



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TROMBOZ: İNSİDANS, RİSK
FAKTÖRLERİ VE TANISAL YAKLAŞIMLAR**

Dr. Selin Güner

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2022



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TROMBOZ: İNSİDANS, RİSK
FAKTÖRLERİ VE TANISAL YAKLAŞIMLAR**

Dr. Selin Güner

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Suar Çakı Kılıç

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlıktan uzmanlığa giden süreçte her zaman yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, titiz ve özverili çalışkanlığı ile örnek aldığım, tez çalışmamın her aşamasında sabırla yanımda olan desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Klinik Şef'i Prof. Dr. Suar ÇAKI KILIÇ 'a;

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Ailesi olmayı öğreten, birlik ve beraberlik ve dayanışma bilincini bize kazandıran, klinik içi ve dışı tüm sorunlarımızda yanımda olan Klinik Şefimiz Sayın Prof. Dr. Betül SÖZERİ'ye;

Asistanlık sürecimin son iki yılında bizimle olan, hem klinisyen hem araştırmacı olmaya teşvik eden, her türlü sorunumuzu sabırla çözen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Sorumlusu Sayın Prof. Dr. İlke MÜNGAN AKIN'a;

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgmeden eğitimime katkı sağlayan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde görevli tüm hocalarıma, başasistanlara, tüm yan dal uzmanlarıma ve tüm uzmanlarımıza;

Asistanlığın güzel anlarını hep beraber mutlu olarak, zor günlerini omuz omuza verip birlik içinde bazen ağlayıp bazen daha güçlü durarak geçirdiğimiz çok kıymetli yol arkadaşlarım, eş kıdemlerim Eda GÜRLER, Ceren ULUSOY, Duygu ÇAĞAYDIN KİLİT, Bedia KARNAK, Kubilay OSKAY, Tuba MERTER İŞCAN, Alican AKYOL, Koray TAN ve Serap SAK GÜLER başta olmak üzere, tüm asistan arkadaşlarıma;

Tüm eğitim hayatımda olduğu gibi, uzmanlık eğitimimde de desteklerini ve fedakarlıklarını devam ettiren, beni bu günlere getirmek için ellerinden geleni yapmış canım aileme, annem Serap GÜNER, babam Şenol GÜNER ve biricik kardeşim İlgin GÜNER'e;

Asistanlık eğitimime başlayıp tamamlamamda en büyük destekçim olan, zor zamanlarımda sabırla desteğini sürdüren, hoşgörüsünü eksik etmeyen, uzaktayken bile yanımda hissettiğim kıymetlim, hayat arkadaşım Bülent ALTAY'a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Selin Güner
İstanbul – 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
GRAFİKLER LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	iv
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TROMBOZUN TANIMI VE TARİHÇESİ.....	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ.....	3
2.3. PATOFİZYOLOJİ	4
2.3.1. Primer Hemostatik Mekanizma (Trombosit fazı)	5
2.3.2. Sekonder Hemostatik Mekanizma (Plazma fazı).....	6
2.3.3. Fibrinoliz.....	8
2.4. RİSK FAKTÖRLERİ.....	9
2.4.1. Kalıtsal Risk Faktörleri	9
2.4.1.1. Faktör V leiden mutasyonu ve aktive protein C direnci.....	9
2.4.1.2. Protrombin gen G20210A mutasyonu	9
2.4.1.3. Antitrombin eksikliği.....	10
2.4.1.4. Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu	10
2.4.1.5. Protein C eksikliği	10
2.4.1.6. Protein S eksikliği.....	11
2.4.1.7. Diğer herediter risk faktörleri	11
2.4.2. Edinsel Risk Faktörleri	12
2.4.2.1. Santral venöz kateterler	12
2.4.2.2. Sistemik enfeksiyonlar	12
2.4.2.3. Kanser.....	13
2.4.2.4. Konjenital kalp hastalığı.....	14
2.4.2.5. Nefrotik sendrom.....	14
2.4.2.6. Antifosfolipid antikor sendromu	14
2.4.2.7. İnflamatuvar bağırsak hastalığı	15
2.4.2.8. Romatizmal hastalıklar.....	15

2.4.2.9. Travma.....	16
2.4.2.10. Yenidoğan döneminde tromboz	16
2.4.2.11. Diğer akkiz risk faktörleri	17
2.4.3. Spesifik Risk Faktörleri	17
2.4.4. Genel Risk Faktörleri	18
2.5. KLİNİK BULGULAR	21
2.5.1. Venöz Trombozlar	21
2.5.1.1 Yüzeysel/derin ven trombozları	21
2.5.1.2. Pulmoner emboli	21
2.5.1.3. Serebral ven ve sinovenöz tromboz.....	22
2.5.1.4. Renal ven trombozu.....	22
2.5.1.5. Portal ven trombozu	23
2.5.1.6. Nadir trombozlar	23
2.5.2. Arteriyel Trombozlar	24
2.5.2.1. Serebral arter trombozu	24
2.5.2.2. Retinal arter trombozu.....	24
2.5.2.3. Miyokard infarktüsü	25
2.6. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TROMBOZ TANISI	25
2.6.1. Çocukluk Çağı Trombozlarında Laboratuvar	25
2.6.1.1. Venöz trombozlarda istenmesi gereken tetkikler	25
2.6.1.2. Arteriyel trombozlarda istenmesi gereken tetkikler	26
2.6.2. Çocukluk Çağı Trombozlarında Trombofili Taraması	26
2.6.3.Çocukluk çağı trombozlarında görüntüleme yöntemleri	26
2.7. ÇOCUKLUK ÇAĞI TROMBOZLARINDA TEDAVİ	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	29
3.2.ÇALIŞMA TASARIMLARI VE HASTALAR.....	29
3.3.KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ	29
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	49
7.KAYNAKÇA	58

KISALTMALAR

FVL	: Faktör V Leiden
VTE	: Venöz tromboembolizm
PE	: Pulmoner emboli
Vwf	: Von Willebrand faktör
GPIIb	: Glikoprotein Ib
PAR4	: Proteazla aktive olan reseptör 4
TAFI	: Trombin aktivasyonlu fibrinoliz inhibitörünü
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
Upa	: Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-I
PAI-2	: Plazminojen aktivatör inhibitör-II
AT	: Antitrombin
C1	: Kompleman 1
TFPI	: Doku faktörü yolağı inhibitörü
APC	: Aktive protein C
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat Redüktaz
DVT	: Derin ven trombozu
HC-II	: Heparin kofaktör II
ADAMTS13	: Von Willebrand faktörü yıkan metalloproteinaz
SVK	: Santral venöz katater
UVK	: Umblikal venöz katater
TNF	: Tümör nekrozis faktör
IL-1	: İnterloklin-1
IL-6	: İnterloklin-6
DİK	: Yaygın intravasküler pıhtılaşma
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
CMV	: Sitomegalovirüs
COVID-19	: Koronavirüs hastalığı 2019
SARS-CoV-2	: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü-2
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi

KKH	: Konjenital kalp hastalığı
AFLA	: Antifosfolipid antikor
AFAS	: Antifosfolipid antikor sendromu
İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
RA	: Romatoid artrit
TPN	: Total parenteral beslenme
CRP	: C-Reaktif protein
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
SVC	: Süperior vena kava
MI	: Miyokard infarktüsü
PT	: Protrombin zamanı
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
USG	: Ultrasonografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
YDYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
ÇYBÜ	: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Çocuklukta sıklıkla görülen kalıtsal ve edinsel risk faktörleri	20
Tablo 2: Tromboz etyolojisindeki spesifik ve genel risk faktörleri	20
Tablo 3: Demografik özellikler	31
Tablo 4: Servis	32
Tablo 5: Hasta özellikleri	33
Tablo 6: Tromboz yeri.....	34
Tablo 7: Tromboz şekli	35
Tablo 8: Radyolojik bulgu saptanma yöntemi	36
Tablo 9: Tanı	36
Tablo 10: Şikâyet	37
Tablo 11: Laboratuvar parametreleri.....	28
Tablo 12: Aktive protein C rezistansı ve antikorlar	39
Tablo 13: Mutasyonlar	39
Tablo 14: Altta yatan hastalıklara göre tromboz yeri.....	40
Tablo 15: Tromboz yerine göre yaş dağılımları.....	41
Tablo 16: Kateter varlığına göre tromboz yeri ve yaş dağılımı.....	42
Tablo 17: Oto antikor pozitifliğine göre tromboz yeri.....	43
Tablo 18: Aile öyküsü varlığına göre tromboz yeri	44
Tablo 19: FVL ve MTHFR C677T heterozigot/homozigot mutasyonu birlikteliği ve tromboz yerine göre analizi	45
Tablo 20: APC rezistansı ile FVL mutasyonu ilişkisi.....	45
Tablo 21: MTHFR C677T ve MTHFR A1298C heterozigot/homozigot mutasyonu birlikteliği ile homosistein düzeyi ilişkisi.....	46
Tablo 22: Hasta takip durumuna göre radyolojik bulgu saptanma yöntemi	46
Tablo 23: Yenidoğan grubundaki hastaların özellikleri.....	47
Tablo 24: Yenidoğan grubundaki hastaların tanıları.....	48
Tablo 25: Yenidoğan grubundaki hastalarda portal ven trombozu ile kateter İlişkisi	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Trombosit Agregasyonu-A (26)	6
Şekil 2: Trombosit Agregasyonu-B (26)	6
Şekil 3: Sekonder Hemostaz-A (9)	7
Şekil 4: Sekonder Hemostaz-B (9)	8



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Hastalık dönemi	31
Grafik 2: Servis	32
Grafik 3: Tromboz şekli.....	35
Grafik 4: Alt ve üst ekstremitte arteriyel tromboz varlığına göre yaş dağılımı	41



ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TROMBOZ: İNSİDANS, RİSK FAKTÖRLERİ VE TANISAL YAKLAŞIMLAR

AMAÇ: Çocukluk çağı trombozlarının gerçek insidansı net olarak bilinmemektedir. Erişkinlere göre daha nadir görülmekle birlikte, sıklığı giderek artmaktadır. Yarattığı morbidite ve mortalite ile önemli bir sekonder komplikasyon olan tromboz, daha fazla tanınmaya başlamıştır. Görüntüleme yöntemlerinin artmasıyla kronik hastalıklara sahip hastaların yaşam süresi uzamıştır. Tromboz tanısı alan hastaların sıklığında ciddi bir artış olmuştur. Tromboz etyolojisi kalıtsal ve edinsel nedenlerle birlikte multifaktöriyeldir. Biz çalışmamızda; çocukluk çağı trombozlarının sıklığının, risk faktörlerinin ve tanisal yaklaşımlarının tanımlanmasını ve bulgularımızın güncel literatür bilgileri ışığında tartışılmasını amaçlandık.

GEREÇ ve YÖNTEM: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Ocak 2018- Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran ilk kez tromboz tanısı alan, çeşitli görüntüleme yöntemleriyle tromboz saptanmış 0-18 yaş arası hastalar incelenerek 148 hasta çalışmaya dahil edildi.

BULGULAR: Çalışmamızda hastaneye başvuran hastalar arasında tromboz insidansı 1.43/10.000 oranında saptandı. COVID sonrası dönemde tromboz insidansı artmış bulundu ancak bilinen COVID enfeksiyonu nedeniyle takip edilen hiç bir hastada tromboza rastlanmadı. 90 hasta (%60,8) erkek, 58 hasta (%39,2) ise kız cinsiyetteydi. Yenidoğan dışındaki hastaların yaş ortalaması 118 ay olup, 39 hasta (%26,3) yenidoğan yaş grubundaydı. Çalışmamızda venöz trombozun görüldüğü 138 hasta (%93,2) , arteriyel trombozun görüldüğü 4 hasta (%2,7) , her ikisinin de görüldüğü 6 (%4,1) hasta vardı. Tromboz lokasyonlarına göre %28,4 ile en sık intrakraniyal trombozlar, %20,3 ile ikinci sırada portal ven trombozları ve %17,6 ile üçüncü sırada alt ekstremitte derin ven trombozları şeklinde tespit edildi. Yenidoğan yaş grubunda en sık görülen portal ven trombozuydu. Başvuru şikayetleri arasında şişlik (%36,5) ve kızarıklık (%12,2) en sık görülen semptomlardı. Hastalarımızda

%16,9 oranında romatolojik hastalık, %15,5 oranında prematürite, %13,5 oranında malignite mevcuttu. Hastaların %72,9'unda edinsel risk faktörü, %66'sında kalıtsal risk faktörü saptanırken; %4,7'sinde ise herhangi bir risk faktörü bulunamadı. En sık rastlanan edinsel risk faktörü santral venöz kateterdi, trombozların %39,2'si kateter ilişkiliydi. Kateter ilişkili trombozu olan hastaların yaş ortalaması daha düşük bulundu. Yenidoğan döneminde portal ven trombozu saptanan hastaların tamamı kateter ilişkiliydi. Kateter ilişkili trombozlar en sık portal vende görülürken, ikinci sırada ise alt ekstremitte venöz sistemde görüldü. En sık rastlanan kalıtsal risk faktörünün MTHFR mutasyonu (%34), ikinci sırada ise FVL mutasyonu (%19,3) olduğu görüldü.

SONUÇ: Çocukluk çağı trombozlarının sıklığı giderek artmaktadır. Etiyolojisinde bir çok kalıtsal ve edinsel risk faktörü vardır. Risk faktörlerinin doğru belirlenmesiyle önlenabilir bir komplikasyondur. Trombozların önlenmesiyle kronik hastalığa sahip bir çok hastanın yaşam kalitesi arttırılabilir. Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle daha hızlı tanınmakta, tanı ve tedavideki başarımızın günden güne arttığı görülmektedir. Etiyolojiye yönelik tetkiklerin daha özenli yapılması, koruyucu hekimlik ön planda tutularak trombozların önlenmesi gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Pediatrik tromboz; İnsidans; Risk faktörleri

ABSTRACT

THROMBOSIS IN CHILDHOOD: INCIDENCE, RISK FACTORS AND DIAGNOSTIC APPROACHES

OBJECTIVE: The true incidence of childhood thrombosis is not clearly known. Although thrombosis is seen less frequently in children than in adults, the incidence of thrombosis is gradually increasing. Thrombosis, which is an essential secondary complication with morbidity and mortality, has begun to be recognized more. There has been a significant increase in the number of patients diagnosed with thrombosis but thanks to the increase in imaging methods, the life expectancy of patients with chronic diseases has increased. The etiology of thrombosis is multifactorial with hereditary and acquired causes. This study aimed to define the frequency, risk factors, and diagnostic approaches of childhood thrombosis and to discuss the findings with the parallel of current literature.

MATERIALS and METHODS: A total of 148 patients between 0 and 18 years old were included in the study, who were diagnosed with thrombosis for the first time by various imaging methods when they were admitted to the Health Sciences University Umraniye Training and Research Hospital from January 2018 to December 2021.

RESULTS: In the study, the incidence of thrombosis among patients admitted to the hospital was found to be 1.43/10.000. The incidence of thrombosis was found to increase in the post-COVID period, but no thrombosis was found in any patient followed up for known COVID infection. 90 patients (60.8%) were male and 58 patients (39.2%) were female. The mean age of patients excluding newborns was 118 months, and 39 patients (26.3%) were in the neonatal age group. In the study, there were 138 patients (93.2%) with venous thrombosis, 4 patients (2.7%) with arterial thrombosis, and 6 (4.1%) patients with both. According to the location of thrombosis, the most common intracranial thrombosis was 28.4%, portal vein thrombosis was second with 20.3%, and lower extremity deep vein thrombosis was third with 17.6%.

Portal vein thrombosis was the most common in the neonatal age group. Swelling (36.5%) and redness (12.2%) were the most common symptoms among the admission complaints. 16.9% of the patients had rheumatologic disease, 15.5% had prematurity, and 13.5% had malignancy. Acquired risk factors were found in 72.9% of the patients, and hereditary risk factors were found in 66% and no risk factor was found in 4.7%. The most common acquired risk factor was central venous catheter, 39.2% of thromboses were catheter-related. The mean age of patients with catheter-related thrombosis was found to be lower. All patients with portal vein thrombosis in the neonatal period were catheter-related. Catheter-related thrombosis was most common in the portal vein, followed by the lower extremity venous system. The most common hereditary risk factor was MTHFR mutation (34%), followed by FVL mutation (19.3%).

CONCLUSION: The incidence of childhood thrombosis is increasing. There are many hereditary and acquired risk factors in the etiology of thrombosis. Thrombosis is a preventable complication with the correct determination of risk factors, and the quality of life of many patients with chronic diseases can be improved by preventing thrombosis. With the development of imaging methods, it is recognized faster and the success in diagnosis and treatment is increasing day by day. Thrombosis can be prevented with meticulous examinations for etiology and preventive medicine activities.

KEYWORDS: Pediatric thrombosis; Incidence; Risk factors.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tromboz; kan damarlarında, ister venöz ister arteriyel olsun, doğal kan akışını sınırlayan ve klinik sekel ile sonuçlanan bir kan pıhtısı (kısmi veya tam tıkanıklık) oluşumudur (1). 1856 yılında Alman patolog Rudolf Virchow trombozun meydana gelme mekanizmalarını tanımlamıştır ve bu mekanizmalar hala geçerliliğini korumaktadır. Virchow üçlüsü bir kişiyi venöz tromboza yatkın hale getirebilecek hiperkoaguabilite, staz ve endotel hasarı faktörlerini içerir (2).

Çocukluk çağı trombozlarının gerçek insidansı net olarak bilinmemektedir. Çocukluk çağında tromboz sıklığının görüntüleme yöntemlerinin artmasıyla düşünüldüğü kadar nadir olmadığı anlaşılmıştır. Ağır hasta çocuklarda görülen trombotik olaylar ve pediatrik yoğun bakım ünitesinde tromboz görülme sıklığı giderek artmaktadır. Ayrıca kronik hastalıklara sahip hastaların yaşam süresinin uzaması tromboz tanısı alan hastaların sıklığında ciddi bir artışa neden olmuştur. Yarattığı morbidite ve mortalite ile önemli bir sekonder komplikasyon olan tromboz, daha fazla tanınmaya başlamıştır (3–5).

Tromboz etyolojisi kalıtsal ve edinsel nedenlerden oluşur. Hastalarda tromboz çoğunlukla edinsel nedenlerle oluşur. Ek olarak kalıtsal ve edinsel sebepler bir arada bulunabilmektedir. Kalıtsal risk faktörlerinden Faktör V Leiden (FVL) ve Protrombin G20210A mutasyonları en sık görülenlerdir (6).

Ülkemizde çocukluk çağı trombozlarıyla ilgili yapılan çalışmalar az sayıda hasta grupları içermektedir. Trombozların önlenabilir olması kronik hastalıklara sahip hastaların sağkalım ve yaşam kalitesini arttırmaktadır. Bu nedenle kalıtsal ve edinsel risk faktörlerinin ve tanısal yaklaşımların sistematik olarak analiz edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmamızda Ocak 2018 - Aralık 2021 tarihleri arasında hastanemize başvuran hastalar arasında çeşitli görüntüleme yöntemleriyle tromboz saptanan hastaların değerlendirilmesi; çocukluk çağı trombozlarının sıklığının, risk faktörlerinin ve tanısal yaklaşımlarının tanımlanması ve bulgularımızın güncel literatür bilgileri ışığında tartışılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Kan, vücudumuzda damarların içinde kapalı bir sistemde, sağlıklı bireylerde sıvı olarak dolaşır. Damar hasarı oluştuğunda kanamanın durdurulması amacıyla pıhtı oluşturmak için kanın hızlıca jel haline gelmesi gereklidir. Damar hasarı sonrası pıhtılaşma kaskadı harekete geçer. Protrombotik ve antifibrinolitik mekanizmalarla pıhtı oluşurken, antitrombotik ve fibrinolitik mekanizmalarla da pıhtı eritilir ve bu hemostatik dengeyle kanın akışkanlığının devamlılığı sağlanır (7,8).

2.1. TROMBOZUN TANIMI VE TARİHÇESİ

Tromboz, endotel hasarıyla veya normal olmayan bir yolla harekete geçen pıhtılaşma kaskadının fizyolojik düzenleyici mekanizmaları bastırmasıyla tetiklenen aşırı miktarda trombin oluşumunun bir sonucudur (9).

