			
Yok	37	97,4	-	-
Var	1	2,6	-	-
Antikardiyolipin antikoagülanları	50			
Yok	47	94	-	-
Var	3	6	-	-

D dimer değeri incelenmiş olan hastaların %71,4 oranında yüksek saptanmıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4.18: Diğer laboratuvar bulguları (II)

Değişkenler	Tüm hastalar		Yenidoğanlar	
	n	%	n	%
F VIII	77		18	
Düşük	62	80,5	16	88,9
Normal	12	15,6	2	11,1
Yüksek	3	3,9	-	-
F IX	26		3	
Düşük	7	26,9	2	66,7
Normal	16	61,5	1	33,3
Yüksek	3	11,5	-	-
F XI	19		3	
Düşük	1	5,3	1	33,3
Normal	14	73,7	2	66,7
Yüksek	4	21,1	-	-
F V	5		1	
Düşük	1	20	-	-
Normal	3	60	-	-
Yüksek	1	20	1	100
VWF	9			
Düşük	1	11,1	-	-
Normal	7	77,8	-	-
Yüksek	1	11,1	-	-
VW ristocetin antijen	8			
Düşük	2	25	-	-
Normal	6	75	-	-
D dimer	35		5	
Normal	10	28,6	1	20
Yüksek	25	71,4	4	80

73 hastamızda hemogram değerlendirilmiş olup hastalarımızda görülen hemoglobin değerleri en yüksek 21g/dl, en düşük 7,9g/dl, trombosit değerleri en yüksek 1027000 hücre/ml en düşük 89000 hücre/ml olarak görülmüştür. Hastalarda trombositoz (>450 bin) görülme oranı %19,2'dir (Tablo 4.19).

Tablo 4.19: Diğer laboratuvar bulguları (III)

Değişkenler	n	Ort±SS	Medyan(IQR)
Hemoglobin	73	11,94±2,36	12(10,3-13,2)
Platelet	73	376,84±499,83	295(208-382)
APTT	57	33,24±6,08	31(30,1-34,5)
PT	55	15,1±2,41	14,7(13,6-15,9)
INR	55	1,15±0,18	1,13(1,04-1,2)
Fibrinojen	47	360,53±144,57	320(259-440)
Trombositoz	73	n	%
Yok (<450 bin)		59	80,8
Var (>450 bin)		14	19,2

Hastaların tedavisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin (%94,8), asetilsalisilik asit (%15,6), direkt oral antikoagulanlar (%6,5), vit-K antagonisti (%2,6), taze donmuş plazma (%1,3), trombolitik(r-tpa) (%1,3) kullanılmıştır ve 4 hastaya trombektomi (%5,2) yapılmıştır. Çoklu tedavi alan hasta sayısı 17 (%22,1), profilaksi alan hasta sayısı 9 (%11,7) olarak hesaplanmıştır. Tedavi süresinin 2 hafta-2 yıl arasında olduğu görülmüştür. Ortalama tedavi süresi 6,02±4,44 aydır (Tablo 4.20). 1 hasta ise tedavisiz izlenmekte olup, hastanın karın ağrısı ile yapılan görüntülemelerinde ortaya çıkan portal trombüs, kronik süreç olarak değerlendirilmiş olup, ağrısız şekilde hastanın takibine devam edilmektedir.

Tablo 4.20: Tedavi ve profilaksi

Değişkenler (n=77)	n	%
Düşük moleküler ağırlıklı heparin	73	94,8
Asetilsalisilik asit	12	15,6
Direkt oral antikoagulanlar	5	6,5
Vit-K antagonisti	2	2,6
Taze donmuş plazma	1	1,3
Trombolitik tedavi	1	1,3
Trombektomi	4	5,2
Çoklu tedavi	17	22,1
Profilaksi	9	11,7
	Ort±SS	Medyan(IQR)
Tedavi süresi (ay)	6,02±4,44	6(3-6)

Hastaların 44'ü (%57,1) hastanede yatarak tedavi görmüştür, 8 hastada (%10,4) rekkürrens gelişmiştir, bu 8 hastada ortalama rekkürrens gelişme zamanı $7,63 \pm 6,46$ aydır (Tablo 4.21). 2 hasta ise ek komorbid hastalıkları bulunması nedeni ile exitus olmuştur.

Tablo 4.21: Hastanede yatış ve rekkürrens varlığı

Değişkenler (n=77)	n	%
Hastanede yatış	44	57,1
Rekkürrens	8	10,4
	Ort±SS	Medyan(IQR)
Rekkürrens zamanı (ay) (n=8)	7,63±6,46	4,5(3-13,5)

Rekkürrens gelişen hastaların tamamında edinsel risk faktörü, %87,5'inde genetik risk faktörü, %87,5'inde ise hem genetik hem de edinsel risk faktörü vardır. Rekürrens gelişmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22: Risk faktörleri ile rekkürrens ilişkisi

Değişkenler	Rekkürrens yok (n=69)		Rekkürrens var (n=8)		p
	n	%	n	%	
Edinsel risk faktörü					
Yok	15	21,7	0	0	0,318
Var	54	78,3	8	100	
Genetik risk faktörü (n=56)					
Yok	2	3,6	1	12,5	0,335
Var	54	96,4	7	87,5	
Genetik+edinsel risk faktörü (n=58)					
Yok	17	29,3	1	12,5	0,564
Var	41	70,7	7	87,5	

Pearson Ki kare, Fisher's Exact test, Yates düzeltmesi.

Tedavi süresi 3 ay ve altında olan hastaların %8,7'sinde, 3 ayın üzerinde olan hastaların %11,1'inde rekkürrens gelişmiştir ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır ($p=0,999$) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23: Tedavi süresine göre rekkürrens durumu

Değişkenler	Tedavi süresi ≤3 ay (n=23)		Tedavi süresi >3 ay (n=54)		p
	n	%	n	%	
Rekkürrens					
Yok	21	91,3	48	88,9	0,999
Var	2	8,7	6	11,1	

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi.

D-dimer düzeyi ile tromboz lokalizasyonu tablo 4.24’de verilmiştir. Lokalizasyon ile d-dimer düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,222) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24: Genel lokalizasyona göre D-dimer düzeyi

Genel lokalizasyon (n=35)	D-dimer normal (n=10)		D-dimer yüksek (n=25)		p
	n	%	n	%	
MSS	8	80	11	44	0,222
İntrakardiyak	0	0	2	8	
Abdominal	1	10	1	4	
Periferik	1	10	5	20	
DVT	0	0	6	24	

Pearson Ki kare Fisher Freeman Halton Exact test

Tablo 4.25’de protein C, S ve AT3 değerleri düşük ve çok düşük olan hastaların özellikleri sunulmuştur.

Tablo 4.25: Protein C, S ve AT3 eksikliklerine göre hasta özellikleri

Değişkenler, n(%)	Protein C	Protein S	AT3
Düşük/Çok düşük hastalar, n	30	18	10
Cinsiyet			
Erkek	14(46,7)	11(61,1)	5(50)
Kız	16(53,3)	7(38,9)	5(50)
Yaş grupları			
Yenidoğan (<1 ay)	10(33,3)	4(22,2)	4(40)
1 ay-2 yaş	8(26,7)	4(22,2)	2(20)
2-10 yaş	3(10)	3(16,7)	1(10)
10-18 yaş	9(30)	7(38,9)	3(30)
Tromboz türü			
Venöz	26(86,7)	16(88,9)	8(80)
Arteriyel	1(3,3)	1(5,6)	1(10)
İntrakardiyak	3(10)	1(5,6)	1(10)
Venöz+arteriyel	-	-	-
Genel lokalizasyon			
MSS	7(23,3)	6(33,3)	3(30)
İntrakardiyak	3(10)	1(5,6)	1(10)
Abdominal	6(20)	4(22,2)	3(30)
Periferik	8(26,7)	1(5,6)	2(20)
DVT	6(20)	6(33,3)	1(10)
Profilaksi			
Yok	29(96,7)	15(83,3)	9(90)
Var	1(3,3)	3(16,7)	1(10)

Tablo 4.26'da protein MTHFRA 1288C homozigot, MTHFRA1188C heterozigot, MTHFRC677T homozigot ve MTHFRC677T heterozigot mutasyonları olan hastaların özellikleri sunulmuştur.

Tablo 4.26: Genetik mutasyonlara göre hasta özellikleri (I)

Değişkenler, n(%)	MTHFRA 1288C Homozigot	MTHFRA 1288C Heterozigot	MTHFRC 677T Homozigot	MTHFRC 677T Heterozigot
Pozitif hastalar, n	10	28	9	25
Cinsiyet				
Erkek	6(60)	10(35,7)	4(44,4)	10(40)
Kız	4(40)	18(64,3)	5(55,6)	15(60)
Yaş grupları				
Yenidoğan (<1 ay)	-	10(35,7)	-	9(36)
1 ay-2 yaş	2(20)	5(17,9)	1(11,1)	5(20)
2-10 yaş	6(60)	6(21,4)	5(55,6)	5(20)
10-18 yaş	2(20)	7(25)	3(33,3)	6(24)
Tromboz türü				
Venöz	10(100)	21(75)	8(88,9)	17(68)
Arteriyel	-	3(10,7)	1(11,1)	4(16)
İntrakardiyak	-	3(10,7)	-	4(16)
	-	1(3,6)	-	-
Venöz+arteriyel				
Genel lokalizasyon				
MSS	6(60)	11(39,3)	4(44,4)	9(36)
İntrakardiyak	-	3(10,7)	-	4(16)
Abdominal	-	6(21,4)	-	3(12)
Periferik	3(30)	4(14,3)	1(11,1)	5(20)
DVT	1(10)	4(14,3)	4(44,4)	4(16)
Profilaksi				
Yok	10(100)	22(78,6)	6(66,7)	21(84)
Var	-	6(21,4)	3(33,3)	4(16)

Tablo 4.27’de FVL homozigot ve heterozigot, PAI-1 homozigot ve heterozigot mutasyonları olan hastaların özellikleri sunulmuştur.

FVL homozigot mutasyonu olan hasta erkek, venöz DVT trombozu olan, profilaksi almayan bir hastadır.

Tablo 4.27: Genetik mutasyonlara göre hasta özellikleri (II)

Değişkenler, n(%)	FVL Homozigot	FVL Heterozigot	PAI-1 Homozigot	PAI-1 Heterozigot
Pozitif hastalar, n	1	8	8	14
Cinsiyet				
Erkek	1(100)	3(37,5)	5(62,5)	6(42,9)
Kız	-	5(62,5)	3(37,5)	8(57,1)
Yaş grupları				
Yenidoğan (<1 ay)	-	2(25)	2(25)	2(14,3)
1 ay-2 yaş	-	-	3(37,5)	4(28,6)
2-10 yaş	-	4(50)	2(25)	3(21,4)
10-18 yaş	1(100)	2(25)	1(12,5)	5(35,7)
Tromboz türü				
Venöz	1(100)	8(100)	8(100)	12(85,7)
Arteriyel	-	-	-	1(7,1)
İntrakardiyak	-	-	-	1(7,1)
Venöz+arteriyel	-	-	-	-
Genel lokalizasyon				
MSS	-	3(37,5)	3(37,5)	3(21,4)
İntrakardiyak	-	-	-	1(7,1)
Abdominal	-	1(12,5)	2(25)	4(28,6)
Periferik	-	3(37,5)	3(37,5)	3(21,4)
DVT	1(100)	1(12,5)	-	3(21,4)
Profilaksi				
Yok	1(100)	8(100)	7(87,5)	12(85,7)
Var	-	-	1(12,5)	2(14,3)

FII heterozigot mutasyonu olan 1 hasta erkek, 2-10 yaş arsında, MSS lokalizasyonlu venöz trombozu olan ve profilaksi alan bir hastadır.

