



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**VENÖZ TROMBOEMBOLİZM GELİŞEN PEDİATRİK KRONİK
BÖBREK YETMEZLİĞİ OLGULARINDA ANTİKOAGÜLAN
TEDAVİLER VE SONUÇLARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fıruza DAMIRKHANLI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fatma Burcu BELEN APAK

ANKARA -2022

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı, çalışmamın tüm aşamalarında değerli zamanını ayırıp bilgi ve deneyimleriyle destek olan, her konuda yol gösteren, iyi bir hekim olma yolunda örnek aldığım, enerjisine hayran olduğum, asistanı olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim tez danışmanım, değerli hocam Doç.Dr. Fatma Burcu BELEN APAK'a, her zaman kendime örnek aldığım, bilgi ve deneyimlerine hayran olduğum, asistanlık sürecinde her konuda destek olup yol gösteren, Başkent Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esra BASKIN'a, uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve yetişmemde büyük katkıları olan tüm değerli hocalarıma, ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, yaşamım boyunca beni her zaman takdir eden, destekleyen, hep yanımda olduklarını hissettiren, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili anneme, babama, canım abim Nurlan'a, biricik gelinimiz Gülcohra'ya, Her zaman olduğu gibi tezimin hazırlanma sürecindeki desteği ve sabrı için sevgili eşim Demirhan'a, bu süreçte bana en büyük desteği sağlayan, kızlarıma gözü gibi bakan sevgili kayınvalidem Teyfa anneme ve son olarak varlıklarıyla hayatıma baharı getiren minik kızlarım LARA ve LENA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Giriş

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle takip edilen pediatrik hastalar hem tromboembolizm, hem de kanama riski açısından yüksek risk taşıyan hastalardır. Hemodiyaliz (HD) programında olan kronik böbrek yetmezliği olgularının hem tromboza hem kanamaya yatkın olması, tromboz durumunda sıklıkla kullanılan antikoagülanların böbrekten metabolize edilmesi nedeniyle doz ayarlamalarında güçlüklerle karşılaşılması bu vakaların izlemine güçleştirmektedir. Bu hastalarda kullanılan farklı kurumsal protokoller bulunmasına rağmen, bu hastalarda optimal tromboz tedavisi konusunda netlik bulunmamaktadır.

Amaç

Kronik böbrek yetmezliği ve venöz tromboembolizm birlikteliği olan pediatrik olgularda tromboz tedavisi ve sonuçlarının retrospektif değerlendirilmesidir.

Yöntem

Bu çalışmada 2000- 2020 yılları arasında hastanemizde takip edilen glomerüler filtrasyon hızı $<50 \text{ ml/dk/1.73m}^2$, hemodiyaliz veya periton diyalizi programında olan, 0-18 yaş grubunda venöz tromboemboli görülen olguların geriye dönük olarak incelenmesi planlanmıştır. Çalışmamızda olguların, tromboz yerleri, tromboz risk faktörleri, izlemdeki anti-faktör Xa düzeyleri, tedavi sonuç ve yan etkileri retrospektif olarak incelenmiştir. Veriler Microsoft Excel 2013 programında analiz edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 12 olgunun (Kız/Erkek:6/6), venöz tromboz ortalama tanı yaşı 11,8 yaştı. Hastaların tümünde kreatinin klirensi $<30 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ olup tümü hemodiyaliz programında idi. Hastalarda tromboz lokalizasyonu değişkendi, en sık görülen tromboz lokalizasyonu eksternal iliak ven (%26) ile juguler ven (%21) idi. Venöz tromboembolizm gelişen 9 (%75) hastada trombofili risk faktörü mevcuttu. En sık görülen trombofili risk faktörü faktör VIII yüksekliği idi. Tüm hastalara enoksaparin tedavisi başlanmıştı. On iki hastadan 8'ine (%66.6) 50 U/kg/gün enoksaparin başlanmıştı. Bir olguya 100 U/kg/gün, 1 olguya 66 U/kg/gün, 1 olguya 62,5U/kg/gün, 1 olguya ise 30U/kg/gün