M.Ö. 2650 yıllarında Huang Ti, “kanın nabız içinde pıhtılaştığı zaman dolaşımını durdurduğunu; ayağın içinde pıhtılaştığı zaman ağrıya ve titremeye neden olduğunu” yazmıştır. Burada sözü edilen pıhtının arteriyel tromboza örnek olduğu söylenebilir (10). Venöz tromboz yetişkinlerde sık görülen bir hastalık olmasına rağmen Antik Çağ’a bakıldığında venöz trombüsle uyumlu olabilecek bir olgu yoktur. İlk olarak Hipokrat tarafından kullanılan “lökoflegmazi” terimi, kalp, böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozu gibi durumlardan kaynaklanan çift taraflı bacak ödemli olguları tanımlamaktadır (11). Antik Mısır, Yunanistan, Roma, Pers ve Güney Amerika'dan sanat eserlerinde venöz tromboz ile ilgili olgu bulunamaz. İyi belgelenmiş ilk venöz tromboz vakası, 13. yüzyılda yazılmış ve şu anda Paris'te Bibliothèque Nationale'de korunmakta olan bir resimli el yazması makaledir. Bu makale yirmi yaşındayken sağ ayak bileğinde tek taraflı gelişen, uyluğuna kadar uzanan ödemi mevcut olup, diğer bacağında belirgin bir semptom görülmeyen Raoul adında Normandiyalı genç bir adamın durumunu anlatmaktadır. Bu sadece ilk venöz tromboz vakası değildir aynı zamanda genç yaşı ve ikinci dereceden risk faktörü bulundurmaması Raoul'un trombofilik bir durumu olduğundan şüphelenmemize neden olmaktadır (10–12).

Tıbbi düşünce, on beş yüzyıl boyunca önceki yazarların yazılarına dayanan mizah teorisi ve çeşitli ruhları içeren kanın ileri geri hareketi fikri etkisindeydi. On yedinci yüzyılda bilimsel düşüncede bir devrim meydana geldi; iyatro-mekanik teoriler mizah teorilerinin yerini aldı. Leeuwenhoek 1674'te, daha önce 1666'da Malpighi tarafından yağ globülleri olarak düşünülen kırmızı kan korpusküllerini doğru bir şekilde tanımladı (10). 1708'de Parisli Pierre Dionis, hamile kadınların varisli damarlarının oluşumunu uterusun iliak damarlar üzerindeki baskısına bağladı. John Hunter 1793'te ilk olarak primer flebitin damarın pıhtılaşmasına ve tıkanmasına yol açtığı görüşünü ileri sürdü ve aynı yıl yeğeni Matthew Baillie, trombozun bir nedeni olarak kan akışının yavaşlamasının önemini vurguladı. Hunter'ın asistanı William Hewson 1846'da pıhtılaşmanın fibrinojen olarak adlandırılan bir madde olan plazmada “pıhtılaşabilir lenf” nedeniyle olduğu gerçeğini ortaya koydu. Canlı dokuların pıhtılaşmayı geciktirdiğini belirtti. Ayrıca alt ekstremitelerde damarlarında kan pıhtılaşması meydana geldiğinde ödem oluştuğunu gözlemledi. 1852'de Rokitansky flebit kaynaklı ve birincil tromboz olmak üzere iki tip tromboz tanımladı. Flebit kaynaklı trombozu; damar yaralanması veya çevresindeki iltihaplanmanın neden olduğu tromboz, birincil trombozu ise kanın kendisindeki değişikliklerden kaynaklanan tromboz olarak tanımladı. 1856 yılında Alman patolog Rudolf Virchow; hiperkoagülabilité, staz ve endotel hasarını tromboz oluşumunda etkili olan faktörler olarak tanımladı. Hayem 1889'da trombozda trombositlerin oynadığı rolü ilk tanıyan kişiydi (2,10–12). Böylece günümüzdeki tromboz anlayışı oluşmaya başladı.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

Pediyatrik tromboembolik olayların gerçek insidansı bilinmemektedir. Üçüncü düzey pediyatrik bakım hastanelerinin sayısı arttıkça görülme oranı da artmıştır. Artışa rağmen hala yetişkin tromboembolik olaylarla (30-500/10.000 yetişkin) karşılaştırıldığında oldukça nadirdir (13).

Pediyatrik venöz tromboembolizm (VTE) insidansı, morbidite ve mortalite oranları ile ilgili yakın geçmişe kadar yeterli veri yoktu. Olgu bildirileri ve küçük vaka serileri şeklinde çalışmalar mevcuttu (14–16). 1994 yılında 137 hasta ile yapılan ilk prospektif çalışma yayınlandı; Kanada'da yapılan bu çalışma VTE insidansını 0.07/10.000 çocuk ve 5.3/10.000 hastaneye yatış olarak belirlemiştir (17). Amerika

Birleşik Devletleri, Kanada, Avustralya ve Hollanda'dan gelen ulusal verilerin toplandığı 2010 yılına ait bir çalışmada ise VTE insidansının 5-8/10.000 hastaneye yatış veya 0.05-14/10.000 çocuk olduğu söylenmektedir (5). Çeşitli merkezlerdeki diğer verilere bakıldığında; arteriyel tromboz insidansının 8,5/10.000 hastaneye yatış, pulmoner tromboemboli (PTE) insidansının 6,8/10.000 hastaneye yatış, serebral vasküler tromboemboli insidansının 0.067/10.000 çocuk olarak saptandığı görülmüştür (18–20). Yenidoğan yaş grubunda tromboz insidansı 0.51/10.000 yenidoğan ile yüksek bir orana sahiptir (21).

Türkiye’de ise pediatrik tromboz insidansı; 2008 yılına ait 122 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 88.6/10.000 hastaneye yatış oranında saptanmıştır. Ülkemizde yapılan diğer iki çalışmada insidans belirtilmemiş, risk faktörleri üzerinde durulmuştur (4,22,23).

Trombozların hangi tipi söz konusu olursa olsun, insidansı çoğunlukla yaşla ilişkilidir. Yenidoğan ve adolesan yaş grubu, çocuklukta tromboz riskinin en yüksek olduğu dönemdir (17,24). Yapılan çalışmalarda dahil edilen hastaların yaş dağılımına , altta yatan primer hastalık durumuna ve çalışma gruplarında saptanan trombozların anatomik bölgesine göre farklı oranlar yayınlanmıştır.

2.3. PATOFİZYOLOJİ

Hemostaz dengesinin pıhtı oluşumu yönüne kaymasıyla tromboz meydana gelir (8). Tromboz, bir kan damarı içinde kan pıhtısı oluşması şeklinde tanımlanabilir. Rudolf Virchow, normal fizyolojinin trombozla sonuçlanmasına neden olabilecek üç durumu şu şekilde tanımlamıştır;

- 1) Endotel hasarı: Bir damar endotelinde hasar olduğunda kan akımındaki dinamikler değişir; türbülans ve girdap gibi düzensiz akışlar meydana gelir, damar içindeki sürtünme artar. Endotel hasarı; kronik yüksek tansiyon ve yüksek kolesterol, sigara içmek, damar hastalığı gibi durumlarda oluşabilir.
- 2) Staz: Venöz stazın yatalak hastalar, uzun süre hareketsiz kalmak, cerrahi ve travma durumlarında oluşma ihtimali artmaktadır. Kan akışı yavaşladıkça; yüzey proteinleri ile etkileşim artar, doğal antikoagülan özellikler etkilenecek tromboz oluşumu tetiklenir.

- 3) Hiperkoagülabilité: Pıhtılaşmaya eğilimin artmasıdır. Bu artış; gebelik, oral kontraseptif kullanımı, kanser, kemoterapötikler, herediter trombofili gibi durumlarda görülebilir (2).

Bu üçlü günümüzde de tromboz oluşumunun temelini oluşturmaktadır. Endotel hasarı sonrasında refleks vazokonstriksiyon, primer hemostaz, sekonder hemostaz ve fibrinoliz mekanizmaları devreye girer (9,25).

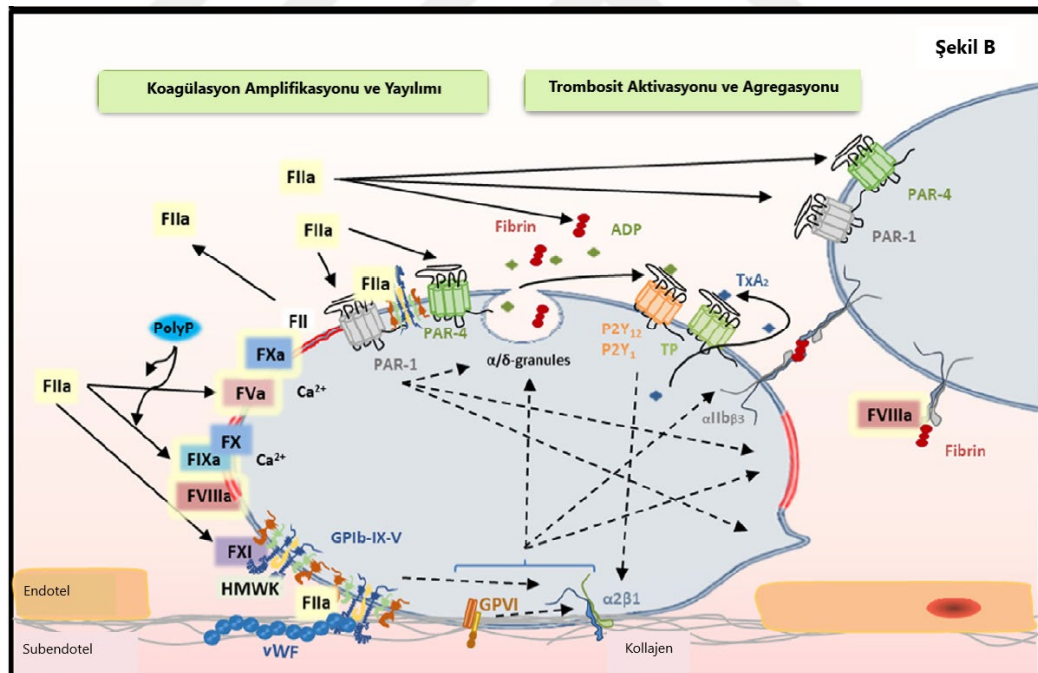
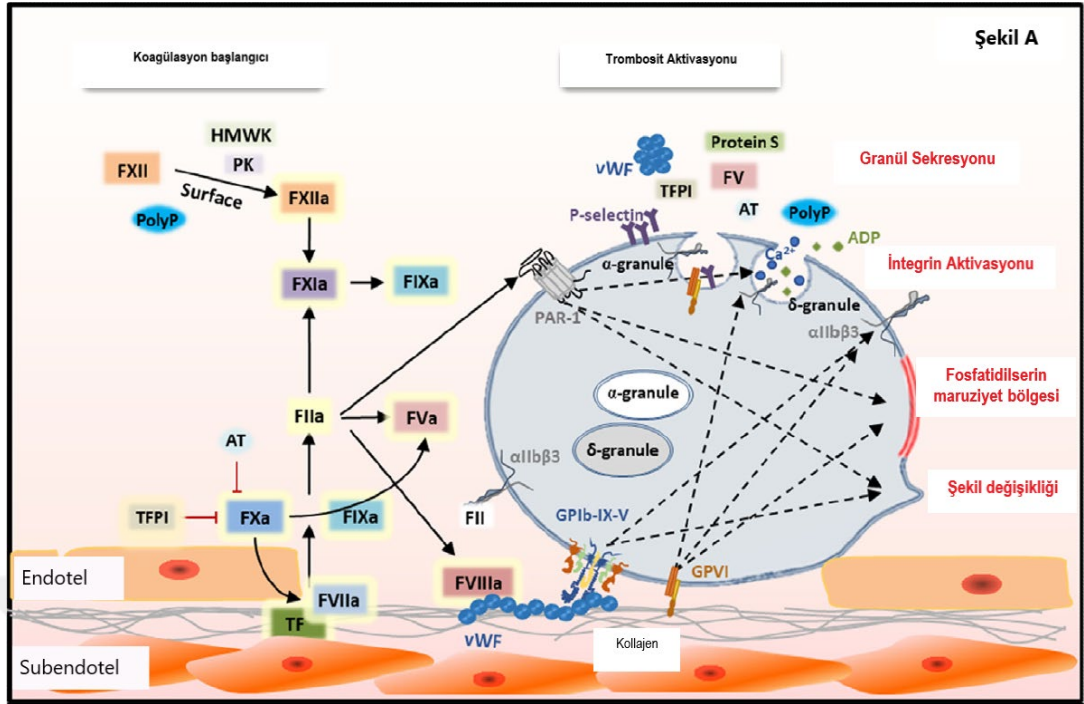
2.3.1. Primer Hemostatik Mekanizma (Trombosit fazı)

Damar duvarı sağlamken ve kan akışı normalken canlı endotel hücreleri hemostatik mekanizmayı aktif tutar. Bu aktivite, heparan sülfat, prostasiklin, nitrik oksit, trombomodulin ve plazminojen aktivatörü salgılanmasıyla gerçekleştirilir (25).

Bir kan damarının yaralanması refleks vazokonstriksiyon ardından primer hemostazın devreye girmesine ve trombosit aktivasyonuna neden olur. Trombositler; primer hemostazda en önemli elemanlardır ve onları aktive eden iki yolak vardır;

- 1) Kollajen yolağı: Endotel hasarı ile kollajen açığa çıkar, kollajen dolaşımdaki Von Willebrand faktörü (vWF) yakalar. vWF, trombositlerin glikoprotein Ib-IX-V kompleksindeki glikoprotein Iba ile etkileşime girer. Ardından kollajen ile trombositlerin glikoprotein VI (GPVI) reseptörü bağlanarak trombosit yapışmasını güçlendirir. Daha sonraki süreçte GPVI reseptörü, yerini integrin $\alpha 2\beta 1$ reseptörüne bırakarak çok daha güçlü ve dayanıklı bir yapışma sağlayacaktır.
- 2) Doku faktörü yolağı: Damar duvarından salgılanan doku faktörü, kan pıhtılaşma yolakları aracılığıyla (faktör VIIa ile kompleks oluşturarak) trombin üretir. Trombin trombosit üzerindeki proteazla aktive olan reseptör 4'e (PAR4) bağlanır ve trombositler aktive olur (Şekil 1,2).

Yaralanmanın tipine göre bu iki yoldan biri daha baskın olarak işleyebilir, ancak varılan nokta aynıdır. Her iki yolağın sonunda da trombositler damar duvarına tutunur, trombosit-trombosit etkileşimi başlar bu etkileşimlerle başlayan trombosit aktivasyonu granül sekresyonu ile sonlanır. Adenozindifosfat, tromboksan A2 ve serotonin gibi moleküller içeren granüller trombosit aktivasyonunu devam ettirir (9,26).

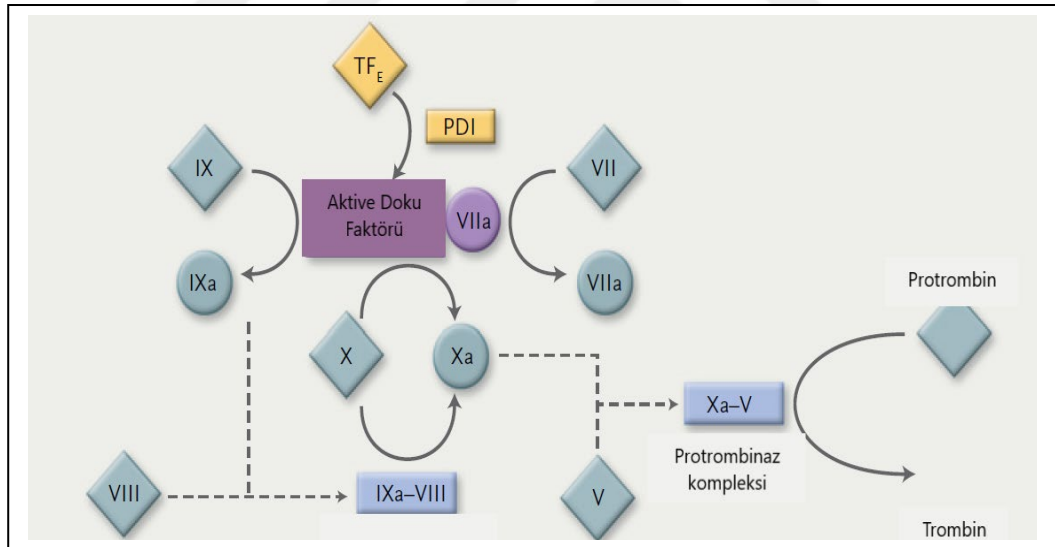


2.3.2. Sekonder Hemostatik Mekanizma (Plazma fazı)

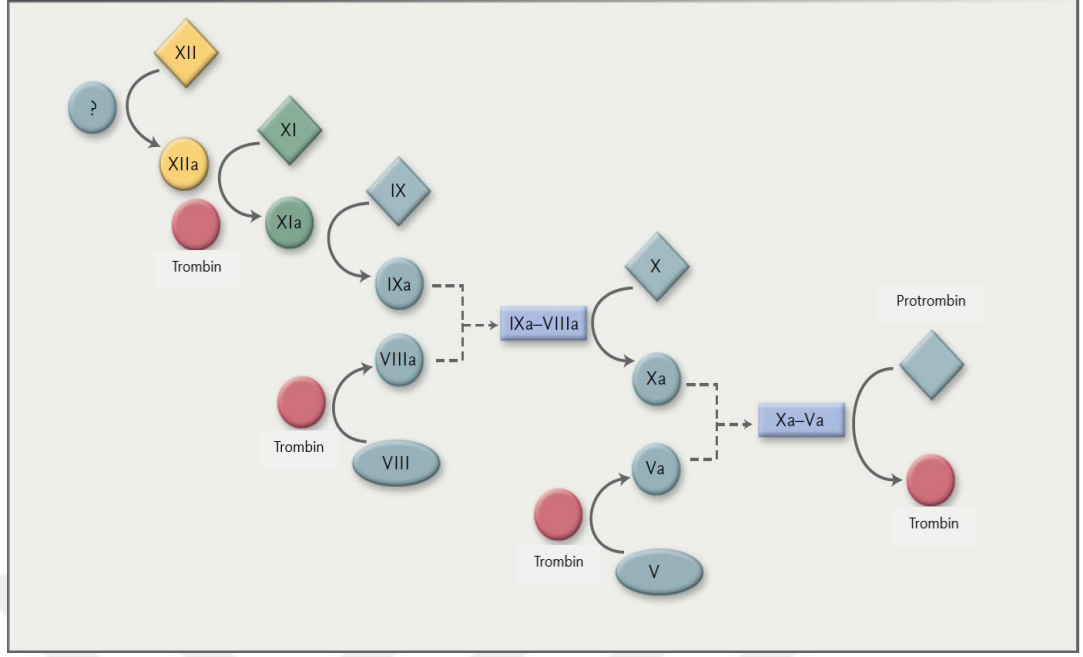
Endotel hasarıyla açığa çıkan doku faktörü dolaşımdaki faktör VII ile etkileşime girerek doku faktörü-faktör VIIa kompleksini oluşturur. Bu kompleks

faktör IX'un faktör IXa'ya , faktör X'un faktör Xa'ya dönüşerek aktifleşmesini sağlar. Faktör Xa, faktör V ile birleşerek protrombinden trombin dönüşümünü gerçekleştirir. Ancak bu yolla trombin oluşum hızı düşüktür. Trombin, kendi üretim hızını arttırmak için faktör VIII ve V'i aktive eder. Faktör IXa-faktör VIIIa kompleksi ve faktör Xa-faktör Va kompleksi trombosit yüzeyine yapışarak daha hızlı trombin oluşumunu sağlar.