FXIII homozigot mutasyonu olan 5 hastanın tamamının venöz trombozu bulunmakta, %40'ı MSS lokalizasyonunda yer almakta, %40'ında DVT bulunmakta ve %20'si profilaksi almaktadır.

FXIII heterozigot mutasyonu olan 11 hastanın %81,8'inin venöz trombozu bulunmakta, %45,5'inde DVT bulunmakta ve %9,1'i profilaksi almaktadır (Tablo 4.28).

Tablo 4.28: Genetik mutasyonlara göre hasta özellikleri (III)

Değişkenler, n(%)	FII Heterozigot	FXIII Homozigot	FXIII Heterozigot
Pozitif hastalar, n	1	5	11
Cinsiyet			
Erkek	1(100)	3(60)	6(54,5)
Kız	-	2(40)	5(45,5)
Yaş grupları			
Yenidoğan (<1 ay)	-	-	3(27,3)
1 ay-2 yaş	-	3(60)	2(18,2)
2-10 yaş	1(100)	-	1(9,1)
10-18 yaş	-	2(40)	5(45,5)
Tromboz türü			
Venöz	1(100)	5(100)	9(81,8)
Arteriyel	-	-	2(18,2)
İntrakardiyak	-	-	-
Venöz+arteriyel	-	-	-
Genel lokalizasyon			
MSS	1(100)	2(40)	2(18,2)
İntrakardiyak	-	-	2(18,2)
Abdominal	-	1(20)	2(18,2)
Periferik	-	-	2(18,2)
DVT	-	2(40)	5(45,5)
Profilaksi			
Yok	-	4(80)	10(90,9)
Var	1(100)	1(20)	1(9,1)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tromboz daha çok erişkin hastalığı olarak bilinmekle beraber gelişen tedavi yöntemleri, girişimsel işlemler ve görüntüleme yöntemlerinin ulaşılabilirliğinin artması ile çocuklarda bildirilen vaka sayısı günümüzde oldukça artış göstermektedir. Çocuklarda bildirilen venöz tromboz insidansı 5,3- 58/10000 değişmektedir (87,88). Çocuklar erişkinlerden oldukça farklı bir fizyolojiye sahiptirler, özellikle yenidoğanlar koagülasyon düzenleyici proteinlerin fizyolojik olarak eksikliği sonucu kanama ve tromboza yatkındırlar. Çalışmamızdaki hastaların %40,3'ü 0-2 yaş arasında, %33,8'i ise 10-18 yaş aralığında bulunmuş olup bimodal yaş dağılımı görülmüştür. Bu yaş dağılımı literatür çalışmalarının çoğu ile uyum göstermektedir (88-91). Çalışmamızda hastalarımızın ortalama tanı yaşı 6,5 yaş olup, %23,4'ü yenidoğan yaş grubundaydı.

2021 yılında, çok merkezli 39 713 VTE tanılı hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada ortalama yaş dağılımı, çalışmamıza benzer şekilde 6,1 olarak gelmiş olup, yine benzer şekilde bimodal infant ve adölesan yaş grubunda dağılım görülmüştür (92).

2009 yılında, 122 tromboz tanılı hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada ise yine ortalama tanı yaşı 4,9 olarak, çalışmamıza yakın bir yaş ortalaması bulunmuştur (93).

Yapılan literatür çalışmalarında genellikle cinsiyet dağılımı erkek çoğunluğunda görülmektedir. Marcotte ve arkadaşları (36) tarafından yapılan çalışmada %54, O'Brien ve arkadaşlarının (92) yaptığı çalışmada yine %54, Güneş ve arkadaşları (94) tarafından yapılan çalışmada %55'i erkek olup çalışmamızda ise literatürden farklı olarak hastaların sadece %44,2'si erkek bulunarak hastalarımızın çoğunluğunun kadın olduğu görüldü. Bu cinsiyet dağılım farklılığının literatürde anlamlı bir nedeni bulunmamaktadır.

Çocuklarda tromboz gelişimi çoğunlukla multifaktöriyeldir. Ailesinde kalıtsal trombofili risk etmeni taşıyan ya da VTE geçiren bir birey olduğu için kalıtsal inceleme yapılanlar, trombofili paneli testi yapılanların %12-16'sını oluşturmaktadır (2). Trombofili taraması zaman alıcı ve pahalı bir prosedür olması üzerine aile hikayesinin tromboz riski taşıyanları belirlemek için basit bir yöntem olabileceği düşülerek, ailede tromboz öyküsü olan 184 çocuk ile yapılan bir çalışmada tromboz öyküsü olan hasta yakınlarına kan tetkik yapılmış olup hastaların %62'sinde protrombotik risk faktörü pozitif olarak görülmüş, katılımcı çocukların ise %30'unda trombofilik değişiklikler görülmüş olup bunların yarısından azı kalıtsal olarak tanımlanmıştır (95). Bu çalışma ile aile hikayesinin önemi belirtilmiş ancak aile hikayesi ile tromboz riskinin güçlü bir ilişkisi gösterilememiştir (95). İki yüz yetmiş bir hasta içeren çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada hastaların %4'ünde, çalışmamızdaki hastaların ise %5,2'sinde aile hikayesi saptanmış olup literatür ile benzer oranlar bulunmuştur (91). Aile hikayesi olan hastalara trombofili paneli bakıldı. Bir hastada Factor V leiden homozigot görülmesi dışında diğer hastalarımızda MTHFR, PAI, Factor XIII heterozigot mutasyon dışında patoloji görülmedi.

Çocuklarda oluşum mekanizmasının sebebiyle arteriyel tromboz, venöz trombozlara göre oldukça nadir görülmektedir. Bunun sebebi arteriyel ve venöz sistemde tromboz etiyolojisinin farklı olmasıdır. Arteriyel trombozun patogenezinde endotel disfonksiyonu ve trombositler ön plandayken, venöz tromboz patogenezinde ise kan akımında yavaşlama, endotel hasarı ve koagülasyon sistemine ait bozukluklar ön plandadır. Ayrıca arteriyel trombozun ek sık sebebi olan ateroskleroz çocuklarda oldukça nadir görülmektedir. Çocuklardaki trombozların yalnızca %26'sı arteriyel tromboz olarak saptanmıştır (93,96). Çalışmamızdaki hastaların da %87'sinde venöz, %6,5'inde arteriyel, %5,2'sinde intrakardiyak, %1,3'ünde ise hem venöz hem de arteriyel tromboz görülmüştür. Ozbek ve arkadaşları (93) tarafından yapılan çalışmada hastaların %56,5'si venöz, %31,2'si arteriyel, %12,3'ü hem arteriyel hem venöz tromboz olarak bulunmuş olup, arteriyel tromboz oranı bizim çalışmamızdan yüksek oranda bulunmuştur. Bu farklılığın, araştırma kapsamındaki hastanenin konjenital kalp operasyonları için referans merkez olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (93). Çalışmamızdaki konjenital kalp hastası oranımız %3,9, Takemoto ve

arkadaşları (97) tarafından yapılan çalışmada %6,1 iken Özbek ve arkadaşları (93) tarafından yapılan çalışmada ise oran %43,4 olarak bulunmaktadır.

Hastalarımızın %36,4'ünde MSS, %6,5'inde intrakardiyak, %11,7'sinde abdominal, %26'sında periferik ve %19,5'unda derin ven trombozu görülmüş olup, Türkiye'de 2009 yılında çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde en sık lokalizasyonun %32,5 oranında MSS olduğu görülmüştür (91). Çok merkezli olarak yapılan başka bir çalışmada ise venöz trombozun en sık yerleşim yeri alt ve üst ekstremiteler olarak belirlenmiştir (92). Literatürde hasta popülasyonuna göre farklı lokalizasyonların olduğu görülmektedir. Yenidoğan hasta grubumuzda %33,3 olarak en sık abdominal lokalizasyon görülmüştür, bu sonuç umbilikal ven kateterizasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Yenidoğan hasta grubumuzda diğer gruplardan anlamlı oranda farkla %83,3 oranında santral kateterizasyon bulunmakta, intrakardiyak lokalizasyonu olanların ise tamamında santral kateterizasyon bulunmaktadır. Periferik yerleşimli olanların ise %55'inde periferik kateterizasyon bulunmakta olup periferik kateterizasyona sekonder tromboz riski için anlamlıdır.

Çalışmamızda MSS lokalizasyonu, 2-10 yaş grubunda diğer gruplardan anlamlı bir farkla daha yüksek %75 oranında görülmüştür. Çetin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise MSS trombozu en sık 10-18 yaş grubunda %47,3, ikinci sıklıkla 2-10 yaş arasında %36,8 oranında görülmüştür (98). Tenente ve arkadaşları tarafından serebral venöz tromboz çocuk hastalarıyla yapılan çalışmada ise çalışmamızla uyumlu olarak en sık 2-10 yaş grubu %41,6, ikinci sıklıkla 10-18 yaş grubu %33,3 olarak görülmüştür (99). Bu bulgular literatür çalışmaları ile uyum göstermektedir.

MSS trombozlarına enfark eşlik edebilmektedir, çalışmamızdaki MSS trombozu olan hastalarımızın %50'sinde iskemik, %17,9'unda hemorajik enfarkt görülmüştür. Çocuklarda serebral sinovenöz trombozların incelendiği bir çalışmada ise hastaların %13'ünde iskemik, %28'inde hemorajik enfark saptanmıştır (100) .

Trombotik olaylar erişkinlerde %25-50 oranında tetkikleyici etken olmadan gelişebilmekte ancak çocuklarda trombotik olayların %95'inden fazlasında,

altta yatan edinsel veya genetik risk faktörü vardır. Tetikleyici bir etken olmadan gelişen tromboz çocukluk çağında oldukça nadirdir. Edinsel etkenlerin, genetik etkenlerden daha sık ve etkin olduğu düşünülmektedir (45). Van ommen ve arkadaşları (101) tarafından yapılan çalışmada %98 hastada edinsel veya genetik risk faktörü vardır. Çalışmamızdaki hastaların %97,4'ünde edinsel veya genetik risk faktörü, %80,5'inde edinsel risk faktörü bulunmuştur. 2 hastamızda ise edinsel veya genetik risk faktörü bulunmamıştır.

Çocuklardaki trombozlarda literatürdeki çalışmaların çoğunda en sık edinsel risk faktörü santral kateterizasyon olarak belirtilmiştir. Trombozu olan çocuklarda %30-60 oranında, trombozu olan yenidoğan popülasyonunda ise %90'a varan oranda kateterizasyon olduğu belirtilmektedir (102). Takemoto ve arkadaşları (97) tarafından yapılan çalışmada kateterizasyon %50 oranında, Sirachainan ve arkadaşları (82) tarafından yenidoğanlarda yapılan çalışmada en sık edinsel faktör olarak % 57,1 oranında bulunmakta, Van ommen ve arkadaşları tarafından (103) yine yenidoğanlarda yapılan çalışmada da en sık tetikleyici faktör olarak belirtilmektedir.