enoksaparin günde tek doz başlanmıştı. Tedavi sonrası anti-faktör Xa düzeyine ilk bakılma zamanı 4,6 gün idi. Toplam 3 hastada anti-faktör Xa takibi yapılmamıştı. Ortalama anti-faktör Xa düzeyi 0,58 U/ml idi. Enoksaparinle ortalama tedavi süresi 2,6 ay [1,0- 6,0- (minimum-maksimum)] olarak bulundu. Olguların tümünde trombozun rekanalize olduğu görüldü. Bir olguda tedavi yan etkisi olarak hafif dereceli mukozal kanama saptandı. Olguların 4'ünün (%33) primer hastalık ilişkili nedenlerle kaybedildiği ancak tromboz nedeniyle ölüm olmadığı görüldü.

Sonuç

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuk olgularda tromboz tedavisi sırasında enoksaparin kullanımına bağlı en önemli çekince artmış kanama riskidir. Pediatrik hemodiyaliz hastalarında venöz tromboembolizm tedavisinde optimal enoksaparin dozunu ve enoksaparin ilişkili kanama oranını bildiren çalışma bulunmamaktadır. Erişkin çalışmaları kreatinin klirensi düşük olgularda %50 doz azaltmayı önerirken, çocukta yapılmış tek farmakokinetik çalışma %30 doz azaltmayı önermektedir. Çalışmamızda merkezimizde %66,6 olguda enoksaparin dozunun 50 U/kg/gün olduğu, dozun %75 azaltılmış olduğu görüldü. Çalışmamızın bulguları ışığında kreatinin klirensi <30 ml/dk/1.73 m² olan ve HD programında olan, venöz tromboemboli geçiren pediatrik olgularda 50 U/kg/gün diyaliz dışı günlerde subkutan, diyaliz günlerinde 50 U/kg/gün diyaliz devresi içine yapılmasının, tromboz tedavisi açısından etkili ve yan etki profili bakımından güvenli olduğu düşünülmüştür. Bu konuda yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Tromboembolizm, kanama, kronik böbrek yetmezliği, antikoagülasyon, anti- faktör Xa, düşük molekül ağırlıklı heparin, enoksaparin

ABSTRACT

Introduction

Chronic renal failure (CRF) is associated with increased risk of bleeding and thromboembolism in pediatric patients. Hemostatic imbalance and impaired renal metabolism of low molecular weight heparins (enoxoparin) in pediatric CRF patients with venous thromboembolism, hinder appropriate dose determination and follow up of due to the increased risk of bleeding. Despite differences in management protocols among institutions, guidelines regarding optimal thrombosis management are still unavailable.

Aim

In this study, we retrospectively evaluated treatment modalities and outcomes in pediatric patients with chronic kidney failure and venous thromboembolism.

Method

Patients aged 0-18 years with chronic renal failure (estimated glomerular filtration rate <50 ml/min/1.73m²), who underwent hemodialysis or peritoneal dialysis, and had venous thromboembolism while being followed up at our hospital between 2000 and 2020 were included. Thrombosis localization, thrombosis risk factors, antifactor Xa levels, treatment outcomes and side-effects were retrospectively evaluated. The data were analyzed using Microsoft Excel 2013 program.