Trombin, sağladığı pozitif geri besleme dışında fibrin monomerlerini oluşturur, fibrin bağlarını çapraz bağlayan faktör XIII'ü aktive eder böylece sıkı bir fibrin tıkaçı oluşur. Diğer taraftan fibrinolizi zayıflatan trombin aktivasyonlu fibrinoliz inhibitörünü (TAFI) aktive ederek fibrin tıkaçının stabilizasyonuna katkı sağlar. Ek olarak faktör XII'nin aktive formu ile faktör XI aktive edilir, bu da faktör IXa oluşumuna katkı sağlar. Ancak faktör XII'nin aktivasyonunu sağlayan mekanizma henüz netleşmemiştir (9,27). (Şekil 3,4)



Şekil 3: Sekonder Hemostaz-A (9)



Şekil 4: Sekonder Hemostaz-B (9)

2.3.3. Fibrinoliz

Stabil fibrin yani trombüs oluşuktan sonra kırmızı ve beyaz kan elemanları da oluşuma katılır. Oluşan fibrinin stabilizasyonu lokal kalsiyum konsantrasyonu, pH, trombosit sayısı, trombin konsantrasyonu ve oluşan fibrin ağının yapısı gibi faktörlerden etkilenir (28). Fibrinolizi tetikleyen ana oluşum plazmindir. Plazmin, hücre yüzeylerindeki doku plazminojen aktivatörü (tPA) veya ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) tarafından plazminojenden dönüştürülür. Plazminin fibrin eritici etkisiyle fibrin yıkım ürünleri meydana gelir. Bu yıkım ürünlerinin ise heparin benzeri etkileri, trombositlerin yapışmasını inhibe edici etkileri gibi çeşitli özellikleri vardır. Böylece trombüs kendini sınırlar ve hasarlı bölgenin onarılmasıyla ortadan kaldırılır ve hemostatik denge sağlanmış olur. Bu dengenin içinde fibrinolizin doğal inhibitörleri de yer almaktadır. Bunların; plazminojen aktivatör inhibitör-I (PAI-1) ve plazminojen aktivatör inhibitör-II (PAI-2), antitrombin (AT), α 2-antiplazmin, α 2-makroglobulin, kompleman 1 (C1) inhibitörü, α 1-antitripsin, doku faktörü yolağı inhibitörü (TFPI), TAFI, protein C, protein S olduğu söylenebilir (27,28).

Hemostatik mekanizmaların başından sonuna kadar herhangi bir basamağında tromboz yönünde olacak patolojik değişimler tromboz oluşumuna neden olur (25).

2.4. RİSK FAKTÖRLERİ

Tromboz oluşumu için; zemin hazırlayan birden çok risk faktörü olmalıdır. Arteriyel ve venöz tromboz için risk faktörleri farklıdır. Venöz tromboz multifaktöriyeldir, çok sayıda kalıtsal ve edinsel risk faktörü tanımlanmıştır. Tromboz gelişebilmesi için daha genç bireylerde daha fazla risk faktörü var olmalıdır. Çocuklarda üç ya da dört, genç erişkinlerde iki ya da daha fazla, erişkinlerde ise tek risk faktörü tromboz oluşumu için yeterlidir (29,30). Arteriyel trombozlar ise neredeyse her zaman altta yatan komorbid bir durum ile ilişkilidir (31).

2.4.1. Kalıtsal Risk Faktörleri

2.4.1.1. Faktör V leiden mutasyonu ve aktive protein C direnci

Faktör V Leiden (FVL), Kafkasyalılarda tromboza yatkınlık yaratan en sık görülen kalıtsal faktördür. Faktör V geninin aktive protein C (APC) bağlanma bölgesinde 506 konumunda Glutamin yerine Arginin değişimi ile oluşan nokta mutasyonu ile meydana gelir. Bu mutasyon Faktör V'in aktive olup tromboz oluşturmaya fonksiyonunu bozmazken, APC'nin faktör V'e bağlanmasını engelleyerek trombozu baskılayan etkisini gerçekleştirmesine engel olur (32,33). FVL mutasyonunun tüm yaş gruplarında ilk VTE ilişkili olduğu, ilk VTE riskini 3-7 kat arttırdığı gösterilmiştir. Heterozigot FVL, tromboz riskini 5-10 kat artırırken, homozigot olması riski 80 kat artırır (34).

2.4.1.2. Protrombin gen G20210A mutasyonu

Protrombin geninde 20210 nükleotid pozisyonunda meydana gelen mutasyon, fazla miktarda protrombin düzeyi ve trombin oluşumu ile sonuçlanarak tromboz riskini artırır. Protrombin gen mutasyonu tromboza neden olan kalıtsal mutasyonlar içinde en sık görülen ikinci mutasyondur. Kafkas toplumunda %2-3, Akdeniz toplumunda ise %4-5 oranında görülür. Homozigot mutasyonun saptanması ender görülür. Protrombin gen mutasyonu bulunan bireylerde ilk VTE riskinin 2-3 kat arttığı gösterilmiştir (33,35).

2.4.1.3. Antitrombin eksikliği

Tromboz riskindeki artış ve antitrombin (AT) eksikliği arasındaki bağ 1965 yılında Egeberg tarafından ortaya konmuştur (36). Sonrasında AT geni bulunmuş ve bazı moleküler bozukluklar tespit edilmiştir. AT eksikliğin iki tipi tanımlanmıştır; tip I AT eksikliği, AT'in sentezinde ve aktivitesinde azalmayla birlikte görülürken, tip II AT eksikliğinde AT antijenik düzeyi normalken aktivitesi azalmıştır (32). Konjenital AT eksikliği heterozigot bir hastalıktır; homozigot eksikliği büyük olasılıkla yaşamla bağdaşmadığı için bildirilmemiştir. AT eksikliği %0.2-0.5 oranında görülür. İkinci dekattan önce nadir görülmesine rağmen, çocukluk döneminde izole AT eksikliğine bağlı tromboz vakaları bildirilmiştir (37).

2.4.1.4. Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu

MTHFR mutasyonu, ilgili genin 677. lokasyonunda sitozin-timin mutasyonu (C677T) ile ortaya çıkmaktadır. Mutasyonun görüldüğü bireylerde, homosisteinin metiyonine dönüşümünü sağlayan 5-metiltetrahidrofolat miktarını azaltarak hiperhomosisteinemiye neden olmaktadır. Hiperhomosisteinemi, endotel hasarı ve disfonksiyonuna neden olarak çocuklarda inme ve venöz tromboza zemin hazırlamaktadır. Ancak yeterli folat düzeyine sahip bireylerde kan homosistein düzeyi normal aralıkta tutularak tromboza eğilim ortadan kalkmaktadır. MTHFR polimorfizmi, Kafkas toplumunda %60'lık bir oran ile çok sık görülmektedir. Çocuklarda MTHFR mutasyonu büyük bir tromboz riski ile ilişkilendirilememiştir. Ancak FVL mutasyonu olan bireylerde derin ven trombozu (DVT) riskini arttırmaktadır (33,38).

2.4.1.5. Protein C eksikliği

Protein C, antitrombotik etkisini faktör Va ve VIII'i inhibe ederek gösteren K vitamini bağımlı plazma glikoproteinidir. Protein C eksikliği, otozomal dominant kalıtılır ve iki farklı tipi tanımlanmıştır. Tip I protein C eksikliğinde plazma düzeyi ve aktivitesi düşüktür, tip II protein C eksikliğinde ise plazma düzeyi normalken aktivitesi düşüktür. Heterozigot mutasyonların görülme oranı %0.2 civarındadır. Genç erişkinlerde veya ikinci dekatta trombozla karşımıza çıkarken, homozigot mutasyonlar yenidoğan döneminde ağır bulgularla karşımıza gelmektedir (32,38).

2.4.1.6. Protein S eksikliği

Protein S, protein C'nin aktivitesini arttırarak çalışan K vitamini bağımlı bir antitrombotiktir. İki farklı tipi tanımlanmıştır. Tip I protein S eksikliğinde plazma düzeyi ve aktivitesi düşüktür, tip II protein S eksikliğinde düzeyi normalken aktivitesi düşüktür. Heterozigot mutasyonları çoğunlukla yetişkinlikte trombozla karşımıza çıkar, çocukluk çağında çok az vaka bildirilmiştir. Homozigot veya bileşik heterozigot protein S eksikliği olup yenidoğan döneminde trombozla karşımıza çıkan vakalar bildirilmiştir (27,32).

Protein C ve S eksiklikleri edinsel olarak da görülmektedir. DİK, ciddi enfeksiyon ve akut trombozlarda tüketimin artması nedeniyle, ciddi karaciğer işlev bozukluğu ve prematürite gibi durumlarda da protein sentezinin azalması nedeniyle protein C ve S eksikliği görülebilmektedir (39).

2.4.1.7. Diğer herediter risk faktörleri

Disfibrinojenemiler: Disfibrinojenemi, genellikle otozomal resesif kalıtılan tek nokta mutasyonudur. Nadir görülür. Anormal fibrin yapısı nedeniyle fibrinoliz mekanizmalarında aksama ile tromboz görülmektedir. Mutasyona sahip bireylerin %20'sinde tromboz görülürken çoğunlukla kanama ile ilişkilidir. Olguların en sık mortalite nedeni intrakraniyal kanamalardır (27).

Heparin kofaktör II eksikliği: Heparin kofaktör II (HC-II) eksikliği, otozomal dominant kalıtılan nadir bir tromboz sebebidir. Sebebi bulunamayan tromboz varlığında ender bir sebep olarak karşımıza çıkmaktadır (27).

Displazminojenemiler: Plazminojenin fibrin yıkım görevini düzgün bir şekilde yerine getirememesi durumudur, fibrin birikintilerinin oluşmasına neden olur. Plazminojenin homozigot eksikliği klinikte; psödomembranöz konjonktivit, hidrosefali, obstrüktif hava yolu bozukluğu ve çeşitli organlarda fibrin birikintilerinin yok edilememesi sekonder anormal yara iyileşmesi şeklinde karşımıza çıkar. Plazminojen replasmanı ile fibrin parçalanması düzenlenerek bu sorunlar giderilebilir. Displazminojenemilerin iki tipi tanımlanmıştır; tip I, trombozlarla ilişkilendirilmezken tip II, tromboz insidansı ile ilişkilidir (27).

Doku plazminojen aktivatör (tPA) eksikliği: Tromboz oluşumu sonrası fibrinolitik süreci başlatılamamasına neden olan bu defekt oldukça nadirdir, sadece az sayıda ailede bildirilmiştir (27).

Plazminojen aktivatör inhibitör-I (PAI-1) eksikliği: PAI-1 genetik anormallliği, protein S eksikliği varlığında trombozlar için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (27).

Bunlara ek olarak; faktör VIII, IX, XI düzeylerinde, VWF Antijeni düzeyinde, Lipoprotein (a) düzeyinde artış, faktör XII eksikliği, ADAMTS13 (von Willebrand faktörü yıkan metalloproteinaz) mutasyonu da kalıtsal risk faktörleri arasındadır (40).

2.4.2. Edinsel Risk Faktörleri

2.4.2.1. Santral venöz kateterler

Santral venöz kateter (SVK); çocukluk çağı trombozlarının en önemli akkiz risk faktörüdür. Hastanede yatış süresi uzayan ya da kronik hastalığı mevcut hastalarda tedavi, transfüzyon, parenteral beslenme amacıyla tercih edilmektedir. En önemli komplikasyonlarından biri trombozdur (41). SVK kullanımının yol açtığı damar duvarlarında hasar, kan akışında bozulma, endotel hücrelerine zarar verebilecek maddelerin infüzyonu ve kendi başına trombojenik olan kateter malzemeleri tromboz oluşumunu tetiklemektedir (27). Çocukluk yaş grubundaki trombozların yaklaşık %66'sı, yenidoğan yaş grubundakilerin yaklaşık %90'ı SVK kaynaklıdır. Kateter yerleştirilmesinde tercih edilen lokasyonun en sık üst ekstremité venleri olması nedeniyle sıklıkla üst ekstremité VTE olguları ile ilişkilidir. Yenidoğan yaş grubunda kullanılan umbilikal venöz kateter (UVK) ilişkili olarak portal ven trombozu riski de artmaktadır (32,42).

2.4.2.2. Sistemik enfeksiyonlar

Sepsis, tüm dünyada önemli bir ölüm nedenidir. Tüm yaş gruplarında mortalite oranı %28,6 civarındadır. İmmün süpresif hastaların tedavilerindeki gelişmeler, transplantasyon, kemoterapi ve invaziv prosedürlerin kullanımının artmasıyla sepsis görülme oranı da artmaktadır. Enflamasyon ve tromboz birbiriyle iç içe geçmiştir. Lokal trombozlar enfeksiyonu sınırlamak için devreye giren bir koruma

mekanizmasıdır. Ancak enfeksiyon yayılıp sepsis durumu söz konusu olduğunda mikrovasküler trombozlar organ yetmezliklerine yol açan bir sorun haline dönüşür. İnflamasyon mediyatörleri, özellikle tümör nekrozis faktör (TNF), interlokin-1 (IL-1) ve interlokin-6 (IL-6), doku faktörü, trombin ve trombositleri aktive ederek trombozu uyarır. Öte yandan TFPI, AT ve APC'nin çalışmasını engelleyerek tromboza eğilimi daha da arttırmaktadır. Hemostaz dengesizliğine yol açan sepsis, klinikte hafif bir trombositopeniden, yaygın intravasküler pıhtılaşma (DİK)'ya kadar geniş yelpazede sorunlara yol açabilir (43,44).

Kanada'da yapılan çalışmada sistemik enfeksiyonların yenidoğan trombozu ile ilişkili en yaygın ikinci risk faktörü olduğu gösterilmiştir (45). Enflamasyon ve tromboz arasındaki yakın ilişki 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalar ile anlaşılmaya başlanmıştır (46,47). Daha sonra insan immün yetmezlik virüsü (HIV) , sitomegalovirüs (CMV) , varisella ve influenza enfekte kişilerde artmış tromboz riski gösterilmiştir (43). Fusobacterium septisemisinin neden olduğu Lemierre sendromu (internal juguler venin septik tromboflebiti), çocuklarda nadir bir venöz tromboz nedeni olmasına rağmen, %20'ye yakın ölüm oranıyla önemlidir (48). Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisiyle hayatımıza giren üzerinde çok sayıda araştırma yapılan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) ile enfekte kişilerde de tromboz riskinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Hastaneye yatan SARS-CoV-2 enfekte bireylerin %20 ila 50'sinin pıhtılaşma tetkiklerinde tromboz yönünde değişiklikler saptanmıştır (49–51). Klamidya, mikoplazma, hipervirulan stafilokok enfeksiyonları, tüberküloz, malarya gibi enfektif ajanların trombotik hastalıklara neden olabileceği, enfektif ajandan bağımsız olarak enfeksiyonların lokasyonuna göre de tromboz riskinin arttığı gösterilmiştir. Ek olarak enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve bazı romatolojik hastalıklarda enfeksiyonlara benzer süreç ve mekanizmalarla ilişkili olarak tromboz riski artmıştır (43,52).

2.4.2.3. Kanser

Maligniteli çocuklardaki tromboz insidansı toplumdakine kıyasla yüksek bir oran olan %7-10 civarında bildirilmiştir. Malignite ve kemoterapiden kaynaklanan hemostaz bozuklukları birleştiğinde hastalarda tromboz riski artmaktadır. Risk faktörüne sahip bireylerde, asparaginaz / prednizolon ile eş zamanlı tedavisinde

tromboz sıklığının arttığı gösterilmiştir (53). Çocukluk çağı maligniteleri arasında tromboz görülme sıklığına bakıldığında; en sık akut lenfoblastik lösemi (ALL) , sonrasında sarkom ve lenfoma hastalarında görülmekteyken, en az beyin tümörü olan çocuklarda görülür (54,55).

2.4.2.4. Konjenital kalp hastalığı

Çocukluk çağında tüm yaş gruplarında konjenital kalp hastalığına (KKH) sahip bireylerde kan akış dinamiğindeki değişimler nedeniyle trombozlara sürekli bir yatkınlık mevcuttur. Cerrahi düzeltmeler, stentlerin ya da protezlerin yerleştirilmesi akış dinamiklerinin bozulmasına zemin oluşturmaktadır. Kanada ve Hollanda’da yapılan çalışmalarda trombozlu hastaların %14,6’sının ve %19’unun KKH’na sahip olduğu gösterilmiştir (17,56,57).

2.4.2.5. Nefrotik sendrom

Nefrotik sendrom varlığında proteinüriyle birlikte AT ve protein C gibi bazı küçük molekül ağırlıklı plazma proteinlerinin böbrekten kaybı hemostatik dengenin tromboz yönüne kaymasına sebep olur. Ek olarak sekonder hiperviskozite, hiperlipidemi, steroid ve diüretik kullanımı da bu hastalarda riski arttıran faktörler arasındadır (58,59). Sekonder nefrotik sendromlarda, primer nefrotik sendromla kıyaslandığında tromboz insidansı daha fazladır. Tüm nefrotik sendromlu hastalarda tromboz insidansı ise %1,8 ile %5 arasında olarak saptanmıştır (33,58).

2.4.2.6. Antifosfolipid antikor sendromu

Antifosfolipid antikorlar (AFLA), antikardiyolipin antikorları ve lupus antikoagülanı olarak saptanan antikor grubudur. Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) ise devam eden AFLA yüksekliği ile birlikte, venöz veya arteriyel trombozlar, tekrarlayan ve nedeni bilinmeyen abortuslar ve trombosit düşüklüğü ile seyreden otoimmün bir sendromdur (60,61). AFLA’ların tromboza yol açma mekanizması net olmamakla birlikte; endotel hasarının veya trombüs oluşumunun pıhtılaşma kaskadıyla birlikte AFLA oluşumunu da aktive ettiği düşünülmektedir (62). Antikoagülan tedaviler bu sendromda tedavinin temelini oluşturmaktadır (60).

AFAS'a sahip pediatrik hastalarda %60 oranında venöz tromboz (çoğunlukla alt ekstremitelerde DVT) görülürken, %32 oranında ise arteriyel tromboz gelişmektedir. Hastaların %81'inde antikardiyolipin antikorlar, %72'sinde de lupus antikoagülanı pozitifliği saptanır ve hastaların %50'sinde altta yatan bir otoimmün hastalık bulunmamaktadır (63).

2.4.2.7. İnflamatuvar bağırsak hastalığı

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), ülseratif kolit ve crohn hastalıklarının dahil olduğu, gastrointestinal sistemin kronik ve immünite ilişkili bir hastalığıdır (64). Sistemik enfeksiyonlardaki akut inflamatuvar sürecin tromboza sebep olması gibi kronik inflamatuvar süreçlerin de aynı mekanizmayla tromboza yol açtığı düşünülmektedir. Koagülasyon kaskadındaki birçok parametreyle İBH ilişkisi çalışmalarda ayrı ayrı değerlendirilse de tek bir parametreyle ilişkisi saptanamamış, kaskadın birçok noktasından etki ederek tromboza yol açtığı düşüncesi baskınlaşmıştır. En sık APC, trombin ve faktör Xa yolları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (65,66).

Çocukluk çağındaki İBH'larına bakıldığında; hastaların %1-8 kadarında tromboz geliştiği, hasta çocuklarda DVT ve pulmoner emboli riskinin 3 kat arttığı bilinmektedir (65,66).

2.4.2.8. Romatizmal hastalıklar

Romatizmal hastalıkların aktif dönemlerinde tıpkı sistemik enfeksiyonlar ve İBH'nda olduğu gibi inflamatuvar sürecin sonucu olarak artmış tromboz riski mevcuttur, hastalığın alevlendiği dönemde bu risk en yüksektir (67). Romatizmal hastalıklardaki kronik inflamasyonun kendisi pıhtılaşmaya yatkınlık yaratan bir durumdur. Sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA), Sjögren sendromu, Behçet hastalığı ve vaskülitler artmış tromboz riski ile ilişkili inflamatuvar hastalıklardandır. Mekanizmalar net olarak açıklanamamış olsa da otoimmün hastalık ve immün disregülasyon durumlarında özellikle VTE ve PE sıklığının arttığı gösterilmiştir (68). Sadece arteriyel damarları tutan vaskülitlerde ise (takayasu arteriti gibi) arteriyel tromboz riskinin artmıştır (69). Antikor ilişkili vaskülitli 113 hastanın

kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada ise VTE riskinin %6,5-8,2 oranında arttığı gösterilmiştir (70).

2.4.2.9. Travma

Travma ile tromboz arasındaki ilişki net olarak tanımlanmıştır. Travma nedeniyle hastanede kalış süresi uzadıkça tromboz sıklığının da arttığı bilinmekte ancak çocuklarda bu oran net olarak bilinmemektedir. Erişkinlerde travma sonrası görülen VTE sıklığı %0,36 , PE sıklığı ise %0,13 saptanmıştır çocuklardaki sıklığın daha düşük olduğu düşünülmektedir. Tüm travma çeşitleri içinde en büyük tromboz riski lomber spinal kord yaralanmalarındadır. (71,72).

2.4.2.10. Yenidoğan döneminde tromboz

Yenidoğanlar, trombotik olayların görüldüğü en büyük çocukluk yaş grubunu oluşturur. Yenidoğan döneminde koagülasyon sistemi immatürdür. Bunun sonucunda; hem trombinin üretimi daha az (faktör düzeyleri düşük) hem de antikoagülan etki (protein C ve S, AT düzeyleri düşük) ve fibrinolitik etki (doku plazminojen aktivitesi düşüktür) daha zayıftır. Bu immatür sistem kendi içinde bir dengeye sahip olsa da tromboz oluşumuna yatkın durumdadır, risk faktörleri ile denge kolaylıkla bozulabilir (24).