Çalışmamızda literatüre uyumlu şekilde %40,3 oranında santral kateterizasyon en sık görülen edinsel risk faktörüdür. Yenidoğan hasta grubumuzda da yine literatüre uyumlu şekilde %83,3 oranında santral kateterizasyon en sık edinsel risk faktörü olarak bulunmuştur. Enfeksiyon ise ikinci en sık edinsel risk faktörü olarak tüm hasta popülasyonumuzda %37,7, yenidoğan hasta grubumuzda %55,6 oranında görülmüştür. Çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada ise en sık edinsel faktör %28,8 oranında enfeksiyon olarak bulunmuş olup kateterizasyon edinsel faktörler arasına alınmamıştır, 2. en sık edinsel faktör ise %17,3 oranında malignite olarak gösterilmiştir (91).

Gürgey ve arkadaşları tarafından çocuklarda kateter ilişkisiz tromboz hastalarıyla yapılan bir çalışmada da yine en sık görülen edinsel risk faktörü %68 oranında enfeksiyon olarak bulunmuştur (104). Enfeksiyonun, vasküler hasar yaparak endotoksin salgılatması, hemostatik aktivasyona yol açması, antitrombotik proteinleri tüketmesinin tromboz oluşuma katkı sağladığı düşünülmektedir. Bu sebeple enfeksiyon oranının yüksek olduğu popülasyonlarda trombozun daha yüksek oranda görüleceği ve bunun

önlenabilir bir sebep olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyonlar, özellikle baş-boyun bölgesi enfeksiyonları, MSS trombozu için oldukça önemli bir risk faktörüdür (105). MSS trombozu olan hastalarımızın 11(%39,3) tanesine enfeksiyon eşlik etmektedir. Bunlardan 5 tanesi adenovirus, suçiçeği, bruselloz ve mastoiditin etken olduğu merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarıdır. Genel mekanizma dokudaki enfeksiyonun venöz dolaşıma yayılması ve tromboflebite neden olmasıdır. Vakalarımızda saptanan özellikle su çiçeği ve mastoiditin MSS enfeksiyonlarındaki yeri oldukça önemlidir. Su çiçeğinin, tromboz tetikleyici patofizyolojisi net değildir ancak vaskulopatolojik değişiklikler yaptığı, antikor üreterek PS ve PC düzeyini azalttığı ve antifosfolipid antikor üreterek koagülasyon kaskadını uyardığı başlıca düşünülen mekanizmalardır (106,107). Mastoiditin ise başlıca komşuluk yoluyla enfeksiyonun mastoiditin küçük venüllerinden yayılmasını, enflamatuvar süreci tetikleyerek fibrin, kan hücreleri ve trombositlerin yapışmasının sağladığı ve koagülasyon kaskadını aktive ederek trombüs oluşturabildiği düşünülmektedir (108). MSS trombozlarına baş-boyun enfeksiyonunun eşlik etmesi Türkiye’de yapılan bir çalışmada %26,3, yine Türkiye’de yapılan başka bir çalışmada %36,3, Portekiz’de yapılan çalışmada ise %50 olarak saptanmıştır (98,99,109). Çalışmamızdaki enfeksiyon oranı literatür çalışmaları ile uyumlu bulunmuştur.

Pediyatrik tromboz hasta gruplarının %8-22’sinde malignite bulunmaktadır (45). Bu oranın yüksek olmasına, eş zamanlı kateter kullanım ihtiyacının fazla olması ve kemoterapi tedavilerinin etkisi olduğu düşünülmektedir. Literatürde tromboz hastalarında %4,1-%17,3 gibi farklı oranlarda malignite bulunmaktayken, çalışmamızda da bu oran %6,5 olarak bulunmuştur (91,93).

Nefrotik sendrom, bilinen önemli risk faktörlerinden olmasına rağmen çalışmamızda nefrotik sendromu olan hastamız bulunmamakta, çok merkezli bir literatür çalışmasında ise %2,9 oranında olgu bulunmaktadır (91). Bunun hasta sayısı kaynaklı olduğu düşünülmektedir, ayrıca nefrotik sendrom bilinen risk faktörlerinden olmasına rağmen trombozların çoğu asemptomatik olmakta ve rutin görüntüleme yapılmadığı için tanı almamaktadır.

OKS kullanımının yetişkinlerde tromboemboli için önemli risk faktörleri olduğu bilinmektedir. Çocuklarda OKS kullanımının daha az olması

sebebiyle yeterince çalışma bulunmamakta ancak yetişkinlerde oral kontraseptif kullanımının tromboemboli riski için büyük önem taşıdığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (110–112). Östrojenin, artmış trombin ve azalmış antitrombin 3 aktivitesine bağlı protrombik etkilerinin olduğu buna bağlı olarak kardiyovasküler ve VTE riskini artırdığı saptanmıştır, bu sebeple oral kontraseptiflerde östrojen oranını azaltma yönünde çalışmalar yapılmıştır. OKS kullanımının ilk üç ayında tromboemboli için en riskli dönem olduğu belirtilmektedir (113). Çalışmamızda bu bilgiyle uyumlu şekilde bir hastamız mevcut olup hasta OKS kullanımının 12. gününde derin ven trombozu geçirmiştir.

Antifosfolipid antikor sendromu, vasküler tromboz veya tekrarlayan düşüklükler ve lupus antikoagulan antikorları, antikardiolipin immüngloblin G, M antikorları, anti- β 2 glikoprotein 1 antikorlarından birinin varlığının en az 6 hafta arayla 2 ya da daha çok kez gösterilebildiği otoimmün bir bozukluktur (114). Primer veya altta yatan bir hastalığa sekonder gelişmektedir, sekonder sebepler arasında SLE en sık görülenidir (115). AFS'li çocuklar, erişkinlere kıyasla daha fazla tanı kriterlerinde bulunmayan, korea gibi nörolojik bozukluklar, trombositopeni gibi ek bazı hematolojik bulgular göstermektedir (44,116–118). Antifosfolipid sendromu olan çocuk hastaların en çok görülen klinik bulgusu venöz trombozudur (46). VTE'nin en sık görüldüğü yer ise alt ekstermite derin venleridir. MSS, portal ven, üst ekstermite derin venleri, yüzeysel venler gibi farklı yerleşimleri de görülebilmektedir (44). Bu literatür bilgileri ile uyumlu olarak çalışmamızda da 3 hastamız antifosfolipid sendromu olarak değerlendirilmiş olup ikisinde DVT, birinde SLE sekonder AFS olup MSS trombozu saptanmıştır.

Vaskülitler tromboza yatkınlığa sebep olmakta hatta bazen tromboz ilk belirtileri olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda ise 1 hastamızda Behçet hastalığı mevcut ve bu hastada MSS trombozu görülmüştür. Çetin ve arkadaşları (98) tarafından yapılan çalışmada %18,7, Ünver ve arkadaşları (119) tarafından yapılan çalışmada ise %27 olarak Behçet Hastalığı görülmüştür. Diğer literatür oranlarının çalışmamıza göre oldukça yüksek olmasının nedeninin hasta sayısı kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Travma ilişkili trombozda yaralanmanın ciddiyeti ve şekli (majör vasküler yaralanma, silahla yaralanma, ciddi omurga yaralanması, ciddi kafa yaralanması, ciddi torasik yaralanma, pelvis ve alt ekstremitte kırığı), majör

cerrahi girişim uygulanması tromboz için önemli risk faktörleridir. Çocuklarda VTE'de travma insidansı %0,02 ile %0,33 arasındadır (120). Çocuk travma merkezine başvuran 1934 hastayı kapsayan bir çalışmada VTE sıklığının travma şiddeti ile orantılı olduğunu tespit edilmiştir (120). Çalışmamızda da 2 hastamızda düşme sonrası, 1 hastamızda silahlı yaralanma sonrası VTE görülmüş olup retrospektif bir değerlendirme olduğu için şiddeti belirlenememiştir.

DKA, hiperozmolarite, dehidrasyon, doku hipoksisi, pH düşüşü, laktik asidoz, artmış trombosit agregasyonu, hiperlipidemi ve hiperviskoziteye neden olmaktadır. Carl ve arkadaşlarının çalışmasında, DKA sırasında hastaların vWf düzeyinin artması ve PC düzeyinin düşmesinin protrombotik risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir (121). Yapılan bir başka çalışmada ise diabetik ketoasidoz olan hastaların başvuru anında trombositoz, düşük PC düzeyi, yüksek faktör VIII düzeyleri görülmüş olup 96.saatinde ise bu değerlerin normale geldiği görülmüş, DKA'nın tromboemboliye yatkınlık oluşturduğu belirtilmiştir (122). Çalışmamızda DKA sırasında VTE geçiren 2(%2,6) hastamız bulunmaktadır. Literatürde, çocuklarda bu alandaki çalışmalar yetersiz sayıdadır ve tromboz çalışmalarının çoğunda DKA risk faktörü olarak ele alınmamıştır. Bu alanda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Çocuklarda, altta yatan genetik etkenlerin sıklığı oldukça çeşitlilik göstermekte olup çalışmalarda bu oran %13-%80 arasında değişmektedir (123-125). Bu farklılık çalışma gruplarındaki popülasyon, dahil edilen hasta sayısı, kullanılan ölçüm parametreleri ve taranan faktör sayısından kaynaklanmaktadır. Kanada kayıtlarında prevelans %9-13 arasındayken, Almanya'da yapılan çalışmalarda %39,6-78,6 arasında bulunmuştur (123-125).

Macartney ve arkadaşları (126) tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %35'inde, Lawson ve arkadaşları (127) tarafından yapılan çalışmada ise %43'ünde trombofili panelinde pozitiflik görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın %95,3'ünde trombofili panelinde anlamlı pozitif sonuçlar saptanmıştır. Bu yüksek orana, hastalarımızda saptadığımız protein C, protein S, antitrombin eksikliklerinin birlikte değerlendirilmiş olmasının katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Trombofili panelinde en sık görülen genetik mutasyon Factor V Leiden mutasyonu olarak belirtilmektedir (6). Heterozigot mutasyonu tromboz riskini 6-8 kat, homozigot mutasyonu ise 80 kat artışa sebep olmaktadır (126). Factor V Leiden mutasyonu bulunmasının tekrarlayan tromboz riskini artırdığına dair ise net bir bilgi yoktur (126). Factor V Leiden mutasyonun tromboz hastalarında görülme sıklığı %25 iken, toplumdaki sıklığı %3-6 arasında değişmektedir (7). Sağlıklı Türk toplumunda görülme sıklığı %7 oranında saptanmıştır (24). Gürgey tarafından yapılan çalışmada tromboz hastalarının %32'sinde FVL mutasyonu görülmüş olup, %8'i homozigottur (128). Yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde hastaların %27'sinde FVL mutasyonu görülmüş olup %5,1'inin homozigot olduğu saptanmıştır (91). Bu oranlardan farklı olarak literatürde bildirilmiş %1 gibi oldukça düşük oranlar da vardır (93,129). Bizim çalışmamızda da FVL mutasyonu hastaların %14,7'sinde saptanmış olup, bunların %1,6'sının homozigot olduğu görülmüştür ve literatür çalışmalarının çoğu ile uyumlu bulunmuştur. Factor V Leiden mutasyonun arteriyel tromboz riskini artırdığına dair net bilgiler bulunmamaktadır (130), çalışmamızda da Factor V Leiden mutasyonu olan hastalarımızın tamamında venöz tromboz görülmüştür. Ancak Hagstrom ve arkadaşları(131) tarafından yapılan çalışmada arteriyel ve venöz trombozda FVL mutasyonunun prevalansı ayrı ayrı incelenmiş olup, arteriyelde %14,5, venözde %12,5 olarak bulunmuştur. Bu konuda yeterli sayıda, çok merkezli çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Protrombin mutasyonu sık görülen genetik faktörlerdendir, protrombin geninde 20210. nükleotitte G'nin yerine A'nın gelmesi ile protrombin konsantrasyonunda artış olmakta ve tromboz riski artmaktadır. Young ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada protrombin mutasyonu %10 oranında görülürken, Kafkas ve Arjantin popülasyonunda %2, bizim çalışmamızda da bu orana benzer şekilde %1,7 olarak saptanmıştır (132–134). Sağlıklı Türk popülasyonunda protrombin mutasyon sıklığı da çalışmamıza benzer olarak %2,2 olarak saptanmaktadır (104).