Results

Of the 12 subjects (6 males, 6 females), the mean age at diagnosis was 11.8 years. All the patients had creatinine clearance <30 ml/min/1.73m² and underwent hemodialysis. Thrombosis localizations were variable with external iliac vein (26%) and jugular vein (21%) being the most common sites. Thrombophilia risk factors was present in 9 patients (75%). The most common thrombophilia risk factor was increased factor VIII levels. All of the patients received enoxoparin treatment. Enoxoparin 50 U/kg/day was initiated in 8 of 12 patients (66.6 %). Other 4 patients received enoxoparin at 100 U/kg/day, 66 U/kg/day, 62.5U/kg/day, and 30U/kg/day doses. Anti-factor Xa level were checked 4.6 days after the initiation of the treatment. Antifactor Xa follow-up results were unavailable in 3 patients. Mean antifactor Xa level was 0.58 U/ml. The mean duration of treatment with enoxoparin

was 2.6 (1-6) months. Thrombosis resolution was recorded in all patients. Mild mucosal bleeding was detected in one case as a side effect of treatment. 4 patients (33%) died due to underlying primary disease while there was no mortality associated with thrombosis in our patients.

Conclusion

The most important drawback of enoxaparin treatment for thrombosis in pediatric patients with chronic renal failure is increased risk of bleeding. There are no studies regarding neither optimal enoxaparin dose nor enoxaparin-associated bleeding frequency in pediatric hemodialysis patients with thromboembolism. While adult studies suggest 50% dose reduction in cases with low creatine clearance, the only pharmacokinetic study in children recommends 30% dose reduction. In our study, 66,6% of the cases received 50 U/kg/day enoxaparin and the dose was reduced by 75%. Administration of 50 U/kg/day enoxaparin subcutaneously on non-dialysis days and 50 U/kg/day during dialysis session seems to be safe and effective for treating thromboembolism in pediatric patients with creatinine clearance $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ while on hemodialysis. Future randomized controlled trials in this issue are warranted.

Keywords: Thromboembolism, Bleeding, Chronic renal failure, Anticoagulation, Anti- factor Xa, Low molecular weight heparin (LMWH)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Çocuklarda Tromboz	3
2.1.1. Çocuklarda Venöz Tromboembolizm Sıklığı ve Etiyolojisi	3
2.1.2. Çocukluklarda Tromboz Riskini Artıran Faktörler	4
2.1.2.1. Kalıtsal Risk Faktörleri	4
2.1.2.2. Edinsel Risk Faktörleri	5
2.2. Çocuklarda Tromboz Tanı ve Tedavisi	7
3. PEDİATRİK KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLGULARINDA TROMBOZ	12
3.1. Kronik böbrek yetmezliği olgularında hemostatik sistem	12
3.2. Kronik böbrek yetmezliği olgularında tromboz tedavisi ve monitörizasyonu	15
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
5. BULGULAR	19
6. TARTIŞMA.....	25
7. SONUÇ.....	29
KAYNAKLAR.....	30

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Sık görülen kalıtsal trombofili durumları.....	5
Tablo 2.2. Çocukluk çağında sık görülen genetik ve kazanılmış tromboz risk faktörleri....	7
Tablo 2.3. Pediatrik hastalar için sistemik anfraksiyone heparin (UFH) uygulaması.....	8
Tablo 2.4. Pediatrik hastalar için UFH doz ayarlanması.....	8
Tablo 2.5. Enoksaparin tedavi ve profilaksi dozları	9
Tablo 2.6. Enoksaparin dozunun anti-FXa düzeyine göre ayarlanması	9
Tablo 3.1. Kronik böbrek yetmezliği olgularında enoksaparin FDA doz önerileri.....	16
Tablo 5.1. Hastalarda tespit edilen trombofili risk faktörleri	21
Tablo 5.2. Olguların demografik bulguları.....	22
Tablo 5.3. Olguların tromboz lokalizasyonları, radyolojik bulguları ve trombofili risk faktörleri	23
Tablo 5.4. Olguların tedavi izlemi ve tedavi sonuçları.....	24

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 3.1. Kronik böbrek yetmezliği olgularında tromboz patogenezi	12
Şekil 3.2. Kronik böbrek yetmezliği olgularında kanama patogenezi	13
Şekil 5.1. Tromboz anatomik lokalizasyon bölgeleri	20