Yenidoğan döneminde venöz tromboembolizm sıklığı 0,51/10.000 doğumdur bunların %50'si venöz iken %50'si arteriyel trombozdur. Sinovenöz tromboz sıklığı ise yılda 0,7/100.000 yenidoğandır. Yenidoğanın sahip olduğu bazı riskler sinovenöz tromboza yatkınlık yaratır. Bunlar; doğum sırasında kraniyal suturelerin üst üste binerek serebral sinüs yapılarına zarar vermesi, asfiksi, dehidratasyon, sepsis ve menenjit olarak sıralanabilir (21,27). Yenidoğanlarda sık kullanılan UVK'ler portal ven trombozu riskini arttırmaktayken renal ven trombozu, yenidoğanlarda kateterle ilişkili olmayan en sık görülen venöz trombozdur. İnsidansı tüm venöz trombozların %10'u kadardır. Renal ven trombozunun risk faktörleri ise; perinatal asfiksi, şok, polisitemi, siyanotik kalp hastalığı, maternal diyabet ve sepsistir (27,32).

2.4.2.11. Diğer akkiz risk faktörleri

Total parenteral beslenme (TPN): TPN, hastalarda beslenmenin korunması/geliştirilmesi amacıyla veya kemoterapi/radyoterapiye sekonder enteropati ya da mukoziti olan çocuklarda çok yaygın kullanılır. TPN içeriğindeki dekstroz konsantrasyonu ile monositlerin prokoagülan etkisinin aktive olabileceği ya da yüksek kalsiyum konsantrasyonunun trombüs oluşumunu aktive edebileceği düşünülmektedir. Ayrıca uzun süreli TPN uygulamalarındaki SVK kullanımları da tromboz riskini arttırmaktadır (73).

Dehidratasyon: Şiddetli ishal, tip I diabetes mellitusta karşımıza çıkan ketoasidoz, diabetes insipidusa sekonder poliüri, hastalık sırasında oral alımın aşırı azalması, yüksek ateş veya yanık yaralanmalarında aşırı duyarsız su kaybının ortaya çıktığı durumlarda dehidratasyonla karşılaşabiliriz. Kan hacminin azalıp viskozitesinin arttığı dehidratasyon durumunda tromboz görülme riski artmaktadır (33).

Diğer risk faktörleri ise anemi, immobilizasyon, major cerrahiler, kromozom anomalileri, transplantasyon ve ilaçlardır (özellikle L-asparajinaz, oral kontraseptifler, eritropoietin alfa). Bilinen risk faktörü olmadan da tromboza rastlamak mümkündür (4,27).

2.4.3. Spesifik Risk Faktörleri

Homosistein: Venöz tromboz için bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemi, homosistein metabolizmasını etkileyen genetik bozukluklardan veya folik asit eksikliği, B12 ve B6 vitamini eksikliği, böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, artan yaş ve sigara kullanımından kaynaklanabilir. Metilentetrahidrofolat redüktaz genindeki homozigot C677T mutasyonu, hafif hiperhomosisteinemiye neden olmaktadır. Sistatyonin β -sentetaz eksikliğine bağlı hiperhomosisteinemili hastaların %50'sinde 29 yaşına kadar venöz veya arteriyel tromboz gelişir (27,38).

Lipoprotein (a): Serum lipoproteini olan Lipoprotein (a), plazminojen ile yarışarak fibrinolizi düzenler. Yüksek Lipoprotein (a) seviyeleri koroner arter hastalığı ile ilişkilidir ve çocukluk çağında spontan inme ve venöz tromboz için bağımsız bir risk faktörüdür (40).

Fibrinojen: Yüksek fibrinojen düzeyi hem erkeklerde hem de kadınlarda kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir. Yüksek fibrinojen düzeylerine sahip bireyler, daha düşük seviyelere sahip bireylere göre yaklaşık 2,3 kat daha yüksek kardiyovasküler hastalık riskine sahiptir.

D-dimer: Fibrin parçalanma ürünü olan D-dimer'in yüksek seviyeleri tromboz nüksü riski ile ilişkilidir. Düşük veya normal D-dimer seviyeleri, pulmoner emboli ve akut tromboz tanısını dışlamak için yararlıdır (27).

C-Reaktif Protein (CRP): CRP, tipik bir akut faz reaktanıdır. Akut yaralanma, enfeksiyon veya diğer uyaranlara yanıt olarak, serum CRP seviyeleri birkaç kat artar. Karaciğerde üretilir, esas olarak aktive edilmiş lökositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından IL-6 üretimi ile düzenlenir. Enflamasyon plak rüptürü ve aterosklerozda önemli bir rol oynar. CRP, preklinal ateroskleroz için dolaylı bir belirteç görevi görebilir (27,43).

2.4.4. Genel Risk Faktörleri

Sigara: Sigara içenlerde koroner arter hastalığı gelişme riski iki kat artmış ve bu sebepten ölüm riski %50 oranında artmıştır. Sigara içmek hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve oral kontraseptiflerle sinerjik bir şekilde etkileşime girererek riski arttırmaktadır.

Hiperlipidemi: Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün koroner arter hastalığı ve inme riskini arttırdığı kesin bir mekanizma ile bilinmemektedir. Ancak total kolesterol ve LDL kolesterol dışındaki lipid parametrelerinin koroner arter hastalığının yararlı belirleyicileri olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesteroldeki her 1mg/dl'lik düşüşün koroner arter hastalıklarında %3-4'lük bir artışa neden olduğu gösterilmiştir.

Hipertansiyon: Diyastolik kan basıncında taban çizgisinden 7 mmHg'lık artışın koroner arter hastalığı riskinde %27 artış ve inmede %42 artış ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir.

Hamilelik: Antitrombin eksikliği olan kadınların %60' ında ve protein C veya protein S eksikliği olan kadınların %20'sinde gebelik döneminde venöz tromboz gelişmektedir.

Diyabet: Diyabet hastalarında aterosklerotik komplikasyonlar, morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Diyabetli bireylerin %69' unda koroner arter hastalığı ölüm nedenidir.

Obezite: Yaşamın erken dönemlerindeki obezite, daha sonraki kardiyovasküler hastalıkların güçlü bir belirleyicisidir. Gözlemsel çalışmalar, obez bireyler arasında koroner arter hastalığı mortalitesi ve morbidite riskinin arttığını göstermiştir.

Fiziksel Hareketsizlik: Koroner arter hastalığı riskini arttıran hiperkolesterolemiden sonra ikinci sırada fiziksel hareketsizlik yer almaktadır (22,27,54).

Tüm bu risk faktörleri tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Çocuklukta sıklıkla görülen kalıtsal ve edinsel risk faktörleri (27,32)

Kalıtsal Risk Faktörleri	Edinsel Risk Faktörleri
Faktör V Leiden Mutasyonu	Santral venöz kateterler
Protrombin Gen G20210A Mutasyonu	Sistemik enfeksiyon
Antitrombin eksikliği	Kanser
Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Mutasyonu	Konjenital Kalp Hastalığı
Protein C eksikliği	Nefrotik sendrom
Protein S eksikliği	Antifosfolipid Antikor Sendromu (AFAS)
Diğer Herediter Risk Faktörleri: - Disfibrinojenemiler - Heparin kofaktör II eksikliği - Displazminojenemiler - Doku plazminojen aktivatör (tPA) eksikliği - Plazminojen aktivatör inhibitör-I (PAI-1) eksikliği	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
	Romatizmal hastalıklar
	Travma
	Diğer akkiz risk faktörleri: - Total parenteral nutrisyon (TPN) - Dehidratasyon, Anemi - İmmobilizasyon - Major cerrahi - Transplantasyon - İlaçlar (L-Asparaginaz, Oral kontraseptifler, Eritropoietin alfa)

Tablo 2: Tromboz etyolojisindeki spesifik ve genel risk faktörleri (27)

Spesifik Risk Faktörleri	Genel Risk Faktörleri
- Hiperhomosisteinemi - Lipoprotein (a) yüksekliği - Fibrinojen yüksekliği - D-dimer yüksekliği - CRP yüksekliği	- Sigara - Hiperlipidemi - Hipertansiyon - Hamilelik - Diyabet - Obezite - Fiziksel hareketsizlik

2.5. KLİNİK BULGULAR

2.5.1. Venöz Trombozlar

2.5.1.1 Yüzeyel/derin ven trombozları

DVT, yenidoğanların %80'inde ve çocukların %60'ında üst venöz sistemde görülür. Üst ekstremitelerdeki bu yüksek oranın büyük ölçüde SVK'lerin açılma yerleri olarak üst ekstremit venlerinin tercih edilmesi nedeniyle olduğu söylenebilir. Kateterle ilişkili olmayan DVT herhangi bir yerde ortaya çıkabilir, ancak alt ekstremiteler semptomatik DVT'nin en sık görülen bölgesidir. Aksiller ven trombozu nadirdir ancak ergenlerde spor aktivitesi ile ilgili ve intratorasik kitle veya konjenital torasik çıkış tıkanıklığı ile ilişkili olarak görüldüğü bildirilmiştir (32,74,75). Juguler ven trombozu ise inflamasyon, lokal sepsis ve travma ile ilişkili olarak görülür sıklıkla Lemierre Sendromunun komponenti olarak karşımıza çıkar (48).

DVT semptomları, venöz çıkışın tıkanması ve tıkanmış damar tarafından boşaltılan bölgede meydana gelen venöz hipertansiyonun sonucudur. Asemptomatik ya da non-spesifik semptomlar olabileceği gibi lokalizasyona bağlı olarak, bu semptomlar çeşitli şekillerde ortaya çıkar. Tipik olarak şişlik, ağrı ve bazen etkilenen ekstremitenin cildinin sıcaklığında veya renginde değişmeye neden olur. SVK ilişkili trombozlarda ilaçların infüzyonu veya kan örneklerinin alınmasında zorlukla sonuçlanan kateter fonksiyonundaki bozukluklar tromboz semptomudur. Yenidoğanlarda ve bebeklerde ise bazen tek tromboz belirtisi trombositopenidir (76).

Yüzeyel ven trombozları ile ilgili daha az sayıda çalışma mevcuttur. Çünkü klinik olarak kolayca teşhis edilebilen ve küçük, kendi kendini sınırlayan bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Yüzeyel ven sisteminin en sık yer aldığı bölge, çoğunlukla varisli damarlarla ilişkili olarak alt ekstremiteler, özellikle de safen venlerdir. Alt ekstremitte yüzeyel ven trombozları DVT ile aynı risk faktörlerini paylaşır; derin damarlara yayılabilir ve pulmoner emboli ile komplike bir seyir izleyebilir (77).

2.5.1.2. Pulmoner emboli

PE, uzamış DVT'nin bir komplikasyonudur. Yetişkin serilerinde %30'a yaklaşan bir ölüm oranı mevcuttur. PE'nin erken tanı ve tedavisi ile mortalite oranı %8'in altına düşürülebilir (78). PE'nin klasik semptomları göğüs ağrısı, dispne, anksiyete ve siyanozken klinik oldukça değişkendir, yetişkin hastaların üçte ikisi

kadarı asemptomatiktir. Artan pulmoner rezervleri göz önüne alındığında, çocukların asemptomatik olma olasılığı daha yüksektir (79,80).

2.5.1.3. Serebral ven ve sinovenöz tromboz

Serebral ven ve sinovenöz trombozlar, fokal serebral enfarktüs olarak karşımıza çıkar ve inmenin önemli bir nedenidir. Bildirilen inme insidansı yılda 0.67/100.000 çocuktur ve inme çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır. Yenidoğanlar ve küçük bebekler, pediatrik popülasyondaki sinovenöz tromboz vakalarının %50'sini oluşturmaktadır (81). Genellikle fokal nörolojik defisit ile başvuran daha büyük çocukların ve yetişkinlerin aksine, yenidoğanlarda nöbet, uyuşukluk veya titreme gibi spesifik olmayan semptomlar daha sık görülür. Çocuklarda sinovenöz tromboz için risk faktörlerinin yetişkinlerden farklı olduğu gösterilmiştir. Yenidoğanlar arasında dehidratasyon ve hipoksik ensefalopati gibi perinatal komplikasyonlar çoğu sinovenöz tromboz vakasının temelini oluşturur (82). Baş ve boyun enfeksiyonları çok küçük çocuklarda sinovenöz tromboz için en büyük risk faktörü olarak görülürken, kronik hastalıklar daha büyük çocuklarda en büyük riski taşır. Sinovenöz trombozu olan çocukların yaklaşık üçte biri, genellikle FVL mutasyonuna veya AFLA varlığına bağlı olarak altta yatan bir protrombotik bozukluğa sahiptir. Sinovenöz trombozu olan 143 çocuğun takip edildiği bir çalışmada, %38'inde kalıcı nörolojik defisit varken ve %8'i ölümlle sonuçlanmıştır. Venöz enfarktüslerin başlangıcında nöbet varlığı, bu hasta grubunda olumsuz nörolojik sonuçları öngörmektedir (32,83).

2.5.1.4. Renal ven trombozu

Bebeklerde ve küçük çocuklarda renal ven trombozu genellikle diyare ve dehidrasyonun bir komplikasyonu olarak veya daha az sıklıkla siyanotik konjenital kalp hastalığı ve anjiyokardiyografi sonrasında ortaya çıkar. Genellikle kusma, siyanoz, hematüri, proteinüri, böbrek yetmezliği ve şok belirtileriyle karşımıza çıkar. Bir veya her iki böbrek büyüyebilir ve palpe edilebilir. Bu hastalarda olağan bulgular şiddetli asidoz, azotemi ve hiperozmolaritedir; tüketim koagülopatisi gelişebilir ve ölümcül seyredebilir (84).

2.5.1.5. Portal ven trombozu

Portal ven trombozu çocuklarda portal hipertansiyonun en sık görülen tek nedenidir. Bazen çoğunlukla yenidoğan döneminde meydana gelen portal damarının doğrudan travmasına ve UVK takılmasına ikincildir. Diğer malformasyonlarla ilişkili olabilir, ancak çoğu durumda nedeni bilinmemektedir (85). Portal hipertansiyonun sonucu olarak gastroözefageal varisler ve gastrointestinal kanamalar görülebilir. Splenomegali ve buna bağlı oluşan trombositopeni ve anemi sonucunda peteşi, mukozal kanamalar ve solukluk ile karşımıza çıkabilir (8).

2.5.1.6. Nadir trombozlar

Süperior vena cava trombozu: En sık sebebi malignansilerdir. Süperior vena cava (SVC) trombozlarının %60'ı malignitelerden kaynaklanmaktadır. Malign olmayan sebepler içinde; Santral venöz kateterler yada pacemaker uygulaması mevcuttur. En sık görülen belirti ve bulgular yüz, boyun veya üst ekstremitelerde şişlik, nefes darlığı, öksürük ve dilate göğüs damarlarının oluşmasıdır. Özellikle maligniteli hastalarda istirahatte dispne, öksürük ve göğüs ağrısı sık görülen semptomlarıdır (86).

Hepatik ven trombozu: Yetişkin hastalarda yaklaşık yılda 1-2 kişide görülmektedir. Abdominal ağrı, asit ve hepatomegali (budd-chiari sendromu) şeklinde karşımıza çıkar. Çoğunlukla altta yatan protrombotik risk faktörü vardır (87).

Mezenterik ven trombozu: Mezenter iskemilerinin %10'unun sebebi mezenterik ven trombozlarıdır. Sıklıkla altta yatan protrombotik risk faktörü, maligniteler, inflamatuvar ve enfeksiyöz süreçler ve siroz eşlik etmektedir. Barsak mukozasındaki iskemi sonucu hastalarda abdominal ağrı ve diyare gözlenir. Barsak duvarının tamamında iskemi geliştiği durumlarda ise nekroz ve peritonite ilerlemesi söz konusu olabilir (88).

Splenik ven trombozu: İzole olarak çok nadir görülmekle birlikte yetişkinlerde saptanan en sık sebep pankreas hastalıklarıdır. Karaciğer fonksiyonları normalken splenomegali ve varis kanaması görülmesiyle karşımıza çıkar (89).

İntrakardiyak trombüs: Pediatrik popülasyonda intrakardiyak trombüs nispeten nadirdir, ancak varlığında bir önemli morbidite ve mortalite kaynağıdır. Düşük kardiyak output sendromu, aritmiler ve pıhtılaşmaya yatkınlık yaratan durumların sonucu olarak karşımıza çıkabilir. Spesifik semptomlar görülmez, çoğunlukla görüntüleme sırasında rastlantısal olarak saptanmaktadır (90).

Posttrombotik sendrom: Kateterle ilişkili geniş trombozu olan bebekler ve çocuklar, kalıcı venöz hastalık ve posttrombotik sendrom da dahil olmak üzere ciddi uzun vadeli komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır. Posttrombotik sendrom, tromboz gelişip iyileşme dönemine giren bölgede; ödem, kollateral dolaşım, endüryasyon, hiperpigmentasyon ve ülserasyonların görülebildiği klinik durumla karşımıza çıkmaktadır (32).

2.5.2. Arteriyel Trombozlar

Yenidoğanlarda ve çocuklarda arteriyel tromboembolizmin VTE'ye göre daha az sıklıkta bildirildiği düşünülmektedir; çoğunlukla kateter ilişkili olarak karşımıza çıkan arteriyel trombozların kateter ilişkili olmayanları çok daha nadirdir. Periferik arter trombozlarında en sık bulgu solukluk ve soğukluktur (91).

2.5.2.1. Serebral arter trombozu

Serebral arterlerin oklüzyonu; fokal nörolojik hasar ve nörolojik defisitlerle sonuçlanan inme şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Arteriyel iskemik inme insidansı yılda 1.72/100.000 çocuktur. Baskın klinik bulgular yenidoğanlarda nöbet, büyük çocuklarda fokal nörolojik defisit ve her ikisinde de diffüz nörolojik bulgulardır (83).

2.5.2.2. Retinal arter trombozu

Klinik olarak görme kaybı ile karşımıza çıkan retinal arter trombozu; genç hastalarda nadirdir, primer veya sekonder vaskülit ve tromboembolik bozukluklar şimdiye kadar tanımlanan ana etiyolojilerdir. Yetişkinlerde ise farklı olarak; tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi ve arteriyel hipertansiyon ile ilişkili görülmektedir (92).

2.5.2.3. Miyokard infarktüsü

Pediyatrik miyokard infarktüsü (MI) ilk olarak 50 yıl önce tanımlanmıştır. Son zamanlarda, tıptaki değişikliklerle pediatrik MI sıklığı arttırıyor gibi görünmektedir; bu değişiklikler arasında Kawasaki Hastalığı'nın ortaya çıkması, gençler arasında kokain bağımlılığının artması ve kalp nakli olanlar da dahil olmak üzere konjenital kalp hastalığı olan çocukların yaşam sürelerinin iyileşmesi yer almaktadır. Bildiğimiz kadarıyla hiçbir çalışma pediatrik MI insidansını kesin olarak belgelememiştir. Çocuklar nadiren MI tanısı alsa da, MI'nın en yaygın semptomu olan göğüs ağrısı nedeniyle pediatrik acil başvurusu oldukça sıktır (93).

2.6. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TROMBOZ TANISI

Tromboz; öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri toplandıktan sonra teşhis edilir. Bu teşhis görsel yöntemlerle doğrulanmalıdır.

2.6.1. Çocukluk Çağı Trombozlarında Laboratuvar

Laboratuvar tetkikleri, öncelikle tromboz tanısını doğrulamaya, sonrasında etyolojisini belirlemeye yönelik kullanılır (8).