MTHFR enzimi, folat metabolizmasında önemli bir enzimdir. MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon ile enzim aktivitesi azalmakta ve buna bağlı olarak da plazma homosistein düzeyi artırmaktadır. Yüksek homosistein konsantrasyonunun trombogenezi artırdığını bildiren

çalışmalar mevcutken (135,136), MTHFR gen mutasyonları ve hiperhomosistinemi ile tromboz ilişkisinin bulunmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (137–139). Hastalarımızın sadece %12,5'inde homosistein düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca B12, B6, folik asit eksikliği, hipotiroidi gibi homosistein yüksekliğine sebep olabilecek farklı etkenler vardır (138), çalışmamızda bu etkenler değerlendirilmemiştir.

MTHFR C677T'nin VTE etiyolojisindeki yerini araştırmak için 11,239 hasta, 21,521 kontrol grubuyla yapılan çalışmada VTE için risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (140). Çetin ve arkadaşları (98) tarafından çocuklarda serebral sinovenöz trombozların incelenerek yapıldığı bir çalışmada MTHFR C677T hastaların %56,2'sinde heterozigot, %12,5'inde homozigot mutasyon saptanmıştır. MTHFR A1298C ise hastaların %25'inde heterozigot, %6,25'inde homozigot mutasyon olarak saptanmıştır. Yenidoğan yaş grubundaki hastaların ise tamamında MTHFR heterozigot mutasyonu bulunmuştur (98). Ozbek ve arkadaşları (93) tarafından yapılan çalışmada MTHFR en sık görülen genetik mutasyon olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde en sık görülen genetik mutasyon MTHFR mutasyonu, ikinci sırada PAI-1 mutasyonu gelmektedir. MTHFR C677T hastalarımızın %39,7'sinde heterozigot, %14,3'ünde homozigot mutasyon, MTHFR A128C ise hastalarımızın %44,4'ünde heterozigot, %15,9'unda homozigot mutasyon olarak saptanmıştır. Yenidoğan hasta grubumuzun %60'ında MTHFR C677T heterozigot, %66,7'sinde MTHFR A1288C heterozigot olarak bulunmuştur. Bu nedenle MTHFR C677 ve MTHFR A1288C genlerinin tromboz gelişiminde risk faktörü olabileceği düşünülmektedir, bunun için daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

PAI-1'in aşırı ekspresyonunun fibrinolitik sistemin aktivitesinde bozulmaya yol açarak tromboz riskini artırdığını düşünülmektedir. Tsantes ve arkadaşları (141) tarafından yapılan çalışmada 4G allelinin tromboz riskini artırdığı gösterilmiş ancak Şimşek ve arkadaşları (142) tarafından yapılan çalışma ile Özyürek ve arkadaşları (143) tarafından yapılan çalışmada 4G allelinin risk artırıcı bir faktör olmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda PAI-1 mutasyon oranı %28,5 olarak bulunmuş olup PAI 4G allelinin çocukluk çağı trombozlarında önemli bir etken olabileceği düşünülmektedir.

Protein C, Protein S düzeyleri doğumdan sonra artmakta ve ergenlik çağına kadar yetişkinlere oranla daha düşük düzeylerde bulunmaktadır. Düzeyleri genetik ve edinsel birçok faktör sebebiyle değişiklik gösterebilmektedir bu sebeple tetkik ederken bu faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Tromboz atakları sırasında tüketime bağlı olarak PC ve PS düzeyleri düşmektedir, bu nedenle tromboz atağından yaklaşık 3 ay kadar sonra bu düzeylerin kontrol edilmesi gerekmektedir. Özbek ve arkadaşları (93) tarafından yapılan çalışmada 122 hastanın 121'inde akut atak sırasında AT, PC, and PS düşüklüğü görülmüştür. Yüz yirmi bir hastanın 26'sı 3 ay sonra AT, PC, ve PS açısından tetkik edilmiş ve 12 hastada düşüklüğün devam ettiği görülmüştür. Tientadakul ve arkadaşları (144) tarafından yapılan bir çalışmada ise AT, PC, PS düzeyleri 503 hastada düşük saptanmışken bu hastaların 459'una sadece akut dönemde bakılmış olup bu sebeple sonuçların anlamsız olduğu düşünülmüştür.

Protein C eksikliği vaka kontrol çalışması ilk olarak 1990 yılında Hollandalılarda yapılmış olup, PC eksikliği olan grupta VTE %8,3, kontrol grubunda ise %2,2 olarak bulunmuştur (145). Japonya'da sağlıklı yetişkinlerde plazma PC aktivitesi "Hafif", "orta derecede şiddetli" ve "ciddi" PC eksiklikleri $>20\%$, $1-20\%$ ve $<1\%$ olarak sırasıyla belirtilmiştir (12). Çocuklarda, erişkinlerden farklı birçok etkenden dolayı bu ayrımı yapmak zordur. Çalışmamızdaki PC ve PS eksikliği olan hastalara genetik tetkik yapılamadığı için antijen düzeyleri 35% altında bulunan hastalar, muhtemel kalıcı düşük grup olarak kabul edildi ve çok düşük grup olarak belirtildi. PC düzeyi hastalarımızın $5,2\%$ 'sinde çok düşük, $33,8\%$ 'inde düşük olarak görüldü. Celkan ve arkadaşları (146) tarafından yapılan çalışmada $46,6\%$, Gurgey ve arkadaşları (104) tarafından yapılan çalışmada ise 20% düşüklük görülmüş olup $1,8\%$ 'i konjenital eksiklik olarak tespit edilmiştir. Literatür çalışmaları arasında farklılıklar olduğu görüldü.

PS düzeyi ise hastalarımızın $24,6\%$ 'sında düşük, $3,1\%$ 'inde çok düşük olarak bulundu. Gurgey ve arkadaşları (128) tarafından yapılan çalışmada hastaların 15% 'inde düşüklük görülmüş olup, bunların $3,6\%$ 'sı konjenital eksiklik olarak tespit edilmiştir. Klostermeier ve arkadaşları (147) tarafından yapılan bir çalışmada VTE olan çocukların $8,2\%$ 'sinde PS eksikliği görülmüştür. PS eksikliğin toplumdaki prevalansı $0,03-0,13$ olup literatürdeki tromboz hastalarında görülme prevalansından oldukça

düşüktür (6). Yüz yirmi iki aile üyesinden oluşan, öncesinde aile bireylerinin 44'ünde Protein S gen defekti bilinen bir çalışma yapılmış olup 15 yaşından önce çok az trombotik risk olduğu gösterilmiştir (148).

Antitrombin eksikliği, VTE için tanımlanan ilk genetik risk faktörüdür ancak oldukça nadir görülmektedir (149). Khan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hasta popülasyonunun %3,4'ünde antitrombin eksikliği görülmüş olup kontrol grubunda görülmemiştir (145). Yapılan başka bir çalışmada benzer şekilde %3,3 olarak antitrombin eksikliği görülmüştür (127). Ancak çalışmamızdaki hastaların %16,1'inde AT düşüklüğü görülmüş olup bunun sebebinin tetkiklerimizin akut tromboz döneminde bakılmış olması ve bir kısmında kontrol bakılamamış olmasında kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yetişkinlerde lipoprotein A'nın aterosklerotik vasküler hastalık riskini artırıcı etkisini destekleyen çok sayıda çalışma varken, çocuklarda ise bu alanda kısıtlı sayıda çalışma yapılmıştır (145,150–152). Nowak ve arkadaşları tarafından lipoprotein A'nın spontan serebral enfarkta sebep olduğunu gösteren ilk çalışma yapılmıştır (151). Çalışmamızda lipoprotein A %7,9 olarak yüksek bulunmuştur. Lipoprotein A'nın yaşamın ilk yılında yüksek olabileceği için bu yaş grubunda bakılmasının anlamlı olmadığı belirtilmektedir ancak çalışmamızdaki 2 yaş altı hastalarımızın hiçbirinde lipoprotein A düzeyi yüksek çıkmamıştır (94).

FVIII yüksekliğinin venöz ve arteriyel tromboz için bağımsız bir risk faktörü olarak gösteren birçok çalışma mevcuttur (153–155). Ayrıca nüks riskini artıracığı ve yüksekliğinin devam etmesinin kötü prognoz göstergesi olduğu düşünülmektedir (156). Çocuklarda yapılan bir çalışmada, standart antikoagulan tedaviye rağmen plazma faktör VIII (>150 IU/dl) ve D-dimer (>500 ng/ml) düzeyinin yüksek kalmasının kötü prognozla ilişkili olduğu gözlenmiştir (157). Ancak Factor VIII'in akut faz reaktanı, kazanılmış veya konjenital protrombotik risk faktörü mü olduğu konusu henüz netlik kazanmamıştır (158). Çalışmamızdaki hastaların ise sadece %3,9 unda VIII düzeyi yüksek olarak saptanmış olup bu konuda daha fazla sayıda çalışma yapılması gerektiği düşünülmektedir.

vWf, vWristosetin antijenin yüksekliğinin de tromboz riskinde artışa sebep olduğu düşünülmektedir (153–155), ancak 8 hastamızda vWf bakılmış olup

sadece bir hastada yükseklik görülmüştür. vWristosetin antijen yüksekliği ise hastalarımızda saptanmamıştır.

Tromboz şüphesiyle değerlendirilen hastalarda d-dimer negatif olması oldukça anlamlı iken pozitif olması non-spesifiktir. Bu bulguların çoğu yetişkin çalışmalara dayanılarak elde edilmektedir, d-dimer'in çocuklarda duyarlılığı ve özgünlüğünü göstermek amacıyla çalışmalar yapılmaktadır (159,160). Çalışmamızda ise hastaların %28,6'sında negatif olarak bulunmuş olup, %71,4 oranında yüksek olarak bulunmuştur, yüksek olmasına sebep olabilecek eşlik eden enfeksiyon, malignite gibi ek komorbid durumları olması da göz önünde bulundurulmalıdır. Ünver ve arkadaşları (109) tarafından serebral trombozlu çocuklarda yapılan bir çalışmada, çalışmamıza göre oldukça farklı oranda hastaların %28,5'inde d-dimer yüksekliği görülmüştür.