2.6.1.1. Venöz trombozlarda istenmesi gereken tetkikler

- Tam kan sayımı
- Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen, D-dimer
- FVL mutasyonu
- Protrombin G20210A mutasyonu
- AT düzeyi
- Protein C, Protein S düzeyleri
- Açlık homosistein düzeyi
- Plazma lipoprotein (a) düzeyi
- AFLA (lupus antikoagulanı, antikardiyolipin antikorları)
- Plazma faktör VIII düzeyi, vWF antijen düzeyleri
- APC rezistansı
- Disfibrinojenemi

- Faktör IX, faktör XI aktivitesi (8,27,94)

2.6.1.2. Arteriyel trombozlarda istenmesi gereken tetkikler

Arteriyel tromboz varlığında venöz tromboz tetkiklerine ek olarak şunlar istenmelidir;

- Sedimentasyon, CRP
- Metabolik tarama (laktat, piruvat, karnitin, idrar organik asit ve serum aminoasit paneli)
- Antinükleer antikor
- Viral markerlar (suciceği, Epstein-Barr virus, parvovirus)
- Lipid profili
- Hemoglobin elektroforezi
- Elektrokardiyografi (8,27,94)

2.6.2. Çocukluk Çağı Trombozlarında Trombofili Taraması

Hangi tip tromboz olursa olsun; birden fazla edinsel risk faktörü varlığında dahi altta yatan kalıtsal risk faktörü olasılığı yüksektir. Bu nedenle Manco Johnson ve arkadaşları tüm pediatrik trombozlu hastaların tüm panel taranmasını önermiş ancak bir uzlaşıya varılamamıştır. Günümüzde; rutin tarama önerilmese de 40 yaşından önce idyopatik tromboz geçiren, tekrarlayan idyopatik VTE öyküsü mevcut olan, ailesinde ciddi tromboz öyküsü olan (birinci derece akrabalar arasından 2 kişi veya daha fazla sayıda kişinin VTE geçirmiş olması, yine birinci derece akrabalar arasında tekrarlayan VTE öyküsü), purpura fulminans ile başvuran çocuklar öncelikli tutularak tarama yapılması görüşü yaygındır (8,95,96).

2.6.3.Çocukluk çağı trombozlarında görüntüleme yöntemleri

Kontrast Venografi: DVT ve subklaviyen trombozlarda yararlı olan bu tetkik sık rastlanan kontrasta bağlı allerjik reaksiyonlar ve tekniğinin zor olması nedeniyle yerini ultrasonografiye (USG) bırakmıştır (97).

Dubleks Ultrasonografi: Noninvaziv, pratik, yatak başında kolaylıkla uygulanabilmesi ve tekrarlayan görüntüleme imkanı sağlaması nedeniyle en sık kullanılan yöntem haline gelmiştir. Kişi bağımlı olması en büyük dezavantajdır.

Doppler akım ile kombine şekilde dubleks USG şeklindeki kullanımı DVT tanısında altın standart konumundadır (98).

İmpedans Pletismografi: Noninvaziv olan bu yöntem bazı kliniklerde hala ilk tercihtir. Ekstremitelerdeki kan akım değişimlerini saptayan elektrotların kullanıldığı bir yöntemdir. Proksimal venlerdeki trombozlarda sensitif ve spesifiktir. Trombozun neden olduğu oklüzyon ile ven kompresyonunun ayırımını yapamaz (99).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Noninvaziv fakat maliyeti yüksek bir tetkiktir. Serebral sinovenöz trombozlarda kateter anjiografinin yerini almıştır. Pelvik ve abdominal trombozlarda da USG'den daha üstündür (100).

Ekokardiyografi: İntrakardiyak trombüs ve kateter kaynaklı trombüslerde kullanılır. Aynı USG'de olduğu gibi kişi bağımlı olması en büyük dezavantajdır (101).

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Nonspesifik ve MRG'ye göre daha kolay ulaşılabilir hızlı bir tetkik olmasına rağmen radyasyon nedeniyle ilk tercih değildir. Spesifik semptomlarla başvurmayan ve diğer acil patolojilerin ekarte edilmesi gereken hastalarda, nöbet ya da kafa içi basınç artışı bulgularıyla başvurup intrakraniyal diğer patolojilerin ekartasyonu gerektiğinde, ilk tercih olarak kullanılmaktadır (102).

2.7. ÇOCUKLUK ÇAĞI TROMBOZLARINDA TEDAVİ

Çocukluk dönemi trombozlarının tedavisinde sıklıkla klasik heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve varfarin kullanılmaktadır.

Heparin: Farmakokinetiği stabil olmayan bir tedavi seçeneğidir antitrombin seviyelerindeki değişiklikler sonucu heparin direnci görülmesi tedavi sürecini karmaşıktır.

DMAH: Farmakokinetiği daha stabil olan DMAH'ler subkutan uygulanması ve uygulama sıklığının 12 saatte bir olması nedeniyle çocuklar için tedaviye uyumsuzluk ve hayat konforu açısından kısıtlamalar barındırmaktadır.

Varfarin: Varfarin ve K vitamini antagonistleri sadece tablet formu bulunması nedeniyle kullanım zorluğu yaratmaktadır. Ayrıca çocukların yetişkinlere oranla sık antibiyotik kullanıyor olması ilaç metabolizması ve düzeylerinde dalgalanmalara neden olmakta, özellikle infant yaş grubunda güvenilir INR düzeylerini sağlanmasını zorlaştırmaktadır.

Son zamanlarda yetişkinlere kullanılmaya başlanan yeni ajanların henüz çocuk yaş grubu çalışmaları tamamlanmamıştır. Pediatrik çalışmaları tamamlanmış olan bivalirudin ve argatroban tedavilerinden argatrobanın pediatrik dozu da belirlenmiş ancak hala yeni çalışmalara ihtiyaç duyumaktadır.

Çocukluk çağı trombozları tedavisinde klasik heparin veya DMAH ile tedaviye başlanır. Tedavinin ilk günü varfarin eklenir. DMAH veya klasik heparin tedavisine en az 5 gün boyunca 24 saat arayla 2 kez INR değeri 2'nin üzerinde görülene dek devam edilir ve en az 3 ay boyunca tedavi sürdürülür (8,96).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10.02.2022 tarih ve B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/54 sayılı onay alındı (Bkz. Ek 1). Bu çalışma, SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirildi.

3.2.ÇALIŞMA TASARIMLARI VE HASTALAR

Retrospektif, tek merkezli bir çalışma yapıldı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Ocak 2018- Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran ilk kez tromboz tanısı alan, USG, BT, MR ve EKO gibi radyolojik incelemelerde tromboz saptanmış 0-18 yaş arası hastalar hastanenin hasta kayıt sisteminden incelenerek çalışmaya alındı.

Tromboz tanısı alan 202 hasta incelendi, 41 hasta görüntülenmesi olmaması nedeniyle, 13 hasta kardiyovasküler cerrahi geçirmesi nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Cerrahi gerektirmeyen konjenital kalp hastalıkları, diğer primer hastalıklara sahip olan hastalar ve yenidoğan yaş grubu da dahil olmak üzere 148 hasta çalışmaya alındı. Veriler retrospektif olarak toplandı.

3.3.KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tromboz saptanmış hastalar yaşlarına, cinsiyetlerine, saptanan trombozun anatomik bölgesine, altta yatan hastalıklarına göre gruplara ayrılarak bu hastalardan alınan genetik trombofili paneli, protein C ve S, antitrombin 3, faktör 8, homosistein, fibrinojen, d-dimer, PT, aPTT, ANA, antikardiyolipin IgM ve IgG, lupus antikoagülanı, C3, lipoprotein a, kolesterol, trigliserid, sedimentasyon, hemogram parametreleri ve hemoglobin elektroforezi gibi parametreler retrospektif olarak incelendi.

Hastaların geniş yaş aralığına sahip olması nedeniyle (0 gün-18 yaş) laboratuvar verileri değerlendirilirken Lanzkowsky Pediatrik Hematoloji Onkoloji El Kitabı'nda tablolarla sunulan yaşa göre normal aralıklar kullanıldı (27).

3.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Yates düzeltmesi ve Fisher-Exact Test ve Bonferroni düzeltmeleri kullanılmıştır. Bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında parametrik test varsayımları sağlanmadığından dolayı Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

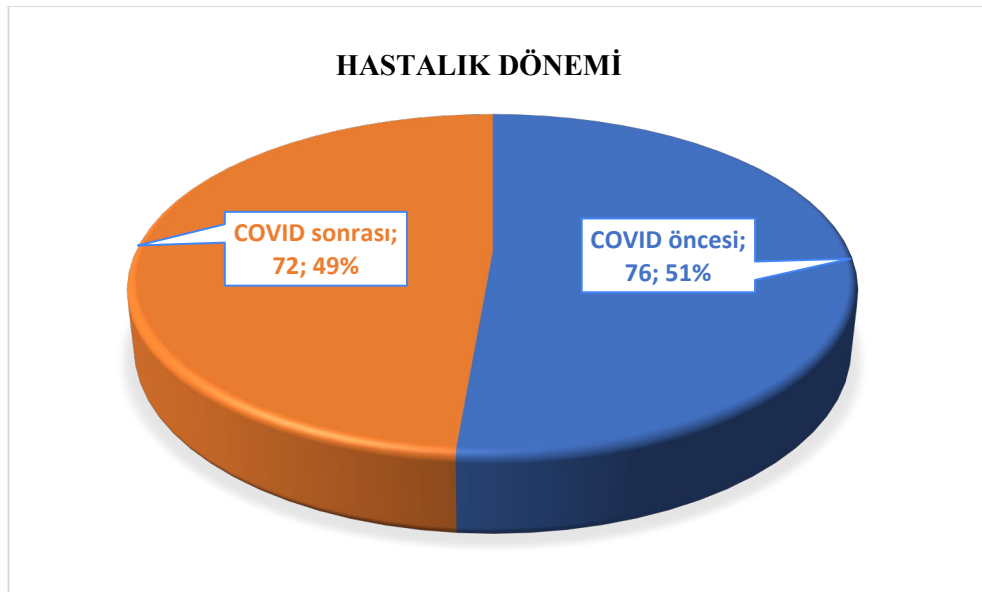
4. BULGULAR

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Ocak 2018 – Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran ve çeşitli görüntüleme yöntemleriyle tromboz saptanan 148 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 39'u yenidoğan yaş grubunda yer almaktadır ve yaş ortalamaları $10,31 \pm 5,84$ gün olarak hesaplanmıştır. Diğer 109 hastanın yaş ortalamaları ise $118,1 \pm 69,35$ aydır. 90 hastanın (%60,8) cinsiyeti erkek, 58 hastanın (%39,2) ise kızdır (Tablo 3).

Tablo 3: Demografik özellikler

Değişkenler	Ort $\pm$ SS	Medyan(IQR)
Yaş (ay) (n=109)	118,1 $\pm$ 69,35	138(55,5-180)
Yenidoğan yaş (gün) (n=39)	10,31 $\pm$ 5,84	10(6-12)
Cinsiyet (n=148)	n	%
Erkek	90	60,8
Kız	58	39,2

Hastaların 76'sı (%51) COVID öncesi, 72'si (%49) COVID sonrası dönemde başvurmuştur (Grafik 1).

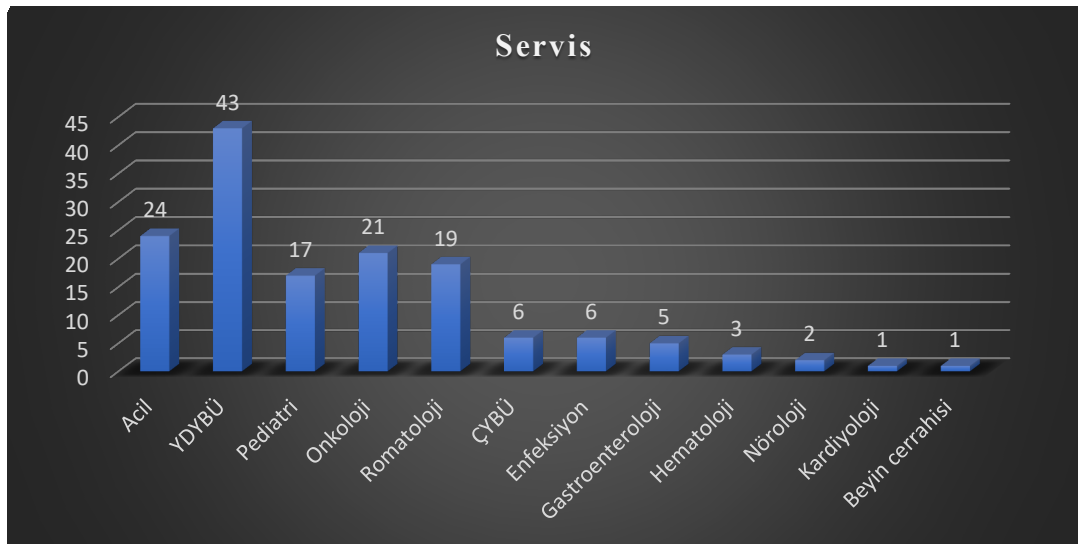


Grafik 1: Hastalık dönemi

Hastaların tromboz tanısı aldığı servisler analiz edildiğinde dağılım şu şekildedir; acil %16,2, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YDYBÜ) %29,1, pediatri %11,5, onkoloji %14,2, romatoloji %12,8, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi (ÇYBÜ) %4,1, enfeksiyon %4,1, gastroenteroloji %3,4, hematoloji %2, nöroloji %1,4, kardiyoloji %0,7, beyin cerrahisi %0,7 (Tablo 4, Grafik 2).

Tablo 4: Servis

Servis (n=148)	n	%
YDYBÜ	43	29,1
Acil	24	16,2
Onkoloji	21	14,2
Romatoloji	19	12,8
Genel Pediatri	17	11,5
ÇYBÜ	6	4,1
Enfeksiyon	6	4,1
Gastroenteroloji	5	3,4
Hematoloji	3	2,0
Nöroloji	2	1,4
Kardiyoloji	1	0,7
Beyin cerrahisi	1	0,7



Grafik 2: Servis

Tablo 5’te çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri sunulmuştur. Yapılan analizlere göre 55 hasta (%37,2) ayaktan, 93 hasta (%62,8) yatarak takip edilmektedir. Aile öyküsü olan 8 (%5,4) kateteri olan 58 (%39,2) hasta bulunmaktadır. Hastaların 121’i (%81,8) akut, 27’si (%18,2) kronik seyirlidir. 7 hastada (%4,7) hiç risk faktörü bulunmaz iken sadece edinsel risk faktörü olan 43 (%29,1), sadece kalıtsal risk faktörü olan 33 (%22,3) hem edinsel hem kalıtsal risk faktörü de olan 65 (%43,9) hasta bulunmaktadır. İzlem sonucunda düzelme olan 75 (%50,7), exitus olan 10 (%6,8) hasta bulunur iken 63 hastanın (%42,6) takibi devam etmektedir.

Tablo 5: Hasta özellikleri

Hasta özellikleri (n=148)	n	%
Takip durumu		
Yatan	93	62,8
Ayaktan	55	37,2
Aile öyküsü		
Yok	140	94,6
Var	8	5,4
Kateter		
Yok	90	60,8
Var	58	39,2
Klinik		
Akut	121	81,8
Kronik	27	18,2
Risk faktörü		
Her risk faktörü	65	43,9
Edinsel	43	29,1
Kalıtsal	33	22,3
Yok	7	4,7
İzlem		
Düzelme	75	50,7
Takip	63	42,6
Exitus	10	6,8

Tromboz yeri intrakraniyal olan 42 (%28,4), portal ven olan 30 (%20,3), alt ekstremitte olan 26 (%17,6), yüzeysel ven olan 26 (%17,6), üst ekstremitte olan 19 (%12,8), serebral arter olan 6 (%4,1), intrakardiyak olan 5 (%3,4), alt ve üst ekstremitte arteriyel trombozları olan 3 (%2), retinal arter olan 2 (%1,4), renal ven olan 1 (%0,7), pulmoner embolisi olan 1 (%0,7), diğer trombozları olan 1 (%0,7) hasta bulunmaktadır (Tablo 6).

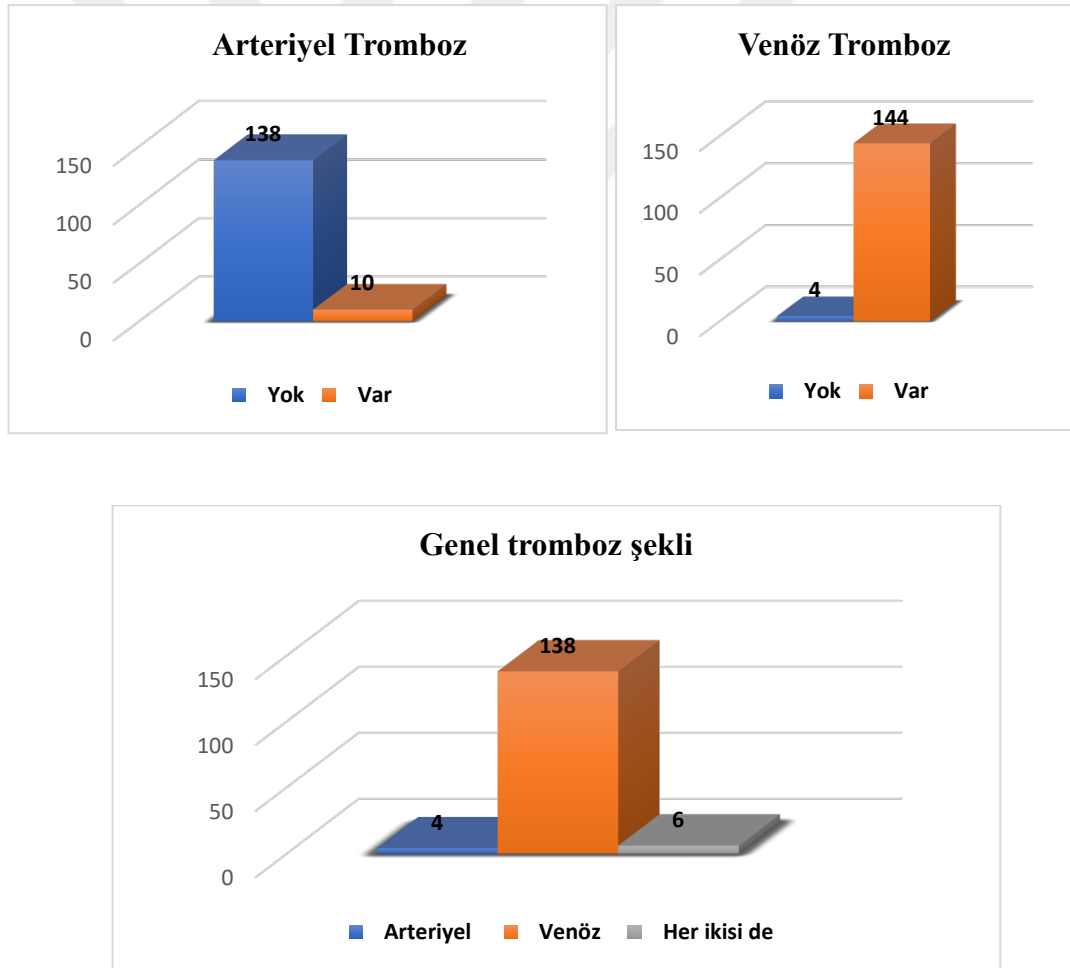
Tablo 6: Tromboz yeri

Tromboz yeri (n=148)	n	%
İntrakraniyal	42	28,4
Portal ven	30	20,3
Alt ekstremitte	26	17,6
Yüzeysel ven	26	17,6
Üst ekstremitte	19	12,8
Serebral arter	6	4,1
İntrakardiyak	5	3,4
Alt ve üst ekstremitte arteriyel trombozları	3	2
Retinal arter	2	1,4
Renal ven	1	0,7
Pulmoner emboli	1	0,7
Diğer trombozlar(arteriyo-venöz fistül trombozu)	1	0,7

Hastaların tromboz türleri incelendiğinde 10 hastada (%6,8) arteriyel, 144 hastada (%97,3) venöz tromboz olduğu gözlenmiştir. Ayrıca yalnızca arteriyel trombozu olan 4 (%2,7), yalnızca venöz trombozu olan 138 (%93,2) hasta bulunur iken 6 hastada ise (%4,1) hem arteriyel hem venöz tromboz olduğu tespit edilmiştir (Tablo 7, Grafik 3).

Tablo 7: Tromboz şekli

Tromboz yeri (n=148)	n	%
Arteriyel tromboz		
Yok	138	93,2
Var	10	6,8
Venöz tromboz		
Var	144	97,3
Yok	4	2,7
Genel tromboz şekli		
Venöz	138	93,2
Arteriyel	4	2,7
Her ikisi de	6	4,1



Grafik 3: Tromboz şekli

Radyolojik bulgular 102 hastada (%68,9) Doppler USG, 40 hastada (%27) MRG, 4 hastada (%2,7) BT ve 2 hastada (%1,4) EKO ile saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8: Radyolojik bulgu saptanma yöntemi

Radyolojik bulgu saptanma yöntemi (n=148)	n	%
Doppler USG	102	68,9
MRG	40	27
BT	4	2,7
EKO	2	1,4

Hastaların tanıları tablo 7 ile gösterilmiştir. Yapılan analizlere göre tanı dağılımları şu şekildedir; romatolojik hastalık %16,9, prematürite %15,5, malignite %13,5, nörolojik hastalık %10,1, enfeksiyon %8,8, malignite dışı hematolojik hastalık %4,7, diğer hastalıklar %4,7, renal hastalık %3,4, Down sendromu %3,4, metabolik hastalık %2,7, endokrinolojik hastalık %2,7, konjenital kalp hastalığı %2, portal hipertansiyon %2.

Tablo 9: Tanı

Tanı (n=148)	n	%
Romatolojik hastalık	25	16,9
Prematürite	23	15,5
Malignite	20	13,5
Nörolojik hastalık	15	10,1
Enfeksiyon	13	8,8
Malignite dışı hematolojik hastalık	7	4,7
Diğer hastalıklar	7	4,7
Renal hastalık	5	3,4
Down sendromu	5	3,4
Metabolik hastalık	4	2,7
Endokrinolojik hastalık	4	2,7
Konjenital kalp hastalığı	3	2
Portal hipertansiyon	3	2

Hastalarda görülen şikayetlerin dağılımı ise şu şekildedir; şişlik %36,5, kızarıklık %12,2, nöbet %11,5, ağrı %9,5, baş ağrısı %9,5, nörolojik defisit %9,5, semptomu olmayan hasta %3,8 görme kaybı %2, kanama %2, dolaşım bozukluğu %1,4, nefes darlığı %0,7, hipertansiyon %0,7, ateş %0,7, (Tablo 10).

Tablo 10: Şikâyet

Şikâyet (n=148)	n	%
Şişlik	54	36,5
Kızarıklık	18	12,2
Nöbet	17	11,5
Ağrı	14	9,5
Baş ağrısı	14	9,5
Nörolojik defisit	14	9,5
Asemptomatik	6	3,8
Görme kaybı	3	2
Kanama	3	2
Dolaşım bozukluğu	2	1,4
Nefes darlığı	1	0,7
Hipertansiyon	1	0,7
Ateş	1	0,7

Laboratuvar parametreleri normal, düşük ve yüksek olmak üzere kategoriler şeklinde tablo 9 ile gösterilmiştir. D dimer ve hemoglobin dışında tüm parametrelerin yarısından fazlası normal düzeydedir. D dimer %74 oranında yüksek, %23 oranında normal; hemoglobin ise %48 oranında düşük, %41,2 oranında normal bulunmuştur.

Tablo 11: Laboratuvar parametreleri

Değişkenler, n(%)	n	Normal	Düşük	Yüksek
Protein C (%)	120	63(52,5)	24(20)	33(27,5)
Protein S (%)	119	63(52,9)	35(29,4)	21(17,6)
L protein a (mg/dL)	93	79(84,9)	-	14(15,1)
AT III Ag (g/L)	81	53(65,4)	13(16)	15(18,5)
AT III aktivitesi (%)	30	19(63,3)	5(16,7)	6(20)
FVIII (%)	80	50(63,3)	20(25,3)	9(11,4)
FIX (%)	40	28(70)	9(22,5)	3(7,5)
FXI (%)	9	5(55,6)	2(22,2)	2(22,2)
FXII (%)	20	18(90)	1(5)	1(5)
vWF aG (%)	50	35(70)	3(6)	12(24)
D-dimer (ng/ml)	131	34(23)	-	97(74)
Homosistein(umol/L)	119	86(72,3)	17(14,3)	16(13,4)
Fibronojen (mg/dL)	108	58(53,7)	12(11,1)	38(35,2)
INR	140	115(82,1)	-	25(17,9)
PT (sn)	140	107(76,4)	-	33(23,6)
aPTT (sn)	140	122(87,1)	7(5)	11(7,9)
C3 (mg/dL)	31	26(83,9)	2(6,5)	3(9,7)
Kolesterol (mg/dL)	63	55(87,3)	-	8(12,7)
Trigliserid (mg/dL)	66	43(65,2)	-	23(34,8)
Sedim (mm/saat)	68	38(55,9)	-	30(44,1)
Wbc (/uL)	148	121(81,8)	17(11,5)	10(6,8)
Neu (/uL)	148	119(80,4)	13(8,8)	16(10,8)
Plt (/uL)	148	71(48)	43(29,1)	34(23)
Hgb (g/dL)	148	61(41,2)	71(48)	16(10,8)
Mcv (fL)	148	98(66,2)	19(12,8)	31(20,9)

Aktive protein C rezistansı olan hasta oranı %72,4 (n=42), ANA pozitif olan hasta oranı %31,3 (n=15), lupus antikoagülanı pozitif olan hasta oranı %27,3 (n=12) iken antikardiyolipin Ig M ve antikardiyolipin Ig G pozitif olan hasta bulunmamaktadır. En az bir antikoru pozitif olan hasta sayısı ise 23 (%76,7) olarak hesaplanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12: Aktive protein C rezistansı ve antikorlar

Değişkenler, n(%)	n	Yok	Var
Aktive protein C rezistansı	58	16(27,6)	42(72,4)
		Negatif	Pozitif
ANA	48	33(68,8)	15(31,3)
Lupus antikoagülanı	44	32(72,7)	12(27,3)
Antikardiyolipin Ig M	54	54(100)	0(0)
Antikardiyolipin Ig G	53	53(100)	0(0)
En az bir otoantikor	30	7(23,3)	23(76,7)

Mutasyonu olan 53 (%85,5) hasta bulunmaktadır. Protrombin G20210A heterozigot mutasyon oranı %8,1, FVL heterozigot mutasyon oranı %16,1, FVL homozigot mutasyon oranı %3,2, MTHFR A1298C heterozigot mutasyon oranı %32,3, MTHFR A1298C homozigot mutasyon oranı %8,1, MTHFR C677T heterozigot mutasyon oranı %54,8, MTHFR C677T homozigot mutasyon oranı %9,7 olarak hesaplanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13: Mutasyonlar

Değişkenler (n=62)	n	%
Genetik mutasyon		
Yok	9	14,5
Var	53	85,5
Protrombin G20210A mutasyonu		
Yok	57	91,9
Heterozigot	5	8,1
FVL mutasyonu		
Yok	50	80,6
Heterozigot	10	16,1
Homozigot	2	3,2
MTHFR A1298C mutasyonu		
Yok	37	59,7
Heterozigot	20	32,3
Homozigot	5	8,1
MTHFR C677T mutasyonu		
Yok	22	35,5
Heterozigot	34	54,8
Homozigot	6	9,7

Tablo 14’de arteriyel ve venöz trombozu olan hastaların altta yatan hastalıkları ayrı ayrı sunulmuştur. Arteriyel trombozu olan 10 hastanın 4’ünün tanısı romatolojik hastalıktır. Bunun dışında 1’er hastada malignite, konjenital kalp hastalığı, enfeksiyon, Down sendromu ve nörolojik hastalık tanıları bulunmaktadır. Arteriyel trombozu olan 1 hastada enfeksiyon ve konjenital kalp hastalığı birlikte bulunmaktadır. Venöz trombozu olan 144 hastada ise en çok görülen tanılar sırası ile prematürite (%16), romatolojik hastalık (%15,3), malignite (%13,9), nörolojik hastalık (%10,4), enfeksiyon (%8,3) şeklindedir.

Tablo 14: Altta yatan hastalıklara göre tromboz yeri

Tanı, n(%)	Arteriyel trombozu olan hastalar (n=10)	Venöz trombozu olan hastalar (n=144)
Malignite	1(10)	20(13,9)
Enfeksiyon	1(10)	12(8,3)
Konjenital kalp hastalığı	1(10)	2(1,4)
Romatolojik hastalık	4(40)	22(15,3)
Renal hastalık	0(0)	5(3,5)
Metabolik hastalık	0(0)	4(2,8)
Prematürite	0(0)	23(16)
Down sendromu	1(10)	5(3,5)
Endokrinolojik hastalık	0(0)	4(2,8)
Nörolojik hastalık	1(10)	15(10,4)
Malignite dışı hematolojik hastalık	0(0)	7(4,9)
Portal hipertansiyon	0(0)	3(2,1)
Diğer hastalıklar	0(0)	7(4,9)

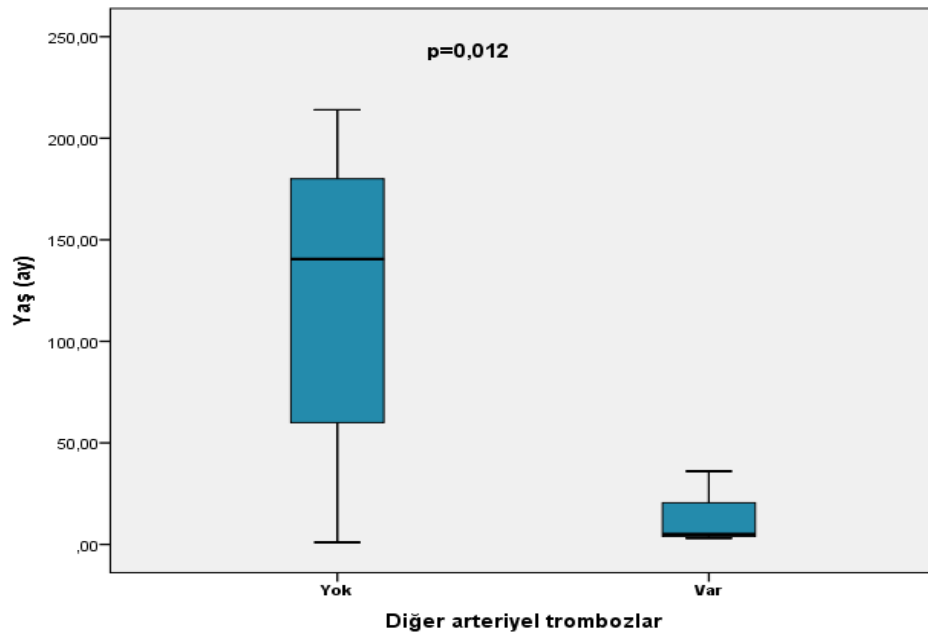
Hastalardaki tromboz yerine göre yaş dağılımları incelendiğinde diğer arteriyel trombozu olmayan 106 hastanın ortalama yaş değeri 140,5(60-180) ay iken diğer arteriyel trombozu olan 3 hastanın ortalama yaş değerinin 5(3-36) ay olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,012$) (Grafik 4). Ayrıca diğer trombozu olmayan 108 hastanın ortalama yaş değeri 137(55,5-179) ay iken diğer trombozu olan 1 hastanın 213 aylık olduğu ve bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı

olduğu tespit edilmiştir ($p=0,037$). Diğer tromboz yerlerinde tromboz varlığı ile yaş arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Tromboz yerine göre yaş dağılımları

Tromboz yeri (n=148)	n1/n2	Yaş (ay), Medyan(IQR)		p
		Tromboz yok	Tromboz var	
Üst ekstremité	93/16	131(48-178)	146,5(129-182)	0,277
Alt ekstremité	83/26	138(57-180)	134(26-180)	0,683
Portal ven	102/7	140,5(56-180)	109(6-152)	0,228
İntrakraniyal	77/32	145(56-178)	137(52,5-181)	0,842
İntrakardiyak	108/1	137(55,5-180)	163	0,697
Yüzeyel ven	85/24	138(48-182)	146(93-175,5)	0,476
Renal ven	108/1	139(56,5-180)	8	0,239
Pulmoner emboli	108/1	137(55,5-179)	187	0,294
Serebral arter	103/6	143(60-182)	26(16-140)	0,051
Retinal arter	107/2	136(55-180)	168,5(155-182)	0,359
Alt ve üst ekstremité arteriyel trombozları	106/3	140,5(60-180)	5(3-36)	0,012
Diğer trombozlar	108/1	137(55,5-179)	213	0,037

Mann Whitney U test



Grafik 4: Alt ve üst ekstremité arteriyel tromboz varlığına göre yaş dağılımı

Hastalardaki kateter varlığı ile tromboz yeri ve yaş ilişkisi analiz edilmiş ve analiz sonuçları tablo 14 ile gösterilmiştir. Yapılan analizlere göre kateteri olan 58 hastanın 25'inde (%43,1) kateteri olmayan 90 hastanın ise 5'inde (%5,5) portal ven trombozu olmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Kateteri olan 58 hastanın 1'inde (%1,7) kateteri olmayan 90 hastanın ise 41'inde (%45,5) intrakraniyal tromboz olmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Kateteri olan 58 hastanın 2'sinde (%3,4) kateteri olmayan 90 hastanın ise 24'ünde (%26,6) yüzeysel ven trombozu olmuştur ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Kateteri olan hastalarda portal ven trombozları kateteri olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla görülür iken yüzeysel ven trombozları ve intrakraniyal trombozlar ise kateteri olmayan hastalarda olan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Diğer tromboz yerleri ile kateter varlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Ortanca yaş değeri ise kateteri olmayan hastalarda 154(84-183) ay, olan hastalarda 117(24-163) ay olarak hesaplanmıştır. Kateteri olan hastaların yaşları olmayan hastaların yaşlarından anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,005$) (Tablo 16).

Tablo 16: Kateter varlığına göre göre tromboz yeri ve yaş dağılımı

Tromboz yeri	Kateter, n(%)		
	Yok (n=90)	Var (n=58)	p
Üst ekstremité	7(7,8)	12(20,6)	0,464
Alt ekstremité	10(11,1)	16(27,6)	0,437
Portal ven	5(5,5)	25(43,1)	<0,001
İntrakraniyal	41(45,5)	1(1,7)	<0,001
İntrakardiyak	0	5(8,6)	0,060
Yüzeysel ven	24(26,6)	2(3,4)	0,001
Renal ven	1(1,1)	0	0,473
Pulmoner emboli	1(1,1)	0	0,473
Serebral arter	5(5,5)	1(1,7)	0,101
Retinal arter	2(2,2)	0	0,222
Diğer arteriyel trombozlar	1(1,1)	2(3,4)	0,999
Diğer trombozlar	0	1(1,7)	0,999
Yaş (ay), Medyan(IQR)	154(84-183)	117(24-163)	0,005

Pearson Ki-kare, Fisher's Exact test, Yates düzeltmesi, Mann Whitney U test.

En az bir oto antikoru pozitif olan 23 ve tüm antikorlarına bakılmış olup da tamamı negatif olan 7 hasta bulunmaktadır. Bu hastaların tromboz yerleri ile karşılaştırmalı analizleri yapılmış ve sonuçlar tablo 15 ile gösterilmiştir. Tromboz yeri ile en az bir oto antikor pozitifliği arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17: Oto antikor pozitifliğine göre tromboz yeri

Tromboz yeri	En az bir oto antikor, n(%)		p
	Negatif (n=7)	Pozitif (n=23)	
Üst ekstremité	0	2(8,7)	0,999
Alt ekstremité	1(14,3)	6(26,1)	0,892
Portal ven	0	0	-
İntrakraniyal	2(28,6)	9(39,1)	0,999
İntrakardiyak	1(14,3)	0	0,233
Yüzeyel ven	1(14,3)	5(21,7)	0,999
Renal ven	0	0	-
Pulmoner emboli	0	0	-
Serebral arter	1(14,3)	3(13)	0,999
Retinal arter	1(14,3)	1(4,3)	0,418
Diğer arteriyel trombozlar	1(14,3)	1(4,3)	0,418
Diğer trombozlar	0	0	-

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

Aile öyküsü olan 8, olmayan 140 hasta da yine tromboz yeri ile karşılaştırmalı analiz edilmiş ve sonuçlar tablo 16 ile gösterilmiştir. Aile öyküsü varlığı ile tromboz yeri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18: Aile öyküsü varlığına göre tromboz yeri

Tromboz yeri	Aile öyküsü, n(%)		p
	Yok (n=140)	Var (n=8)	
Üst ekstremité	18(12,9)	1(12,5)	0,999
Alt ekstremité	23(16,4)	3(37,5)	0,296
Portal ven	30(21,4)	0	0,310
İntrakraniyal	39(27,9)	3(37,5)	0,853
İntrakardiyak	4(2,9)	1(12,5)	0,246
Yüzeyel ven	25(17,9)	1(12,5)	0,999
Renal ven	1(0,7)	0	0,999
Pulmoner emboli	1(0,7)	0	0,999
Serebral arter	6(4,3)	0	0,999
Retinal arter	2(1,4)	0	0,999
Diğer arteriyel trombozlar	3(2,1)	0	0,999
Diğer trombozlar	1(0,7)	0	0,999

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

FVL mutasyonu ve MTHFRC677T heterozigot veya homozigot mutasyonu birlikte pozitif olan 14 hasta bulunmaktadır. Bu hastalar tromboz yerine göre analiz edildiğinde tromboz yeri ile FVL mutasyonu ve MTHFRC677T heterozigot veya homozigot mutasyonu birlikte pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19: FVL ve MTHFRC677T heterozigot/homozigot mutasyonu birlikteliği ve tromboz yerine göre analizi

Tromboz yeri	FVL ve MTHFRC677T, n(%)		p
	Negatif (n=48)	Pozitif (n=14)	
Üst ekstremité	3(6,2)	2(14,3)	0,314
Alt ekstremité	8(16,7)	2(14,3)	0,999
Portal ven	8(16,7)	2(14,3)	0,999
İntrakraniyal	18(37,5)	4(28,6)	0,767
İntrakardiyak	2(4,2)	0	0,999
Yüzeyel ven	8(16,7)	2(14,3)	0,999
Renal ven	1(2,1)	0	0,999
Pulmoner emboli	1(2,1)	0	0,999
Serebral arter	2(4,2)	1(7,1)	0,543
Retinal arter	1(2,1)	1(7,1)	0,403
Diğer arteriyel trombozlar	0	1(7,1)	0,226
Diğer trombozlar	0	0	-

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

APC rezistansı olan 22 hastanın %90,9'unda FVL mutasyonu yok, %9,1'inde heterozigot FVL mutasyonu vardır. Homozigot FVL mutasyonu yalnızca 1 kişide bulunmaktadır ve bu kişide APC rezistansı yoktur. APC rezistansı olmayan diğer 6 hastanın 4'ünde (%57,1) FVL mutasyonu yok iken 2'sinde (%28,6) heterozigot FVL mutasyonu bulunmaktadır. APC rezistansı ile FVL mutasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,075) (Tablo 20).

Tablo 20: APC rezistansı ile FVL mutasyonu ilişkisi

FVL mutasyonu	APC rezistansı, n(%)		p
	Yok (n=7)	Var (n=22)	
Yok	4(57,1)	20(90,9)	0,075
Heterozigot	2(28,6)	2(9,1)	
Homozigot	1(14,3)	0(0)	

Pearson Ki-kare, Fisher's Exact test.

MTHFRC677T mutasyonu ve MTHFR A1298C heterozigot veya homozigot mutasyonu birlikte pozitif olan 46 hastanın 30'unda homosistein değeri normal bulunmuştur. Bu hastaların 9'unda (%19,6) homosistein yüksek, 7'sinde ise (%15,2)

düşüktür. MTHFRC677T mutasyonu ve MTHFR A1298C heterozigot veya homozigot mutasyonu birlikte pozitif olmayan 10 hastanın ise tamamının homosistein değeri normaldir. MTHFRC677T mutasyonu ve MTHFR A1298C heterozigot veya homozigot mutasyonu birlikteliği ile homosistein düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p=0,132$) (Tablo 21).

Tablo 21: MTHFRC677T ve MTHFR A1298C heterozigot/homozigot mutasyonu birlikteliği ile homosistein düzeyi ilişkisi

MTHFR C677T ve MTHFR A1298C, n(%)			
Homosistein	Yok (n=10)	Var (n=46)	p
Normal	10(100)	30(65,2)	0,132
Yüksek	0	9(19,6)	
Düşük	0	7(15,2)	

Pearson Ki-kare, Fisher's Exact test.