Trombosit sayısının 450.000 mm³ üzerinde olması trombositoz olarak kabul edilir. Nedenlerine göre sekonder ya da primer olarak gruplandırılır. Çocukluk çağında genellikle trombositozun nedeni sekonder nedenlerdir ve neden olan hastalığın kontrol altına alınması ile trombositoz geriler. Sekonder trombositoz kendini sınırlandıran bir durumken, altta yatan ek risk faktörü varlığında tromboemboli riskini artırmaktadır. Primer trombositozda ise tromboemboli en önemli mortalite ve morbidite sebebidir (161). Çalışmamızdaki hastaların %19,2'sinde trombositoz saptanmış olmakla birlikte trombozun nedeni olup olmadıkları kesin olarak gösterilememiştir. Edinsel risk faktörlerimizden enfeksiyon, travma, cerrahi işlem vb durumlar trombositozu neden olabilmektedir. Yedi yüz otuz iki hasta ile trombositozun etiyoloji ve klinik öneminin araştırıldığı bir çalışmada %21'inde enfeksiyonun eşlik ettiği ve trombositozu sebep olduğu düşünülmektedir (162). Trombositozu olan 1000 hasta ile yapılan bir çalışmada ise çalışma süresinde hastaların hiçbirinde tromboemboli görülmemiştir (163).

Çocuklarda tromboz tedavisi için sık kullanılan ajanlar heparin (fraksiyone olmamış heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin), Vit K antagonistleri ve direkt oral antikoagulan ajanlardır.

Düşük moleküler ağırlıklı heparin, subkutan uygulanabilmesi, PT ve aPTT ile yakın monitorizasyon gerektirmediği için çocuklarda ilk tercih edilen

tedavi seçeneğidir. Çalışmamızdaki hastaların da %94,8'inde düşük moleküler ağırlıklı heparin preparatı olan enoksoparin tedavide kullanılmıştır.

Antikoagulanların kullanım süresi, tromboz nüks riski, kanama riski, ilaca ulaşılabilirlik, uygulanabilirlik bir arada düşünülerek karar verilmelidir.

Çalışmamızdaki hastaların tedavi süresi 3 ay altında ve 3 ay üzerinde olarak değerlendirilmiş olup, <3ay olan hastalarda %7,7, >3ay olan hastalarda %11,1 oranında nüks gerçekleşmiş ve anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Tetikleyici risk faktörü varlığında hastalara uygulanması önerilen tedavi süresi 6 hafta-3 ay, tetikleyici risk faktörü yok ise tedavi süresi 6-12 ay olarak belirtilmiştir (60). 6 hafta veya 3 aylık tedaviler açısından avantaj ve dezavantajları tartışılmaktadır. Beş farklı ülkede 42 farklı merkezi kapsayan, tetikleyici etkeni olan VTE hastalarında 6 hafta ve 3 aylık tedavi süresi karşılaştırarak yapılan bir çalışmada, 6 hafta veya 3 ay antikoagulan tedavi alan hastaların nüks riski veya kanama riskinde anlamlı bir fark görülmemiştir (164).

Direkt oral antikoagulanların, VKA ve heparin türevlerine göre birçok avantajı olduğu düşünülmektedir. Bu ilaç grubunun çocuklarda kullanımıyla ilgili klinik randomize çalışmalar devam etmekte olup, dabigatran, rivoraksaban, apiksaban ve edoksaban FDA tarafından onay almıştır. Çocuklarda tedavi uyumu ve doz ayarlanması zor olduğu için henüz çok yaygın olarak tercih edilmemektedir.

Male ve arkadaşları (165) tarafından yapılan bir çalışmada rivoraksabanın standart heparine göre VTE tekrarlama riskinin daha düşük olduğu, trombozun çözünme hızının daha iyi olduğu ve kanama riskinin heparin tedavisi ile benzer olduğu gösterilmiştir. Literatürde bu ilaç grubunun kullanımı destekleyen birçok çalışma mevcutken, çocuklar için de yapılan çalışmalar mevcuttur ancak daha fazla sayıda, çok yönlü ve kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir (90,165-167). Çalışmamızda direkt oral antikoagulan kullanımı %6,5 iken, bu alanda yapılacak çalışmalar doğrultusunda kullanım oranında belirgin artış olacağı düşünülmektedir.

Literatürde, serebral kanama riskinde artışa neden olduklarından, trombolitik ajanların kullanımı oldukça kısıtlıdır. Majör organ disfonksiyonu veya uzuv kaybına sebep olan, hayati fonksiyonları bozan

yaygın tromboz durumunda kullanılabilmektedir (168,169). Oren ve arkadaşları (91) tarafından yapılan çalışmada trombolitik ajan hastaların %5'inde kullanılmıştır. Çalışmamızda ise 1(%1,2) hastaya trombolitik tedavi uygulanmıştır.

Çocuklarda trombektomi oldukça nadir yapılan bir uygulamadır. Peter ve arkadaşları (170) tarafından serebral enfarktı olan hastalarla yapılan bir çalışmada hastaların %7,6'sında, Alis ve arkadaşları (171) tarafından yine serebral enfarktı olan hastalarla yapılan bir çalışmada hastaların %2,5'ine trombektomi uygulanmış olup, trombektominin sadece erişkinlerde değil, çocuklarda da etkin ve güvenilir bir yöntem olabileceği gösterilmektedir. Çalışmamızdaki hastaların ise %5,2'sine trombektomi uygulanmış olup 1 tanesi MSS, 2 tanesi alt ekstermite, 1 tanesi renal yerleşimlidir. Renal ve ekstremitte trombozlarında trombektomi uygulamaları ile ilgili erişkin çalışmaları mevcuttur (172–174). Çocuklarda, yetişkinlerdeki trombektomi kriterlerini karşılarsa da yumuşak doku hastalıkları, moyamoya hastalığı gibi vaskulopatiler açısından dikkatli olunarak karar verilmelidir (175).

Çocuk ve erişkinlerdeki tromboemboli oluşum şekilleri, lokalizasyonları, tetikleyici faktörleri nüks riskinin farklı olduğunu düşündürmektedir. Erişkinlerde 8 yıllık takip ile yapılan bir çalışmada nüks %30 iken, ortalama 2 yıllık takiple çocuklarda yapılan bir çalışmada nüks %7,5 olarak görülmüştür (176). Çocuklarda yapılan başka bir çalışmada ise hastaların %21'inde nüks görülmüş olup, ilk 12 ayda nükslerin %31'i görülmüş olup kalanı 7 yıla yayılarak görülmüştür (177). Bu erken nüks dönemindeki oran erişkin çalışmalarının oranına benzer bulunmuştur. Yine bu çalışmada ortalama nüks zamanı 3.5 yıl olarak belirtilmiş olup nüks görülen hastaların ise %46,7'sinde genetik risk faktörü görülmüştür, Çalışmamızda ise hastaların %10,4'ünde nüks görülmüş olup ortalama nüks zamanı 7,6 ay olarak belirlenmiş, nüks görülen hastaların %87,5'inde genetik risk faktörü görülmüştür. Ancak nüks görülmeyen hastaların da %96,4'ünde de genetik risk faktörü görülmesi genetik risk faktörlerinin tamamının nüks riskini artırmadığını göstermektedir. Oren ve ark.(91) tarafından yapılan çalışmada nüks oranı %9, Van ommen ve ark. (101) tarafından yapılan çalışmada %7, Monagel ve ark. (178) tarafından yapılan çalışmada ise %8,1 olarak görülmüştür ve nüks zamanı da çalışmamıza benzer şekilde 6 ay

olarak belirtilmiştir. Çalışmalar arasındaki nüks zaman farkının çalışmaların kapsadıkları süre ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (101).

Çalışmamızda hastalarımızın %11,7'sine profilaksi uygulanmış olup, bu karar verilirken protrombotik risk faktörlerine özellikle önem verilmiştir. Literatürde, profilaksi uygulanması gereken grup için henüz net kriterler bulunmamaktadır, hastalar çok yönlü olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda profilaksi verilen 9 hastamız vardır. Profilaksi verdiğimiz hastalarımızın hiçbirinde kateter kullanımı, enfeksiyon, malignite gibi edinsel faktör bulunmayıp, 2 hastamızda antifosfolipid antikor sendromu ve nüks ayrıca bunlardan birinde ağır protein C eksikliği ,1 hastamızda ise tromboza yatkınlığı düşünülen Cockayne Sendromu (179) ve nüks görülmüştür.

VTE ilişkili çocuklarda mortalite %0,3-7 olarak belirtilmektedir (176). Oren ve ark. (91) tarafından yapılan bir çalışmada mortalite %24 olarak görülmüş ancak çoğunun sebebi ek komorbid hastalıklardır, sadece %2,1'i doğrudan tromboembolik hastalıklarıyla ilişkilidir. Çalışmamızda ise 2(%2,5) hasta ek komorbid nedenlerden dolayı kaybedilmiştir.

Çocuklarda tromboz gelişiminde tetkikleyici faktörlerin önemli bir etkisi olduğu, trombofili panelinde saptanan her pozitifliğin her zaman anlamlı olmadığı, aile hikayesi, nüks varlığında veya hasta özelinde değerlendirilerek trombofili paneli istenmesi gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca çocuklarda hemodinamik fizyolojinin erişkinlerden farklı olması sebebiyle, bakılacak labarotuvlar tetkiklerinde bazı farklılıklar olabileceği ve akut dönem bakılan tetkiklerde doğru sonuç alınamayabileceği düşünülmeli, belli zaman aralıklarıyla kontrol edilmesi gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalara profilaksi verirken altta yatan edinsel ve genetik etken varlığı mutlaka değerlendirilmelidir. Edinsel etken varlığında öncelik olarak bu etkenin ortadan kalkması hedeflenmelidir. Çocuklarda tromboz profilaksi endikasyonu henüz net kriterler ile belirlenmemiştir, halen yeterli sayı ve süreyi kapsayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın retrospektif olması, veri eksikliklerimize ve bazı verilerde belirsizliklere sebep olmuştur. Ayrıca hastanemizde konjenital kardiyovasküler cerrahi işlem yapılmaması, en sık 3 etken olarak gösterilen kardiyak hastalıkların literatürdeki çalışmalardan oldukça farklı olarak

sonuçlanmasına sebep olmuştur. Bu olumsuzlukların giderilmesi için, prospektif, yeterli sayıda, çok merkezli, bölümlerin homojen dağılım gösterdiği merkezler seçilerek, hastaların nüks zamanı ve riskinin de doğru öngörülmesi için geniş zaman alanını kapsayacak şekilde çalışmalar yapılması gerekmektedir. Literatürde çocuklarda tromboz alanında oldukça az sayıda çalışma vardır, bu sebeple genellikle yetişkin çalışmalarından faydalanılmaktadır. Bahsedilen bazı kısıtlılıklara rağmen çalışmamız literatür taramalarına katkı sağlamaktadır.

5.1 SONUÇ

Çocukluk çağı trombozlarına edinsel etkenlerin yanı sıra genetik etkenler de etiyolojide önemli bir oranda yer almaktadır. Özellikle belirgin aile öyküsü, tekrarlayan tromboz öyküsü olan hastalarda genetik faktörler düşünülmelidir. Aile hikayesinin sadece tromboz açısından sorgulanmaması, detaylandırılması, tromboza predispozan hastalığın belirlenmesi için oldukça önemlidir.

Edinsel etkenler arasında risk faktörü olarak en sık santral kateterizasyon bulunmuş olup, özellikle yenidoğan yaş grubumuzda bu oran diğer yaş gruplarımıza göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sebeple santral kateter kullanımının tromboz oluşumunda önemli bir yerinin olduğu gösterilmiştir.

İkinci en sık edinsel risk faktörü olarak enfeksiyonlar önemli bir yer oluşturmakta olup, enfeksiyonun lokalizasyonu da tromboz gelişiminde oldukça önemlidir. Mastoidit gibi özellikle baş-boyun enfeksiyonlarında MSS trombozlarının gelişme riski yüksektir.