Ayaktan takip edilen hastaların %43,6'sının yatan hastaların %83,9'unun tanısı Doppler USG ile, ayaktan takip edilen hastaların %52,7'sinin yatan hastaların %11,8'inin tanısı MRG ile, ayaktan takip edilen hastaların %2,2'sinin yatan hastaların %3,6'sının tanısı BT ile saptanmıştır. Radyolojik bulgu saptanma yöntemi olarak EKO yalnızca 2 hastada kullanılmıştır ve bu 2 hasta yatan hasta grubunda yer almaktadır. Radyolojik bulgu saptanma yöntemi ile hasta takip durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ve farkın hangi gruplardan kaynaklandığını tespit etmek için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Yapılan analizlere göre yatan hastalarda ayaktan takip edilen hastalara göre Doppler USG, ayaktan takip edilen hastalarda ise yatan hastalara göre MRG daha çok kullanılmıştır ($p<0,001$) (Tablo 22).

Tablo 22: Hasta takip durumuna göre radyolojik bulgu saptanma yöntemi

Hasta takip durumu, n(%)			
Radyolojik bulgu saptanma yöntemi	Ayaktan (n=55)	Yatan (n=93)	p
Doppler USG	24(43,6)a	78(83,9)b	<0,001
MRG	29(52,7)a	11(11,8)b	
BT	2(3,6)a	2(2,2)a	
EKO	0a	2(2,2)a	

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

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Tablo 23-25 arasında yenidoğan hasta grubu ile ilgili özellikler yer almaktadır. Yenidoğan hastaların yaş ortalamaları $10,31 \pm 5,84$ gün, ortalanca yaşları 10(6-12) gün olarak hesaplanmıştır. Tromboz yeri 23 hastada (%59) portal ven, 10 hastada (%25,6) intrakraniyal, 4 hastada (%10,3) intrakardiyak, 3 hastada (%7,7) üst ekstremité, 2 hastada (%5,1) yüzeysel ven olarak belirlenmiştir. 11 hastada (%28,2) kateter yok iken 28 hastada (%71,8) vardır. Radyolojik bulgular 29 hastada (%74,4) Doppler USG, 8 hastada (%20,5) MRG, 1 hastada (%2,6) BT ve 1 hastada (%2,6) EKO ile saptanmıştır (Tablo 23).

Tablo 23: Yenidoğan grubundaki hastaların özellikleri

Yenidoğan grubundaki hastalar (n=39)	Ort±SS	Medyan(IQR)
Yaş (gün)	10,3±5,84	10(6-12)
Tromboz yeri	n	%
Portal ven	23	59
İntrakraniyal	10	25,6
İntrakardiyak	4	10,3
Üst ekstremité	3	7,7
Yüzeysel ven	2	5,1
Alt ekstremité	0	0
Renal ven	0	0
Pulmoner emboli	0	0
Serebral arter	0	0
Retinal arter	0	0
Diğer arteriyel trombozlar	0	0
Diğer trombozlar	0	0
Kateter		
Var	28	71,8
Yok	11	28,2
Radyolojik bulgu saptanma yöntemi		
Doppler USG	29	74,4
MRG	8	20,5
BT	1	2,6
EKO	1	2,6

Yenidoğan hasta grubunun tanıları ile sıklık sırasına göre şu şekildedir; prematürite (n=21), nörolojik hastalık (n=4), diğer hastalıklar (n=3), enfeksiyon (n=1), konjenital kalp hastalığı (n=1), renal hastalık (n=1), metabolik hastalık (n=1), malignite dışı hematolojik hastalık (n=1) (Tablo 24).

Tablo 24: Yenidoğan grubundaki hastaların tanıları

Yenidoğan grubu-Tanı (n=39)	n	%
Prematürite	21	53,8
Nörolojik hastalık	4	10,3
Diğer hastalıklar	3	7,7
Enfeksiyon	1	2,6
Konjenital kalp hastalığı	1	2,6
Renal hastalık	1	2,6
Metabolik hastalık	1	2,6
Malignite dışı hematolojik hastalık	1	2,6
Portal hipertansiyon	0	0
Malignite	0	0
Romatolojik hastalık	0	0
Down sendromu	0	0
Endokrinolojik hastalık	0	0

Portal ven trombozu olan 23 yenidoğan hastanın tamamında kateter bulunmakta iken portal ven trombozu olmayan 16 yenidoğan hastanın 5'inde (%31,2) kateter var, 11'inde (%68,8) yoktur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 25).

Tablo 25: Yenidoğan grubundaki hastalarda portal ven trombozu ile kateter ilişkisi

Yenidoğan grubundaki hastalar	Portal ven trombozu, n(%)		p
	Yok (n=16)	Var (n=23)	
Kateter			
Yok	11(68,8)	0	<0,001
Var	5(31,2)	23(100)	

Pearson Ki kare, Yates düzeltmesi.

5.TARTIŞMA

Tromboz; kan damarlarında, ister venöz ister arteriyel olsun, doğal kan akışını sınırlayan ve klinik sekel ile sonuçlanan bir kan pıhtısı (kısmi veya tam tıkanıklık) oluşumudur. Tromboz çocukluk çağında erişkinlere oranla daha nadir görülmekle birlikte görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasıyla düşünüldüğü kadar nadir olmadığı anlaşılmıştır. Ağır hasta çocuklarda görülen trombotik olaylar ve pediatrik yoğun bakım ünitesinde tromboz görülme sıklığı giderek artmaktadır. Diğer taraftan major primer hastalıklara sahip hastaların yaşam süresinin uzaması tromboz tanısı alan hastaların sıklığında ciddi bir artışa neden olmuştur. Yarattığı morbidite ve mortalite ile önemli bir sekonder komplikasyon olan tromboz, daha fazla tanınmaya başlamıştır (4).

Çalışmamızda hastanemize Ocak 2018 – Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran hastalardan tromboz tanısı alan 148 hasta değerlendirildi. Kanada’da Andrew ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada VTE insidansını 0.07/10.000 çocuk ve 5.3/10.000 hastaneye yatış olarak belirlemiştir (17). Ülkemizde Özbek ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada pediatrik tromboz insidansı; 88.6/10.000 hastaneye yatış oranında saptanmıştır (23). Çalışmamızda tüm hastane başvuruları üzerinden değerlendirme yapılmış olup pediatrik tromboz insidansı 1.43/10.000 hastane başvurusu olarak saptanmış olup dünya literatürü ile uyumludur.

Tromboz hastalarında yaş dağılımına bakıldığında; Özbek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması 58.8 ay, Ören ve arkadaşlarının çalışmasında ise 84 ay saptanmıştır (4,23). Çalışmamızda yenidoğan dışındaki 109 hastanın yaş ortalaması ise 118 aydır. Özbek ve arkadaşlarının çalışmasındaki hasta grubunun %43’ünü, çoğunluğu 2 yaş altında olan konjenital kalp hastalığı mevcut hastaların oluşturması yaş ortalamasını düşürmüştür. Ören ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yenidoğan yaş grubunun oranı %4 , Özbek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %10.7 olarak saptanmıştır (4,23). Çalışmamızda hastalarımızın 39’u yenidoğan yaş grubunda olup yenidoğan trombozu %26,3 ile yüksek bir orana sahiptir. Çalışmamızda yenidoğan yaş grubunda saptanan yüksek tromboz oranı sebebinin, büyük ve çok yataklı 3.düzyen yenidoğan yoğun bakım kliniğine sahip olmamız ve rutin USG taraması yapılması olduğunu düşünmekteyiz. Güneş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkek cinsiyeti

%55, kız cinsiyeti %45 saptanmıştır (22). Çalışmamızda ise 90 hastanın (%60,8) cinsiyeti erkek, 58 hastanın (%39,2) ise kız olup cinsiyete göre farklılık göstermemiş literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Hastaların 76'sı (%51) COVID öncesi, 72'si (%49) COVID sonrası dönemde başvurmuş olup anlamlı fark yok gibi görünse de COVID sonrası dönemde toplam hastane başvuru sayısı azalmış olup tromboz insidansı COVID öncesinde 0.89/10.000 hastane başvurusuyken COVID sonrası dönemde 1.29/10.000 hastane başvurusu olarak saptanmış olup tromboz insidansı 1.4 kat artmıştır. Ancak hastanemizde bilinen COVID enfeksiyonu nedeniyle takip edilen hiç bir hastada tromboza rastlanmamıştır. COVID hastalarında D-dimer takibi ve rutin profilaktik DMAH başlanmasıyla tromboz oluşumunun önlediği düşünülmektedir.

Özbek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 69 (% 56.5) çocukta venöz tromboz, 38'inde (% 31.2) arteriyel tromboz, 15'inde (% 12.3) ise hem venöz hem arteriyel tromboz vardı (23). Çalışmamızda ise venöz tromboz 138 (%93,2) , arteriyel tromboz 4 (%2,7) , her ikisinin de görüldüğü 6 (%4,1) hasta vardır.

Trombozların görülme yerlerine göre incelendiğinde; Ören ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %32'lik oranla en sık intrakraniyal trombozlar, %24'lük oranla 2.sırada alt ekstremitte derin ven trombozları, %10,3'lük oranla 3.sırada portal ven trombozları bulunmaktadır (4). Nonkoviç ve arkadaşlarının Sırp çocuklarda yaptığı bir çalışmada ise %32,5'lik oranla ilk sırada alt ekstremitte derin ven trombozları, 2.sırada %20'lik oranla intrakraniyal trombozlar görülmüştür (31). Çalışmamızda ise intrakraniyal trombozlar %28,4'lük oranla en sık, portal ven trombozları %20,3'lük oranla 2.sırada, alt ekstremitte derin ven trombozları %17,6'luk oranla 3.sırada yer almaktadır. Bulgularımız ülkemiz literatürü ile uyumlu olup, portal ven trombozlarının 2.sırada görülmesinin sebebinin yenidoğan yaş grubundaki hasta sayımızın fazlalığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Özbek ve arkadaşlarının 122 hasta ile yaptığı çalışmada en sık semptomun karın çevresinde ani artış (8 hasta) olduğu görülmüştür. İkinci sırada ekstremitelerde ödem ve renk değişikliği (6 hasta), üçüncü sırada ise nörolojik defisit (4 hasta) vardır. Hastaların 23'ü (%18,9) asemptomatikti (23). Çalışmamızda başvuru şikayetleri arasında şişlik (%36,5) ve kızarıklık (%12,2) en sık görülen semptomlardır, nöbet gözlenen hastalar (%11,5) ise üçüncü sıradadır. Hastaların %3,8'i ise asemptomatiktir.

Çalışmamızda kardiyovasküler cerrahi geçiren hasta grupları dahil edilmediğinden hastalarda karın çevresinde artış şikayetine rastlanmamıştır, diğer şikayetler ise literatürle uyumludur.

Ören ve arkadaşlarının çalışmasında; tromboz tanısında en sık kullanılan görüntüleme yönteminin doppler USG olduğu gösterilmiştir (4). Çalışmamızda da en sık kullanılan tanı yöntemi doppler USG'dir. Bu durum ucuz, kolay bir tetkik olması ve taşınabilir cihazlarla hasta başında kolay değerlendirme sağlaması nedeniyle ilk tercih tetkikler arasında yer alması ile ilişkilendirilebilir.

Pediyatrik trombozlar çok faktörlüdür, çok sayıda kalıtsal ve edinsel risk faktörü tanımlanmıştır. Güneş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; %75 oranında edinsel risk faktörü, %40 oranında ise kalıtsal risk faktörü saptanmıştır (22). Ören ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da; edinsel risk faktörü oranı %86, kalıtsal risk faktörlerinin oranı %30 saptanmıştır (4). Çalışmamızda ise hastaların %72,9'unda edinsel risk faktörü, %66'sında kalıtsal risk faktörü saptanırken %4,7'sinde ise herhangi bir risk faktörü bulunamamıştır. Edinsel risk faktörü oranı literatürle uyumlu olup kalıtsal risk faktörü oranındaki artışın zaman içinde genetik tetkiklere ulaşımın kolaylaşmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Edinsel risk faktörleri açısından hastalar değerlendirildiğinde; Andrew ve arkadaşlarının Kanada'da yaptığı bir çalışmada %22,6 oranıyla ilk sırada maligniteler, daha sonra %14,6 oranıyla travma ve konjenital kalp hastalıkları görülmüştür (17). Nonkoviç ve arkadaşlarının çalışmasında %13,9 oranıyla enfeksiyonlar, %7,8 oranıyla romatolojik hastalıklar, %4,7 ile maligniteler izlenmiştir (31). Özbek ve arkadaşlarının çalışmasında %43,4 oranında konjenital kalp hastalıkları, %37 oranında enfeksiyon, %32 oranında santral venöz kateter saptanmıştır (23). Güneş ve arkadaşlarının çalışmasında %58 oranında enfeksiyonlar, %11 oranında kateter saptanmıştır (22). Andrew ve arkadaşlarının çalışmasında ise trombozların %32,8'inin santral venöz kateter ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda ise; tüm trombozların %39,2'sinin kateter ile ilişkili olduğu görüldü. Hastalarımızda %16,9 oranında romatolojik hastalık, %15,5 oranında prematürite, %13,5 oranında malignite mevcuttu. Cerrahi geçiren konjenital kalp hastalarını çalışmaya dahil etmediğimiz için konjenital kalp hastalığı oranımız %2 olarak düşük bir oranda görüldü. Enfeksiyonu mevcut hastalar ise %8,8'lik oranla literatüre göre düşük saptanmıştır. Çeşitli merkezler arasında

edinsel risk faktörlerinin sıklıkları ve sıralamalarının farklılık gösterdiği görülmektedir. Bu farklılığın; sahip olunan yan dal klinikleri ve bu kliniklerin büyüklüklerine göre o merkezde takip edilen hastaların çeşitlilik göstermesiyle ilişkili olduğu düşünülebilir. Merkezimizde büyük bir romatoloji, hematoloji onkoloji ve yenidoğan kliniği olması nedeniyle, romatolojik nedenlerle takipli hastalar ve prematüre hastalarda tromboz saptanma oranının üst sıralarda saptandığını düşünmekteyiz. Sepsis tromboz gelişimi için önemli bir risk faktörüken, merkezimizde enfeksiyona bağlı tromboz görülme oranının düşük saptanmış olması; enfeksiyonları erken ve iyi tedavi ettiğimizi, bunun sonucunda sepsise ilerleyişin ve tromboz gelişiminin daha az görüldüğünü düşündürmektedir.

Kliniğimizde kateter ilişkili tromboz oranı literatürle uyumlu bulunmuştur. Massicotte ve arkadaşlarının çalışmasında kateter ilişkili trombozların hasta yaşı küçüldükçe arttığı gösterilmiştir. Kateter ilişkili trombozların sıklıkla üst ekstremitelerde venöz sistemde görüldüğü saptanmıştır (103). Çalışmamızda da kateter ilişkili trombozu olan hastaların yaş ortalaması daha düşük bulunmuş olup literatürle uyumludur. Ancak kateter ilişkili trombozlar en sık portal vende, ikinci sırada ise alt ekstremitelerde venöz sistemde görülmüştür. Bu durum kateter takılırken sıklıkla femoral ve umbilikal venöz yolun tercih ediliyor olması ve yenidoğan yoğunbakım prematüre hastalarında rutin batın USG'si çekilmesi ile açıklanabilir.

Çocukluk çağı maligniteleri arasında tromboz görülme sıklığına bakıldığında; Ahale ve arkadaşlarının çalışmasında trombozlar en sık ALL , sonrasında sarkom ve lenfoma hastalarında görülmekteyken, en az beyin tümörü olan çocuklarda görüldüğü saptanmıştır (55). Çalışmamızda malignitesi olan 20 hastanın 10'unda (%50) ALL mevcut olup literatürle uyumlu bulunmuştur.

Avcin ve arkadaşlarının çalışmasında; AFAS'a sahip pediatrik hastalarda %60 oranında venöz tromboz (çoğunlukla alt ekstremitelerde DVT), %32 oranında ise arteriyel tromboz görülmüştür. Hastaların %81'inde antikardiyolipin antikorlar, %72'sinde de lupus antikoagülanı pozitifliği saptanmıştır (63). Çalışmamızda ise AFLA pozitifliği saptanan hastaların %39'unda intrakraniyal tromboz, %26,1'inde alt ekstremitelerde DVT, %21,7 oranında arteriyel tromboz izlenmiş olup intrakraniyal tromboz sıklığı literatüre göre yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda antikardiyolipin

antikor pozitifliği saptanan hasta yoktur. Tüm hastalar içinde lupus antikoagülanı pozitif saptanan hastaların oranı %27,3'tür.

Kalıtsal risk faktörleri açısından hastalar değerlendirildiğinde; Junker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FVL mutasyonu %31,8 oranında, protrombin G20210A mutasyonu %4,2 oranında saptanmış olup MTHFR mutasyonu değerlendirilmemiştir (104). Ören ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FVL mutasyonu %27, protrombin G20210A mutasyonu %6,6 oranında saptanmıştır (4). Güneş ve arkadaşlarının çalışmasında ise FVL mutasyonu %38, protrombin G20210A mutasyonu %9, MTHFR mutasyonu %34 oranında saptanmıştır (22). Özbek ve arkadaşlarının çalışmasında ise FVL mutasyonu %9,7, protrombin G20210A mutasyonu %0,9, MTHFR mutasyonu %38 oranında saptanmıştır (23). Hoppe ve arkadaşlarının çalışmasında MTHFR polimorfizminin Kafkas toplumunda %60'lık bir oran ile çok sık görüldüğünden söz edilmiştir (32). Çalışmamızda ise FVL mutasyonu %19,3'lük oranla literatüre göre düşük bulunmuştur. Protrombin G20210A mutasyonu %8 oranında olup literatür ile uyumludur. MTHFR mutasyonu ise %34 oranında saptanmış olup ülkemiz literatürü ile uyumlu bulunmuştur.

FVL ve MTHFR mutasyonu birlikteliği DVT riskini arttırmaktadır (38). Güneş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu birliktelik %9 oranında bulunmuştur (22). Çalışmamızda ise iki mutasyonun birlikteliğinin oranı %22 bulunmuş olup, tromboz yerlerine göre değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır. İki mutasyonun birlikteliği mevcut hastalarda en sık (%28,6) intrakraniyal tromboz saptanmıştır. Sonuçlar literatür ile uyumsuz saptanmış olup bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kalıtsal aktive protein C direncin venöz tromboz için en yaygın genetik risk faktörü olduğu bilinmektedir. Faktör V genindeki tek nokta mutasyonundan kaynaklanır ve batı ülkelerinde tromboz hastalarının % 20-60'ında kalıtsal APC direnci mevcuttur (105). Çalışmamızda da APC direnci %72,4 oranında bulunmuş olup literatüre göre yüksek bir orandır. Ancak FVL mutasyonu ile APC direnci arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Hiperhomosisteinemili hastaların %50'sinde 29 yaşına kadar venöz veya arteriyel tromboz geliştiği bilinmektedir (38). Özbek ve arkadaşlarının çalışmasında; homosistein düzeyi 49 hastanın 3'ünde yüksek saptanmıştır. Bu hastalardan sadece

birinde MTHFR mutasyonu birlikteliği izlenmiştir (23). Çalışmamızda 119 hastanın 16'sında homosistein yüksekliği saptanmış olup bu hastaların 9'unda MTHFR mutasyon birlikteliği mevcuttu. MTHFR mutasyonu saptandığı halde 4 hastanın homosistein düzeyi değerlendirilememiştir. Hiperhomosisteinemisinin tromboz açısından önemli bir risk faktörü olduğu bilinmekte iken bulunan bu sonuçlar güvenilir değildir. Hastaların açlık ve beslenme durumları nedeniyle sonuçların etkilenmiş olabileceği düşünülmektedir. Homosistein düzeyi tetkik edilirken daha özenli olunması gerektiği akılda tutulmalıdır.

Toplumda protein C eksikliğinin prevalansı %0,2 civarındadır, tromboz saptanan olgularda protein C tüketiminin artmasıyla birlikte bu oran %25'e kadar çıkabilir. Protein S eksikliği ise çocuklukta daha nadirdir (32,39). Ören ve arkadaşlarının çalışmasında protein C seviyesi düşük saptanan hastalar %40 oranında, protein S seviyesi düşük saptananlar ise %49 oranında bulunmuştur (4). Çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla %20 ve %29,4 saptanmış olup literatürle uyumludur.

Nowak ve arkadaşlarının çalışmasına göre; yenidoğan dönemi trombozlarının %50'si venöz iken %50'si arteriyel trombozdur ve sinovenöz tromboz riski yenidoğanlarda artmış bulunmuştur. Ayrıca UVK'lerin portal ven trombozu riskini arttırdığı ve renal ven trombozunun kateterle ilişkisi olmayan en sık tromboz tipi olduğu gösterilmiştir (21). Ören ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %4'ü yenidoğan yaş grubunu oluştururken en sık saptanan tromboz tipi serebral trombozlardır (4). Özbek ve arkadaşlarının çalışmasında ise 13 yenidoğanın 4'ünde prematürite, 3'ünde enfeksiyon saptanmıştır (23). Bizim çalışmamızda ise yenidoğan yaş grubunda en sık saptanan tromboz tipi portal ven trombozu, ikinci sırada ise intrakraniyal trombozlar saptanmış olup literatürle uyumludur. Hastalarımızın hiç birinde arteriyel tromboz saptanmamıştır. Yenidoğan yaş grubundaki trombozların %71,8'i kateter ilişkilidir. Portal ven trombozu olan hastaların ise %100'ü kateter ilişkili olup literatürle uyumlu sonuçlar bulunmuştur. Ek risk faktörlerine bakıldığında; hastaların %53,8'inde prematürite mevcut olup literatüre göre yüksek oranda saptanmıştır. Kliniğimizde takip edilen prematüre bebek sayısındaki fazlalığın ve rutin doppler USG yapılmasının buna sebep olduğu düşünülmektedir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda hastanemize Ocak 2018 – Aralık 2021 tarihleri arasında tromboz tanısı alan 0-18 yaş aralığında 148 hasta değerlendirilmiştir, pediatrik tromboz insidansı 1.43/10.000 hastane başvurusu olarak saptanmıştır.

1. Çalışmamızda 90 hastanın (%60,8) cinsiyeti erkek, 58 hastanın (%39,2) ise kız olup cinsiyete göre farklılık görülmemiştir.
2. Çalışmamızda yenidoğan dışındaki 109 hastanın yaş ortalaması 118 aydır. Hastalarımızın 39'u yenidoğan yaş grubunda olup yenidoğan trombozu %26,3 ile yüksek bir orana sahiptir.
3. COVID sonrası dönemde tromboz insidansı 1.4 kat artmıştır. Ancak hastanemizde bilinen COVID enfeksiyonu nedeniyle takip edilen hiç bir hastada tromboza rastlanmamıştır.
4. Çalışmamızda venöz tromboz 138 (%93,2) , arteriyel tromboz 4 (%2,7) , her ikisinin de görüldüğü 6 (%4,1) hasta vardır.
5. Trombozların görüldüğü yerlere göre incelendiğinde, intrakraniyal trombozlar %28,4'lük oranla en sık, portal ven trombozları %20,3'lük oranla 2.sırada, alt ekstremitte derin ven trombozları %17,6'lık oranla 3.sırada yer almaktadır. Portal ven trombozlarının 2.sırada görülmesinin sebebinin yenidoğan yaş grubundaki hasta sayımızın fazlalığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.
6. Başvuru şikayetleri arasında şişlik (%36,5) ve kızarıklık (%12,2) en sık görülen semptomlardır, nöbet gözlenen hastalar (%11,5) ise üçüncü sıradadır. Hastaların %3,8'i ise asemptomatiktir.
7. En sık kullanılan tanı yöntemi doppler USG'dir. Bu durum ucuz, kolay bir tetkik olması ve taşınabilir cihazlarla hasta başında kolay değerlendirme sağlaması nedeniyle ilk tercih tetkikler arasında yer alması ile ilişkilendirilebilir.
8. Hastaların %72,9'unda edinsel risk faktörü, %66'sında kalıtsal risk faktörü saptanırken %4,7'sinde ise herhangi bir risk faktörü bulunamamıştır.
9. Edinsel risk faktörlerine baktığımızda tüm trombozların %39,2'sinin kateter ile ilişkili olduğu görüldü. Hastalarımızda %16,9 oranında romatolojik hastalık, %15,5 oranında prematürite, %13,5 oranında malignite mevcuttu. Cerrahi

geçiren konjenital kalp hastalarını çalışmaya dahil etmediğimizden konjenital kalp hastalığı oranımız %2 olarak düşük bir oranda görüldü. Enfeksiyonu mevcut hastalar ise %8,8'lik oranla düşük saptanmıştır.

10. Kateter ilişkili trombozu olan hastaların yaş ortalaması daha düşük bulunmuştur. Kateter ilişkili trombozlar en sık portal vende, ikinci sırada ise alt ekstremitte venöz sistemde görülmüştür. Bu durum kateter takılırken sıklıkla femoral ve umbilikal venöz yolun tercih ediliyor olması ve yenidoğan yoğunbakım prematüre hastalarında rutin batın USG'si çekilmesi ile açıklanabilir.
11. Çalışmamızda malignitesi olan 20 hastanın 10'unda (%50) ALL mevcut olup ALL hastalarında tromboz sıklığı anlamlı artmıştır.
12. AFLA pozitifliği saptanan hastaların %39'unda intrakraniyal tromboz, %26,1'inde alt ekstremitte DVT, %21,7 oranında arteriyel tromboz saptanmıştır. Çalışmamızda antikardiyolipin antikor pozitifliği saptanan hasta yoktur. Tüm hastalar içinde lupus antikoagülanı pozitif saptanan hastaların oranı %27,3'tür.
13. FVL mutasyonu %19,3'lük oranla düşük bulunmuştur. Protrombin G20210A mutasyonu %8 oranında saptanmıştır. MTHFR mutasyonu ise %34 oranında saptanmıştır.
14. FVL ve MTHFR mutasyonu birlikteliğinin oranı %22 bulunmuş olup, tromboz yerlerine göre değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır. İki mutasyonun birlikteliği mevcut hastalarda en sık (%28,6) intrakraniyal tromboz saptanmıştır.
15. APC direnci %72,4 oranında bulunmuş olup yüksek bir orana sahiptir. Ancak FVL mutasyonu ile APC direnci arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
16. Çalışmamızdaki 119 hastanın 16'sında homosistein yüksekliği saptanmış olup bu hastaların 9'unda MTHFR mutasyon birlikteliği mevcuttu. MTHFR mutasyonu saptandığı halde 4 hastanın homosistein düzeyi değerlendirilememiştir. Hastaların açlık ve beslenme durumları nedeniyle sonuçların etkilenmiş olabileceği düşünülmektedir.
17. Protein C eksikliği %20 ve Protein S eksikliği %29,4 oranında saptanmıştır.

18. Yenidoğan yaşı grubunda en sık saptanan tromboz tipi portal ven trombozu, ikinci sırada ise intrakraniyal trombozlardır. Yenidoğan yaşı grubundaki hastalarımızın hiç birinde arteriyel tromboz saptanmamıştır. Yenidoğan yaşı grubundaki trombozların %71,8'i kateter ilişkilidir. Portal ven trombozu olan hastaların ise %100'ü kateter ilişkilidir. Ek risk faktörlerine bakıldığında; hastaların %53,8'inde prematürite mevcut olup yüksek bir oran saptanmıştır. Kliniğimizde takip edilen prematüre bebek sayısındaki fazlalığın ve rutin doppler USG yapılmasının buna sebep olduğu düşünülmektedir.



7. KAYNAKÇA

1. Ashorobi D, Ameer MA, Fernandez R. Thrombosis. Primer Cerebrovasc Dis Second Ed. 15 Mayıs 2022;108-13
2. Kushner A, West WP, Pillarisetty LS. Virchow Triad. <https://radiopaedia.org/articles/virchow-triad> 14 Eylül 2021
3. Gera R, Kulkarni R. Venous thromboembolism. Indian J Pediatr. 1999;66(2):163-9
4. Ören H, Devecioğlu Ö, Ertem M, ve ark. Analysis of pediatric thrombotic patients in Turkey. Pediatr Hematol Oncol. Ekim 2004;21(7):573-83
5. Parker RI. Thrombosis in the pediatric population. Crit Care Med. 2010;38(2 Suppl)
6. Bafunno V, Margaglione M. Genetic basis of thrombosis. Clin Chem Lab Med. 01 Aralık 2010;48(SUPPL. 1):S41-51
7. Norris LA. Blood coagulation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17(3):369-83
8. Balkan C. Çocukluk Çağında Tromboz ve Tedavisi. XXXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi, 23-26 Ekim 2013; <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/679/cocukluk-caginda-tromboz-ve-tedavisi-can-balkan.pdf>
9. Shibata N, Okamoto K, Tatsumi N. Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med. 2008;359(9):211-29.
10. Anning ST. The historical aspects of venous thrombosis. Med Hist. 1957;1(1):28-37.
11. Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. Pathophysiol Haemost Thromb. 2002;32(5-6):209-12.
12. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. J Thromb Haemost JTH. Mart 2013;11(3):402-11.
13. Trampus-Bakija A. Pediatric thrombosis. Clin Chem Lab Med. 01 Aralık 2010;48 Suppl 1(SUPPL. 1).
14. Nguyen LT, Laberge JM, Guttman FM, et al. Spontaneous deep vein thrombosis in childhood and adolescence. J Pediatr Surg. 1986;21(7):640-3.
15. Jones DRB, Macintyre IMC. Venous thromboembolism in infancy and childhood. Arch Dis Child. 1975;50:153.
16. Wise RC, Todd JK. Spontaneous, lower-extremity venous thrombosis in children. Am J Dis Child 1960. 1973;126(6):766-9.
17. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous Thromboembolic Complications (VTE) in Children: First Analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood. 01 Mart 1994;83(5):1251-7.

18. Monagle P, Newall F, Barnes C, et al. Arterial thromboembolic disease: a single-centre case series study. *J Paediatr Child Health*. Ocak 2008;44(1-2):28-32.
19. Buck JR, Connors RH, Coon WW, et al. Pulmonary embolism in children. *J Pediatr Surg*. 1981;16(3):385-91.
20. Deveber G, Monagle P, Chan A, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol*. 1998;55(12):1539-43.
21. Nowak-Göttl U, Von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;76(3).
22. Günes A, Baytan B, Günay Ü. The influence of risk factors in promoting thrombosis during childhood: the role of acquired factors. *Pediatr Hematol Oncol*. 01 Haziran 2006;23(5):399-410.
23. Ozbek N, Alioglu B, Avci Z, ve ark. Incidence of and risk factors for childhood thrombosis: a single-center experience in Ankara, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol*. Ocak 2009;26(1):11-29.
24. Andrew M. Developmental hemostasis: Relevance to hemostatic problems during childhood. *Semin Thromb Hemost*. 1995;21(4):341-56.
25. Colvin BT. Physiology of haemostasis. *Vox Sang*. 2004;87 Suppl1(SUPPL.1):43-6.
26. Sang Y, Roest M, de Laat B, et al. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev*. 01 Mart 2021;46.
27. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5. Baskı. 2011. 380-460 s.
28. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*. 01 Ocak 2015;29(1):17-24.
29. Feinbloom D, Bauer KA. Assessment of hemostatic risk factors in predicting arterial thrombotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Ekim 2005;25(10):2043-53.
30. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: Epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1997;78(1):1-6.
31. Serbic-Nonkovic OM, Kuzmanovic MB, Rakicevic LB, et al. Risk factors for thrombosis in Serbian children. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. Ocak 2014;25(1):25-32.
32. Hoppe C, Matsunaga A. Pediatric thrombosis. *Pediatr Clin North Am*. Aralık 2002;49(6):1257-83.
33. Yang JYK, Chan AKC. Pediatric thrombophilia. *Pediatr Clin North Am*. Aralık 2013;60(6):1443-62.

34. Young G, Albisetti M, Bonduel M, et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 23 Eylül 2008;118(13):1373-82.
35. Cumming AM, Keeney S, Salden A, et al. The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a U.K. anticoagulant clinic population. *Br J Haematol*. 1997;98(2):353-5.
36. Egeberg O. Thrombophilia Caused by Inheritable Deficiency of Blood Antithrombin. *Scand J Clin Lab Invest*. 1965;17(1):92.
37. Deveber G, Monagle P, Chan A, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol*. 1998;55(12):1539-43.
38. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995;10(1):111-3.
39. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. Kasım 2008;14(6):1214-21.
40. Akar N, Akar E, Dalgin G, ve ark. Frequency of Factor V (1691 G --> A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost*. 1997;78(6):1527-8.
41. Malm J, Laurell M, Nilsson IM, et al. Thromboembolic disease - critical evaluation of laboratory investigation. *Thromb Haemost*. 1992;68(1):7-13.
42. Huber P, Schmitt HE, Jager K. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med*. 2011;364(9):1230-6.
43. Vladimir Tichelaar YIG, Kluin-Nelemans HJC, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis: A systematic review. *Thromb Haemost*. Mayıs 2012;107(5):827-37.
44. Allen KS, Sawheny E, Kinasewitz GT. Anticoagulant modulation of inflammation in severe sepsis. 2015;
45. Schmidt B, Andrew M. Neonatal Thrombosis: Report of a Prospective Canadian and International Registry. *Pediatrics*. 01 Kasım 1995;96(5):939-43.
46. Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-Reactive Protein Induces Human Peripheral Blood Monocytes to Synthesize Tissue Factor. *Blood*. 15 Temmuz 1993;82(2):513-20.
47. van der Poll T, Büller HR, ten Cate H, et al. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med*. 07 Haziran 1990;322(23):1622-7.
48. Kristensen LH, Prag J. Human necrobacillosis, with emphasis on Lemierre's syndrome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2000;31(2):524-32.
49. Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med*. 01 Nisan 2021;31(3):143-60.

50. Salem N, Atallah B, El Nekidy WS, et al. Thromboelastography findings in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 01 Mayıs 2021;51(4):961-5.
51. Moschonas IC, Tselepis AD. SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis*. 01 Temmuz 2021;52(1):111-23.
52. Petäjä J. Inflammation and coagulation. An overview. *Thromb Res*. 2011;127(SUPPL. 2).
53. Nowak-Göttl U, Wermes C, Junker R, et al. Prospective Evaluation of the Thrombotic Risk in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Carrying the MTHFR TT 677 Genotype, the Prothrombin G20210A Variant, and Further Prothrombotic Risk Factors. *Blood*. 01 Mart 1999;93(5):1595-9.
54. Athale U, Siciliano S, Thabane L, et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. Aralık 2008;51(6):792-7.
55. Athale UH, Chan AKC. Thromboembolic complications in pediatric hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost*. Haziran 2007;33(4):416-26.
56. Van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr*. 2001;139(5):676-81.
57. McCrindle BW, Manlhiot C, Cochrane A, et al. Factors associated with thrombotic complications after the Fontan procedure: a secondary analysis of a multicenter, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol*. 22 Ocak 2013;61(3):346-53.
58. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, 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).
59. Cıtak A, Emre S, Şirin A, ve ark. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2000;14(2):138-42.
60. Hakan C, Özcan Y, Antifosfolipid Antikor Sendromu. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 2: 39-47; https://www.researchgate.net/publication/228609484_Antifosfolipid_Antikor_Sendromu
61. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, et al. Anti-prothrombin antibodies combined with lupus anticoagulant activity is an essential risk factor for venous thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol*. 2001;114(3):647-54.
62. De Groot PG, Horbach DA, Derksen RHW. Protein C and other cofactors involved in the binding of antiphospholipid antibodies: Relation to the pathogenesis of thrombosis. *Lupus*. 1996;5(5):488-93.

63. Avčin T, Cimaz R, Silverman ED, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*. Kasım 2008;122(5).
64. Conrad MA, Rosh JR. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Clin North Am*. 01 Haziran 2017;64(3):577-91.
65. Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Lancellotti S, et al. Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: New players in gut inflammation. *World J Gastroenterol*. 2011;17(5).
66. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*. 2004;53:542-8.
67. Klein A, Molad Y. Hematological Manifestations among Patients with Rheumatic Diseases. *Acta Haematol*. 01 Temmuz 2021;144(4):403-12.
68. Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2(3):171.
69. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, et al. Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment. *Thromb J*. 16 Nisan 2015;13(1).
70. Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum*. Kasım 2009;60(11):3493-500.
71. Thompson AJ, McSwain SD, Webb SA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in the pediatric trauma population. *J Pediatr Surg*. Haziran 2013;48(6):1413-21.
72. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, et al. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg*. Eylül 2004;240(3):490-8.
73. Kakzanov V, Monagle P, Chan AKC. Thromboembolism in infants and children with gastrointestinal failure receiving long-term parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. Ocak 2008;32(1):88-93.
74. Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. 2000;47(6):763-6.
75. David M, Andrew M. Venous thromboembolic complications in children. *J Pediatr*. 1993;123(3):337-46.
76. Jaffray J, Young G. Deep vein thrombosis in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 01 Mart 2018;65(3).
77. Cosmi B. Management of superficial vein thrombosis. *J Thromb Haemost JTH*. 01 Temmuz 2015;13(7):1175-83.

78. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 09 Temmuz 1998;339(2):93-104.
79. Anderson DR, Wells PS. Improvements in the diagnostic approach for patients with suspected deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 1999;82(2):878-86.
80. Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, et al. Frequent Asymptomatic Pulmonary Embolism in Patients With Deep Venous Thrombosis. *JAMA*. 19 Ocak 1994;271(3):223-5.
81. deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med*. 09 Ağustos 2001;345(6):417-23.
82. Günther G, Junker R, Sträter R, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates : role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke*. 2000;31(10):2437-41.
83. deVeber GA, Kirton A, Booth FA, et al. Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatr Neurol*. 01 Nisan 2017;69:58-70.
84. Schrier RW, Gardenswartz MH. Renal vein thrombosis. *Postgrad Med*. 1980;67(4):83-93.
85. Dubuisson C, Boyer-Neumann C, Wolf M, et al. Protein C, protein S and antithrombin III in children with portal vein obstruction. *J Hepatol*. 1997;27(1):132-5.
86. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(1):37-42.
87. Murad SD, Plessier A, Hernandez-Guerra M, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med*. 04 Ağustos 2009;151(3):167-75.
88. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med*. 06 Aralık 2001;345(23):1683-8.
89. Sakorafas GH, Sarr MG, Farley DR, et al. The significance of sinistral portal hypertension complicating chronic pancreatitis. *Am J Surg*. Şubat 2000;179(2):129-33.
90. John JB, Cron SG, Kung GC, et al. Intracardiac thrombi in pediatric patients: presentation profiles and clinical outcomes. *Pediatr Cardiol*. Haziran 2007;28(3):213-20.
91. Rizzi M, Goldenberg N, Bonduel M, et al. Catheter-Related Arterial Thrombosis in Neonates and Children: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. Haziran 2018;118(6):1058-66.
92. Moreno Páramo D, Rayón Rodríguez MA, García Leonardo JI. Combined central retinal artery and vein occlusion; first manifestation of lupus in a pediatric patient. *Arch Soc Espanola Oftalmol*. Mart 2019;94(3):141-4.
93. Reich JD, Campbell R. Myocardial infarction in children. *Am J Emerg Med*. Mayıs 1998;16(3):296-303.

94. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol.* Kasım 2008;143(3):321-35.
95. Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, et al. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost.* Temmuz 2002;88(1):155-6.
96. Bolum-V-kalitsal-trombofili-tani-ve-tedavi-kilavuzu [İnternet]. Türk Hematoloji Derneği; Erişim adresi: <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/130/bolum-v-kalitsal-trombofili-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf>
97. Redman HC. Deep venous thrombosis: is contrast venography still the diagnostic “gold standard”? *Radiology.* Temmuz 1988;168(1):277-8.
98. Tschersich HU. Diagnosis of acute deep venous thrombosis of the lower extremities: prospective evaluation of color Doppler flow imaging versus venography. *Radiology.* Nisan 1995;195(1):289.
99. Heijboer H, Büller HR, Lensing AW, et al. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med.* 04 Kasım 1993;329(19):1365-9.
100. Ihn YK, Jung WS, Hwang SS. The value of T2*-weighted gradient-echo MRI for the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis. *Clin Imaging.* Haziran 2013;37(3):446-50.
101. Ozkutlu S, Ozbarlas N, Ozme S, ve ark. Intracardiac thrombosis diagnosed by echocardiography in childhood: predisposing and etiological factors. *Int J Cardiol.* 15 Temmuz 1993;40(3):251-6.
102. Sutor AH, Uhl M. Diagnosis of thromboembolic disease during infancy and childhood. *Semin Thromb Hemost.* 1997;23(3):237-46.
103. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, et al. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr.* Aralık 1998;133(6):770-6.
104. Junker R, Koch HG, Auberger K, et al. Prothrombin G20210A gene mutation and further prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Ekim 1999;19(10):2568-72.
105. Zöller B, Hillarp A, Berntorp E, et al. Activated protein C resistance due to a common factor V gene mutation is a major risk factor for venous thrombosis. *Annu Rev Med.* 1997;48:45-58.