Çocukluk çağı trombozlarının tedavisinde en sık kullanılan antikoagulan, düşük moleküler ağırlıklı heparindir. Direkt oral antikoagulanların çocukluk çağında kullanımı henüz sınırlıdır. İlaç doz düzenlenmesinin özellikle küçük çocuklarda güçlüklerle neden olması kısıtlayıcı faktörler arasındadır.

Çocuklarda tromboz tedavisinde predizpozan etken varlığında <3 ay ve >3 ay tedavinin nüks açısından farkı saptanmamıştır, bununla birlikte tedavi süresinin, trombozun lokalizasyonuna, hastadaki genetik ve edinsel risk faktörlerine göre planlanması önerilir.

Kaynaklar

1. Young Guy. How I treat pediatric venous thromboembolism. *Blood*. 2017 Aug 3 ;130(12):1402–8
2. Celkan T, Dikme G. Çocukta tromboz: Kime, hangi test, ne zaman, ne kadar gerekli? *Türk Pediatri Ars* 2018;53:1–9
3. Key NS. Bench to bedside: New developments in our understanding of the pathophysiology of thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2013 Apr;35(3):342–5.
4. Gale AJ. Current Understanding of Hemostasis. *Toxicol Pathol*. 2011 Nov 30 ;39(1):273–80
5. Marcdante KJ, Kliegman R, Schuh AM. *Nelson textbook of pediatrics*. 9th ed. 2023. 598–600 p.
6. Heleen Van Ommen C, Middeldorp S. Thrombophilia in childhood: to test or not to test. *Semin Thromb Hemost*. 2011 ;37(7):794–801
7. Diz Küçükaya R, Aydın M. Trombofili Genetiği. *Türk Hematoloji Derneği Moleküler Hematoloji Kursu*. 2006 p. 39–43
8. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia*. 2008;14(6):1229–39
9. Atalan N. Hemostaz. *GKDA Dergisi*. 2013;19(3):109–12.
10. Celkan T. Çocukluk çağında kalıtsal nedenli tromboz. *Türk Pediatri Ars*. 2003;38:131–45.
11. Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA. Coagulation, inflammation, and apoptosis: different roles for protein S and the protein S-C4b binding protein complex. *Blood*. 2004 Feb 15;103(4):1192–201
12. Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, et al. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int*. 2013;55(3):267–71
13. Goldenberg NA, Manco-johnson MJ. Protein C deficiency. *Haemophilia*. 2008;14(6):1214–21
14. Miyata T, Kimura R, Kokubo Y, Sakata T. Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: importance of protein S K196E mutation. *Int J Hematol*. 2006 Apr 83(3):217–23
15. Kinoshita S, Iida H, Inoue S, Watanabe K, Kurihara M, Wada Y, et al. Protein S and protein C gene mutations in Japanese deep vein thrombosis patients. *Clin Biochem*. 2005 Oct 38(10):908–15
16. Chen TY, Su WC, Tsao CJ. Incidence of thrombophilia detected in southern Taiwanese patients with venous thrombosis. *Ann Hematol*. 2003 Feb 1 ;82(2):114–7
17. Ten Kate MK, van der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia*. 2008 14(6):1222–8

18. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SIAM, Tait RC. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol.* 2001 ;113(3):636–41
19. Cleophas TJ, Hornstra N, van Hoogstraten B, van der Meulen J. Homocysteine, a risk factor for coronary artery disease or not? A meta-analysis. *Am J Cardiol.* 2000 Nov 1 ;86(9):1005–9
20. Balta G, Gürgey A. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in Turkish patients with thrombosis. *Turk J Pediatr.* 1999 ;41(2):197–9
21. Moll S, Varga EA. Homocysteine and MTHFR Mutations. *Circulation.* 2015 Jul 7;132(1):e6–9
22. Güneş AM, Baytan B, Günay Ü. Çocukluk Çağında Kalıtsal Tromboz. *The Journal of Current Pediatrics.* 2004 Jun 1;2(2):91–7
23. İrdem A, Devecioglu C, Batun S, Soker M, Sucaklı İA. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A gene mutation. *Saudi Med J.* 2005 May;26(4):580–3
24. Gürgey A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1691 G--> A) mutation in Turkey. *Turk J Pediatr.* 1997 Jul 1;39(3):313–5
25. Atahan E, Çağlar E, Şarkış C, Uğurlu S. Venöz tromboemboli ve kalıtsal trombofili. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2009;17(4):302–11.
26. De Visser MCH, Rosendaal FR, Bertina RM. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood.* 1999 Feb 15;93(4):1276
27. Girolami A, Scarano L, Tormene D, Cella G. Homozygous patients with the 20210 G to A prothrombin polymorphism remain often asymptomatic in spite of the presence of associated risk factors. *Official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2001;7(2):122–5
28. Akar N, Misirlioglu M, Akar E, Avcu F, Yalçın A, Sözüoğlu A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *American Journal of Hematology.* 1998;58:248–50
29. Mottonen J, Strand A, Symersky J, Sweet RM, Danley D, Kieran F. Structural basis of latency in plasminogen activator inhibitor-1. *Nature.* 1992 Jan 16;355:270–3
30. Wang J, Wang C, Chen N, Shu C, He Y, research YZT, et al. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Elsevier.* 2014;134(6):1241–8
31. Beristain-Covarrubias N, Perez-Toledo M, Thomas MR, Henderson IR, Watson SP, Cunningham AF. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models. *Front Immunol.* 2019 Nov 5 ;10:2569
32. Swaiman K, Ashwal S, Ferriero D, Kenneth F. Swaiman ,*Pediatric Neurology: Principles & Practice.* 5 th Ed. Elsevier Health Sciences; 2012. p. 1395–429.
33. Mitchell LG, Andrew M, Abshire T, Halton J, Anderson R, Cherrick I, et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin

- Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer*. 2003 Jan 15;97(2):508–16
34. Witmer CM, Takemoto CM. Pediatric Hospital Acquired Venous Thromboembolism. *Front Pediatr*. 2017 Sep 19;5(198)
 35. Athale U, Siciliano S, Thabane L, Pai N, Cox S, Lathia A, et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Dec ;51(6):792–7
 36. Pelland-Marcotte MC, Pole JD, Kulkarni K, Athale U, Stammers D, Sabapathy C, et al. Thromboembolism Incidence and Risk Factors in Children with Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2018;118(9):1646–55
 37. Mohren M, Markmann I, Jentsch-Ullrich K, Koenigsmann M, Lutze G, Franke A. Increased risk of venous thromboembolism in patients with acute leukaemia. *Br J Cancer*. 2006 Jan 1;94(2):200
 38. Bauer KA. Venous thromboembolism in malignancy. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3065–7
 39. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, Zhao S, Lehman A, Blanchong C, et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. *J Pediatr*. 2009;155(1)
 40. Hoyer PF, Gonda S, Barthels M, Krohn HP, Brodehl J. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome. Risk and incidence. *Acta Paediatr Scand*. 1986 Sep;75(5):804–10
 41. Silvey M, Brandão LR. Risk factors, prophylaxis, and treatment of venous thromboembolism in congenital heart disease patients. *Front Pediatr*. 2017 Jun 19;5:146.
 42. Monagle P. Thrombosis in Pediatric Cardiac Patients. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Dec;29(6):547–55
 43. Giglia TM, Bulas D. I. Thrombotic complications in a pediatric cardiovascular surgery population: a nine-year experience. *Journal of the American College of cardiology*. 2001 ;37(2)
 44. Madison Jacqueline, Zuo Yu, Knight Jason. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Eur J Rheumatol*. 2019 Jan;7(Suppl 1):45–7
 45. Tolbert J, Carpenter SL. Common Acquired Causes of Thrombosis in Children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2013 Aug 1;43(7):169–77.
 46. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, et al. Pediatric Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Immunologic Features of 121 Patients in an International Registry. *Pediatrics*. 2008 Nov 1 ;122(5):e1100–7
 47. Sakamoto T, Ogawa H, Kawano H, Hirai N, Miyamoto S, Takazoe K, et al. Rapid change of platelet aggregability in acute hyperglycemia. Detection by a novel laser-light scattering method. *Thromb Haemost*. 2000;83(3):475–9.
 48. Worly JM, Fortenberry JD, Hansen I, Chambliss CR, Stockwell J. Deep Venous Thrombosis in Children With Diabetic Ketoacidosis and Femoral Central Venous Catheters. *Pediatrics*. 2004 Jan 1 ;113(1):e57–60
 49. Saleh T, Matta F, Alali F, Stein PD. Venous Thromboembolism with Chronic Liver Disease. *Am J Med*. 2011 Jan 1;124(1):64–8.

50. Ergun T, Shahram F, Kasapcopur O, Yildiz M, Haslak F, Adrovic A, et al. Pediatric Behçet's Disease. *Frontiers in Medicine*. 2021;8(627192)
51. Gokce M, Bilginer Y, Besbas N, Ozaltin F, Cetin M, Gumruk F, et al. Hematological features of pediatric systemic lupus erythematosus: suggesting management strategies in children. *SAGE journals*. 2012 Apr 11 ;21(8):878–84
52. Press CA, Lindsay A, Stence N v., Fenton LZ, Bernard TJ, Mirsky DM. Cavernous Sinus Thrombosis in Children: Imaging Characteristics and Clinical Outcomes. *Stroke*. 2015 Sep 28 ;46(9):2657–60
53. Sakaida H, Kobayashi M, Ito A, Takeuchi K. Cavernous sinus thrombosis: linking a swollen red eye and headache. *the Lancet*. 2014 Sep 6;384(9946):928
54. Jacobs K, Moulin T, Bogousslavsky J, Woimant F, Dehaene I, Tatu L, et al. The stroke syndrome of cortical vein thrombosis. *Neurology*. 1996 ;47(2):376–82
55. Damak M, Crassard I, Wolff V, Bousser MG. Isolated lateral sinus thrombosis: a series of 62 patients. *Stroke*. 2009 Feb ;40(2):476–81
56. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost*. 2013;110(4):697–705
57. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *American Society of Hematology Education Program*. 2016 Dec 2;1:1–9
58. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3292–3316
59. Albisetti M, Andrew M. Low molecular weight heparin in children. *Eur J Pediatr*. 2002 Dec 7 ;161(2):71–7
60. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S–e801S.
61. Malowany JI, Monagle P, Knoppert DC, Lee DSC, Wu J, McCusker P, et al. Enoxaparin for neonatal thrombosis: a call for a higher dose for neonates. *Thromb Res*. 2008 ;122(6):826–30
62. Gürgey A. Çocuklarda Antitrombotik Tedavi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2001;22:206–16.
63. Bidlingmaier C, Kenet G, Kurnik K, Mathew P, Manner D, Mitchell L, et al. Safety and efficacy of low molecular weight heparins in children: a systematic review of the literature and meta-analysis of single-arm studies. *Semin Thromb Hemost*. 2011 ;37(7):814–25
64. Klaassen ILM, Sol JJ, Suijker MH, Fijnvandraat K, van de Wetering MD, van Ommen CH. Are low-molecular-weight heparins safe and effective in children? A systematic review. *Blood Rev*. 2019 Jan 1;33:33–42

65. Kuziej J, Litinas E, Hoppensteadt DA, Liu D, Walenga JM, Fareed J, et al. In Vivo Neutralization of Unfractionated Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin by a Novel Salicylamide Derivative. *SAGE journals*. 2010;16:377–86
66. Trucco M, Lehmann CU, Mollenkopf N, Streiff MB, Takemoto CM. Retrospective cohort study comparing activated partial thromboplastin time versus anti-factor Xa activity nomograms for therapeutic unfractionated heparin monitoring in pediatrics. *J Thromb Haemost*. 2015 May 1; 13(5):788–94
67. Taybi H, Capitanio MA. Tracheobronchial calcification: an observation in three children after mitral valve replacement and warfarin sodium therapy. *Radiology*. 1990 ;176(3):728–30
68. FDA approves drug to treat, help prevent types of blood clots in certain pediatric populations | FDA.2021; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-treat-help-prevent-types-blood-clots-certain-pediatric-populations>
69. Frellick M. FDA Approves First Oral Blood Thinning Medication for Children | FDA. 2021 ; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-blood-thinning-medication-children>
70. Brandão LR, Albisetti M, Halton J, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell LG, et al. Safety of dabigatran etexilate for the secondary prevention of venous thromboembolism in children. *Blood*. 2020 Feb 13 ;135(7):491–504
71. Halton J, Brandão LR, Luciani M, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell LG, et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2021 Jan 1 ;8(1):e22–33
72. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020 Jan 1 [cited 2022 Oct 16];7(1):e18–27
73. Connor P, van Kammen MS, Lensing AWA, Chalmers E, Kállay K, Hege K, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban in pediatric cerebral venous thrombosis. *Blood Adv*. 2020 Dec 22 ;4(24):6250–8
74. Young G, Lensing AWA, Monagle P, Male C, Thelen K, Willmann S, et al. Rivaroxaban for treatment of pediatric venous thromboembolism. An Einstein-Jr phase 3 dose-exposure-response evaluation. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul 1;18(7):1672–85
75. Gupta AA, Leaker M, Andrew M, Massicotte P, Liu L, Benson LN, et al. Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr*. 2001;139(5):682–8
76. Newall F, Browne M, Savoia H, Campbell J, Barnes C, Monagle P. Assessing the outcome of systemic tissue plasminogen activator for the management of venous and arterial thrombosis in pediatrics. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Apr ;29(4):269–73
77. Yang JYK, Williams S, Brandão LR, Chan AKC. Neonatal and childhood right atrial thrombosis: recognition and a risk-stratified treatment approach. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010 Jun ;21(4):301–7

78. Arshad A, McCarthy MJ. Management of limb ischaemia in the neonate and infant. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009 Jul ;38(1):61–5
79. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, Saunders D, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol*. 2011 ;154(2)
80. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12(1):95–104
81. Barnard DR, Simmons MA, Hathaway WE. Blood prematurity coagulation studies prothrombin cydrenogen thrombin newborn Coagulation Studies in Extremely Premature Infants. Vol. 13, *Pediatr. Res*. 1979.
82. Sirachainan N, Limrungsikul A, Chuansumrit A, Nuntnarumit P, Thampratankul L, Wangruangsathit S, et al. Incidences, risk factors and outcomes of neonatal thromboembolism. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Feb 1;31(3):347–51
83. Unal S, Gönülal D, Siyah Bilgin B, Koşan Çulha V, Yarali N. Experience and Prognosis of Systemic Neonatal Thrombosis at a Level III NICU. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Oct 1 ;40(7):e410–4
84. Haddad H, Lee KS, Higgins A, McMillan D, Price V, El-Naggar W. Routine surveillance ultrasound for the management of central venous catheters in neonates. *J Pediatr*. 2014 Jan;164(1):118–22
85. Ouellette AC, Darling EK, Sivapathasundaram B, Babe G, Perez R, Chan AKC, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Neonatal Renal Vein Thrombosis in Ontario: Population-Based Cohort Study. *Kidney360*. 2020 Jul 30;1(7):640–7
86. Tuddenham EG, Takase T, Thomas AE, Awidi A, Madanat FF, Abu Hajir MM, et al. Homozygous protein C deficiency with delayed onset of symptoms at 7 to 10 months. *Thromb Res*. 1989 Mar 1; 53(5):475–84
87. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children’s hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009 ;124(4):1000–8
88. Revel-Vilk S, Massicotte P. Thromboembolic diseases of childhood. *Blood Rev*. 2003 ;17(1):1–6
89. Radulescu VC, D’Orazio JA. Venous thromboembolic disease in children and adolescents. *Adv Exp Med Biol*. 2017 Jan 1;906:149–65
90. Lassandro G, Palmieri VV, Palladino V, Amoroso A, Faienza MF, Giordano P. Venous Thromboembolism in Children: From Diagnosis to Management. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 Jul 11;17(14):4993.
91. Ören H, Devecioğlu Ö, Ertem M, Vergin C, Kavakli K, Meral A, et al. Analysis of Pediatric Thrombotic Patients in Turkey. *Pediatric hematology and oncology*. 2004;21(7);573–583
92. O’Brien SH, Stanek JR, Witmer CM, Raffini L. The Continued Rise of Venous Thromboembolism Across US Children’s Hospitals. *Pediatrics*. 2022 Mar 1;149(3).

93. 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. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Jan ;26(1):11–29
94. Günes A, Baytan B, and ÜGPH, 2006 undefined. The influence of risk factors in promoting thrombosis during childhood: the role of acquired factors. Taylor & Francis. 2006 Jun 1 ;23(5):399–410
95. Ruud E, Holmstrøm H, Brosstad F, Wesenberg F. Diagnostic value of family histories of thrombosis to identify children with thrombophilia. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2005 Sep ;22(6):453–62
96. Price V, Massicotte MP. Arterial Thromboembolism in the Pediatric Population. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Dec;29(6):557–65.
97. Takemoto C, Sohi S, Desai K, Bharaj R, Khanna A, McFarland S, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in children: incidence and clinical characteristics. *J Pediatr*. 2014 ;164(2):332–8
98. Çetin İD, Eraslan C, Şimşek E, Kanmaz S, Serin HM, Karapınar DY, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children: A single-center experience. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2021;56(3):236
99. Tenente J, Lopes S, Bem P, Vila-Real M, Ferreira D, Geraldo AF, et al. Cerebral venous thrombosis in children an 18-year review of a Portuguese hospital. *Neurología*. 2022 Apr 1 ;8
100. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral Sinovenous Thrombosis in Children. 2001 Aug 9;345(6):417–23
101. Van Ommen C H, Heijboer H, Büller H R, Hirasing R A, Heijmans H S & Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *The Journal of pediatric*. 2001;139(5):676–681
102. Male C, Kuhle S, Mitchell L. Diagnosis of venous thromboembolism in children. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Aug;29(4):377–89
103. van Ommen CH, Sol JJ. Developmental Hemostasis and Management of Central Venous Catheter Thrombosis in Neonates. *Semin Thromb Hemost* . 2016 Oct 1;42(7):752–9
104. Gurgey AAD. Outcome of noncatheter-related thrombosis in children: influence of underlying or coexisting factors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Mar;23
105. Dlamini N, Billingham L, Kirkham FJ. Cerebral Venous Sinus (Sinovenous) Thrombosis in Children. *Neurosurg Clin N Am*. 2010 Jul ;21(3–5):511
106. Sudhaker B, Dnyaneshwar MP, Jaidip CR, Rao SM. Case report Open Access Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) secondary to varicella induced hypercoagulable state in a adult. 2014 ;Vol. 2;1–3p
107. Alamli L, Abdulgayoom M, Menik Arachchige SN, Hamza Shah M, Zahid M. Chronic Headache and Cerebral Venous Sinus Thrombosis Due to Varicella Zoster Virus Infection: A Case Report and Review of the Literature. *The American Journal of case reports*. 2021,22,e927699
108. Bianchini C, Aimoni C, Ceruti S, Grasso DL, Martini A. Lateral sinus thrombosis as a complication of acute mastoiditis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2008 Feb;28(1):30–3.

109. Ünver O, Ekinici G, Kutlubay BI, Gülten T, Güneş S, Hacifazlıoğlu NE, et al. Çocuklarda serebral tromboz olgularının değerlendirilmesi. Turk Pediatri Ars. 2016;51:87–93
110. Dunn N. Oral contraceptives and venous thromboembolism. BMJ. 2009 Sep 5 ;339(7720):521
111. Blanco-Molina Á, Monreal M. Venous thromboembolism in women taking hormonal contraceptives. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010 Feb ;8(2):211–5
112. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ. 2009 Sep 5;339(7720):557–60
113. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ. 2009 Sep 5 ;339(7720):561
114. Lockshin M. Update on antiphospholipid syndrome. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2006 ;64(1–2):57
115. Kamat A, D’Cruz D, Hunt B. Managing antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in children. Haematologica [Internet]. 2006;91(12):1674–80
116. von Scheven E, Athreya BH, Rose CD, Goldsmith DP, Morton L. Clinical characteristics of antiphospholipid antibody syndrome in children. J Pediatr. 1996 Sep 1;129(3):339–45.
117. Duyuler Ayçin G, Atmış B, Şaşıhüseyinoğlu A, Altıntaş DU, Yılmaz M. Çocukta Antifosfolipid Sendromu: Olgu Sunumu. Bozok Tıp Derg. 2019; Vol 9;p169–71.
118. Uysal Z, Doğu F, Kürekçi AE, Çulha VK, Deda G, Ekim M, et al. Recurrent arterial thrombosis in a child: primary antiphospholipid antibody syndrome. Pediatr Hematol Oncol. 2002;19(1):59–66
119. Ünver O, Ekinici G, Kutlubay B, Gülten T, Güneş S, Hacifazlıoğlu NE, et al. Evaluation of cases with cerebral thrombosis in children. Turk Pediatri Ars. 2016 Jun 1;51(2):87–93.
120. Allen CJ, Murray CR, Meizoso JP, Ray JJ, Neville HL, Schulman CI, et al. Risk factors for venous thromboembolism after pediatric trauma. J Pediatr Surg .2016 Jan 1 ;51(1):168–71
121. Carl GF, Hoffman WH, Passmore GG, Truemper EJ, Lightsey AL, Cornwell PE, et al. Diabetic ketoacidosis promotes a prothrombotic state. Endocr Res. 2003;29(1):73–82.
122. Bilici M, Tavil B, Dogru O, Davutoglu M, Bosnak M. Diabetic ketoacidosis is associated with prothrombotic tendency in children. Pediatr Hematol Oncol. 2011 Aug;28(5):418–24
123. Tormene D, Gavasso S, Rossetto V, Simioni P. Thrombosis and thrombophilia in children: a systematic review. Semin Thromb Hemost. 2006 Oct ;32(7):724–8
124. Kosch A, Junker R, Kurnik K, Schobess R, Günther G, Koch HG, et al. Prothrombotic Risk Factors in Children with Spontaneous Venous Thrombosis and Their Asymptomatic Parents: A Family Study. Thromb Res. 2000 Sep 15;99(6):531–7.

125. Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, Junker R, Koch HG, Nowak-Göttl U, et al. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. *European Journal of Pediatrics*.1999;158(3):S97–104
126. MacArtney CA, Chan AKC. Thrombosis in children. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(7):763–71
127. Lawson SE, Butler D, Enayat MS, Williams MD. Congenital thrombophilia and thrombosis: a study in a single centre. *Arch Dis Child*. 1999;81:176–8
128. Gurgey A. Clinical manifestations in thrombotic children with factor V Leiden mutation. *Pediatr Hematol Oncol*. 1999 May ;16(3):233–7
129. Moussaoui S, Saussoy P, Ambroise J, Defour JP, Zouitene R, Sifi K, et al. Genetic Risk Factors of Venous Thromboembolism in the East Algerian Population. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017 Mar 1;23(2):105–15.
130. Campello E, Spiezia L, Simioni P. Diagnosis and management of factor V Leiden. *Expert Rev Hematol [Internet]*. 2016 Dec 1 ;9(12):1139–49
131. 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. *J Pediatr*. 1998;133(6):777–81
132. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Pieroni G, Torres AF, Mardaraz C, et al. Factor V leiden and prothrombin gene G20210A mutation in children with cerebral thromboembolism. *Am J Hematol*. 2003 Jun 1;73(2):81–6
133. Young G, Manco-Johnson M, Gill JC, Dimichele DM, Tarantino MD, Abshire T, et al. Clinical manifestations of the prothrombin G20210A mutation in children: a pediatric coagulation consortium study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003 May 1 ;1(5):958–62
134. Doggen CJM, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, Hillarp A, et al. Geographie Distribution of the 20210 G to A Prothrombin Variant. *Thromb Haemost*. 1998;79–706.
135. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briët E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 21 ;334(12):759–62
136. Aday AW, Duran EK, van Denburgh M, Kim E, Christen WG, Manson JE, et al. Homocysteine Is Associated with Future Venous Thromboembolism in 2 Prospective Cohorts of Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Jul 1;41(7):2215–24
137. Rahimi Z, Mozafari H, Hossein A, Bigvand A, Doulabi RM, Vaisi-Raygani A, et al. Cerebral Venous and Sinus Thrombosis and Thrombophilic Mutations in Western Iran: Association With Factor V Leiden. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2010;16(4):430–4.
138. Park WC, Chang JH. Clinical Implications of Methylenetetrahydrofolate Reductase Mutations and Plasma Homocysteine Levels in Patients with Thromboembolic Occlusion. *Original Article Original Article Vascular Specialist International*. 2014;30(4):113–9
139. Ospina-Romero M, Cannegieter SC, den Heijer M, Doggen CJM, Rosendaal FR, Lijfering WM. Hyperhomocysteinemia and Risk of First Venous Thrombosis:

- The Influence of (Unmeasured) Confounding Factors. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2018 Jul 1 ;187(7):1392–400
140. Simone B, de Stefano V, Leoncini E, Zacho J, Martinelli I, Emmerich J, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol*. 2013 Aug ;28(8):621–47
141. Nikolopoulos G, Bagos P, Travlou A. Association between the plasminogen activator inhibitor-I 4G/5G polymorphism and venous thrombosis-A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2007 Jul;97:907–13
142. Şimşek F, Ceylan M, Bilge N. Serebral Venöz Trombozlu Erişkinlerde Etiyoloji ve Genetik Polimorfizm İlişkisi. *Duzce Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;21(3):166–71.
143. Ozyurek E, Balta G, Degerliyurt A, Parlak H, Aysun S, Gürgey A. Significance of Factor V, Prothrombin, MTHFR, and PAI-1 Genotypes in Childhood Cerebral Thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016 Jun 3];13(2):154–60
144. Tientadakul P, Chinthammitr Y, Sanpakit K, Wongwanit C, Nilanont Y. Inappropriate use of protein C, protein S, and antithrombin testing for hereditary thrombophilia screening: an experience from a large university hospital. *Int J Lab Hematol*. 2011 Dec 1; 33(6):593–600
145. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J*. 2006 Sep 12;4.
146. Celkan T, Apak H, Özkan A, Güven V, Erkan T, Çokuğraş Ç, et al. Hastanede yatan çocuklarda saptanan tromboz etiyolojisi. *Türk Pediatri Ars*. 2004;39:65–70.
147. Klostermeier UC, Limperger V, Kenet G, Kurnik K, Gelas MA, Finckh U, et al. Role of protein S deficiency in children with venous thromboembolism: An observational international cohort study. *Thromb Haemost*. 2015 Feb 1;113(2):426–33.
148. Makris M, Leach M, Blood NB, Journal T. Genetic analysis, phenotypic diagnosis, and risk of venous thrombosis in families with inherited deficiencies of protein S. *Blood*. 2000 ;95(6):1935–41.
149. Heleen Van Ommen C, Nowak-Göttl U, Jaffray J, Marciano B, Mastronuzzi A, Gesù B, Pediatrico O, et al. Inherited Thrombophilia in Pediatric Venous Thromboembolic Disease: Why and Who to Test. *Front Pediatr*. 2017 Mar 14;5(50):1–6
150. Nowak-Göttl U, Junker R, Hartmeier M, Koch HG, Münchow N, Assmann G, et al. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation*. 1999 Aug 17 ;100(7):743–8
151. Nowak-Göttl U, Sträter R, Blood AH, Junker R, Koch HG, Schuierer G. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood*. 1999 ;94(11):3678–82
152. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, Kleppe LS, Mueske CS, Kostner GM, et al. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood*. 2001 Nov 15;98(10):2980–7

153. Algahtani FH, Stuckey R. High factor VIII levels and arterial thrombosis: illustrative case and literature review. *Ther Adv Hematol*. 2019 Jan ;10:1–10
154. Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR, Briët E, Blann AD. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995 Jan 21 ;345(8943):152–5
155. van der Meer FJM, Koster T, Vandenbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thrombosis and Hemostasis*. 1997 ;78(1):631–5
156. Mahajerin A, Betensky M, Goldenberg NA. Thrombosis in Children: Approach to Anatomic Risks, Thrombophilia, Prevention, and Treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019 Jun 1;33(3):439–53.
157. Goldenberg NA, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ. Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *N Engl J Med*. 2004 Sep 9 ;351(11):1081–8
158. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2012 Jun 1 ;157(6):653–63
159. Stbouse JJ, Tamma P, Kickler TS, Takemgto CM. D-Dimer for the Diagnosis of Venous Thromboembolism in Children. *Am J Hematol*. 2009 Jan ;84(1):62
160. Avila L, Amiri N, Pullenayegum E, Sealey VA, De R, Williams S, et al. Diagnostic value of D-dimers for limb deep vein thrombosis in children: A prospective study. *Am J Hematol*. 2021 Aug 1;96(8):954–60.
161. Evim MS ve ark. Trombositozu Olan Çocuğa Yaklaşım. *The Journal of Pediatrics*. 2017;15(3):60–70.
162. Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, Wennauer R, Bergmann L, Heimpel H. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J Intern Med*. 1999;245(3):295–300
163. Subramaniam N, Mundkur S, Kini P, Bhaskaranand N, Aroor S, Randi M, et al. Clinicohematological Study of Thrombocytosis in Children. *ISRN Hematol*. 2014 Jan 29:389257
164. Goldenberg NA, Kittelson JM, Abshire TC, Bonaca M, Casella JF, Dale RA, et al. Effect of Anticoagulant Therapy for 6 Weeks vs 3 Months on Recurrence and Bleeding Events in Patients Younger Than 21 Years of Age With Provoked Venous Thromboembolism: The Kids-DOTT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jan 11;327(2):129–37
165. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020 Jan 1 ;7(1):e18–27
166. Prins MH, Lensing AWA, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*. 2013 Sep 20 ;11(1)
167. Kubitz D, Willmann S, Becka M, Thelen K, Young G, Brandão LR, et al. Exploratory evaluation of pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of rivaroxaban in children and adolescents: an EINSTEIN-Jr phase I study. *Thromb J*. 2018 Dec 4;16(1)

168. Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. *Blood*. 2006 Jan 1 ;107(1):21–9
169. Zenz W, Arlt F, Sodja S, Berghold A. Intracerebral hemorrhage during fibrinolytic therapy in children: A review of the literature of the last thirty years. *Semin Thromb Hemost*. 1997 ;23(3):321–32
170. Sporns PB, Kemmling A, Hanning U, Minnerup J, Sträter R, Niederstadt T, et al. Thrombectomy in Childhood Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2019 Mar 5;8(5)
171. Dicipinigaitis AJ, Gandhi CD, Pisapia J, Muh CR, Cooper JB, Tobias M, et al. Endovascular Thrombectomy for Pediatric Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2022 May 1 ;53(5):1530–9
172. Cetin HK, Sevgili E. Percutaneous Thrombectomy for the Treatment of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: Medium-Term Follow-up Results and Analysis of 112 Cases. *Cureus*. 2022 Feb 28 ;14(2)
173. Haine A, Rosenov A, Mertineit N, Baumgartner I, Schindewolf M. Catheter Directed Thrombectomy Under Temporary Catheter Based Filter Protection in Renal Vein Thrombosis and Contraindication to Anticoagulation. *EJVES Vasc Forum*. 2020 Jan 1;49:16–9.
174. Kim HS, Fine DM, Atta MG. Catheter-directed thrombectomy and thrombolysis for acute renal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2006 May;17(5):815–22
175. Sun LR, Harrar D, Drocton G, Castillo-Pinto C, Felling R, Carpenter JL, et al. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Considerations in Children. *Stroke*. 2020 ;3174–81
176. Tarango C, Schulman S, Betensky M, Goldenberg NA. Duration of anticoagulant therapy in pediatric venous thromboembolism: Current approaches and updates from randomized controlled trials HHS Public Access. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(1):37–44.
177. 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*. 2001 Feb 15;97(4):858–62
178. 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
179. Şahin İnceer B, Bulut O, Savaş Y. Cockayne Syndrome as a Rare Cause of Hemiplegia: Review of the Literature Accompanied by a Case Report. *Turkish Journal of Neurology*. 2019;25:36–8.

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU			
SAYI:		Tarih: 18.05.2022	
KONU: Etik Kurulu Kararı			
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Tromboz Tanılı Çocukların Etiyolojik Faktörleri, Klinik bulguları, Tetkik ve Tedavi Yöntemleri, Takip Süreçlerinin Değerlendirilmesi	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
	AÇIK ADRESİ	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	
	TELEFON	216 570 91 90	
	FAKS	216 565 55 26	
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr	
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Aylin Canbolat Ayhan- Dr. Meltem Özkök Salt	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI		
	DESTEKLEYİCİ		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK Projesi ile ilgili destek alanlar için)		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİL CİSİ		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐
		FAZ 2	☐
		FAZ 3	☐
FAZ 4		☐	
Gözetimsel ilaç çalışması		☐	
ARAŞTIRMAYA SATILAN MERKEZLER	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
	İlaç dışı klinik araştırma	☐	
	Retrospektif	☒	
	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Version Numarası
	ARAŞTIRMA PROTOKOLU		
	EĞİTİLENLERİN GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		
	OLGU RAPORU FORMU		
	ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		
	SIGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0223	Tarih: 18.05.2022	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir.		

Etik Kurulu Üyesi
Unvanı: 
İmza:  Nispeti Sadık ÖNER

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 18.05.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tromboz Tanılı Çocukların Etiyolojik Faktörleri, Klinik bulguları, Tetkik ve Tedavi Yöntemleri, Takip Süreçlerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULU'N ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☐	☐	
Prof. Dr. İşıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☐	☒	☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Süleyman Dağcı	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☒	☐	☐	☒	☐	☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☐	☒	
Doç. Dr. Sıdık Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Doç. Dr. Hacer Haceran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Saliha Şahin	İşçi		☐	☒	☐	☒	☒	☐	

*: Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ ReddedildiEtik Kurulu
Ünvanı
İmza:

Şükrü Sadık ÖNER