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ADP	Adenozin difosfat
ANA	Antinötrofil antikor
anti dsDNA	Anti double stranded nucleic acid
APC	Aktive protein C
APTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AT	Antitrombin
AV	Arteriovenöz
CrCL	Kreatinin klirensi
DF	Doku faktörü
DİK	Dissemine intravasküler koagülasyon
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DOAK	Direkt oral antikoagülanlar
DVT	Derin ven trombozu
ET	Esansiyel trombositoz
FDA	Food and drug administration
FII	Protrombin
FSGS	Fokal segmental glomerüloskleroz
FVL	Faktör V leiden mutasyonu
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı (Glomerular Filtration Rate)
HD	Hemodiyaliz
HDL	High density lipoprotein
HİT	Heparin ilişkili trombositopeni
HÜS	Hemolitik üremik sendrom
INR	Uluslararası düzeltme oranı (International Normalized Ratio)
IV	İntravenöz
IVC	İnferior vena cava
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
JAK	Janus kinaz
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
K/DOQI	Kidney disease outcome quality initiative
KKH	Konjenital kalp hastalığı
KML	Kronik miyelositer lösemi
LDL	Low density lipoprotein
Lp	Lipoprotein
MMR	Mental-motor retardasyon
MTHFR	Metilentetrahidrofolat redüktaz
OKS	Oral kontraseptif
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1
PC	Protein C
PD	Protein diyalizi
PNH	Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
PT	Protrombin
PTS	Post-trombotik sendrom
RAA	Renin- anjiotensin- aldosteron
RPGN	Rapidly progressive glomerulonephritis (hızlı ilerleyen glomerülonefrit)
SC	Subkutan

SLE	Sistemik lupus eritematozus
SVC	Superior vena cava
SVK	Santral venöz kateter
t- PA	Doku plazminojen aktivatörü
TAFI	Trombinle aktive olan fibrinoliz inhibitörü
TAT	Trombin- antitrombin
TE	Tromboembolizm
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
UFH	Anfraksiyone heparin (Unfractionated heparin)
VKA	Vitamin K antagonistleri
VLDL	Very low density lipoprotein
VTE	Venöz tromboembolizm
VUR	Vezikoüretal reflü
Vwf	Von Willebrand Faktör



1. GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle takip edilen pediatrik hastalar hem tromboembolizm hem de kanama riski açısından yüksek risk taşıyan hastalardır (1). Bu risk rutin hemodiyaliz (HD) programında olan hastalarda artmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olgularında birçok neden hem kanamaya hem tromboza eğilim yaratmaktadır. Erken dönem böbrek yetmezliğinde, tromboz albuminüri derecesi ile ilişkilidir (3). Kronik böbrek yetmezliği trombosit aktivasyonuna, koagülasyon kaskadında bozukluğa neden olmakta ve tromboza eğilimi artırmaktadır. Bu hastalarda trombositlerin glikoprotein IIb/IIIa ve glikoprotein Ib reseptörlerinin anormal olarak aktive olmaları, von Willebrand faktör (vWF) düzeylerinde artış, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeylerindeki artış, protein C düzeylerindeki azalma, lipoprotein (a) düzeylerindeki artış, fibrinojen düzeylerindeki artış, trombin-antitrombin kompleks (TAT) düzeylerindeki artış, plazmin aktivitesindeki azalma, üremik toksinler, anemi, hiperhomosisteinemi ve nitrik oksit sentezindeki bozukluklar bu durumdan sorumludur (4,5). Proinflamatuvar belirteçler ile beraber artmış fibrinojen düzeyi, artmış doku faktörü (DF) düzeyi, antitrombin aktivitesinin düşmesi, faktör XIIa, VIIa düzeylerinin artması, renin-anjiyotensin-aldosteron (RAA) sisteminin aktive olması ve bu sistemin aktivasyonu ile fibrinojen, d-dimer düzeyinin artması tromboza eğilimi artırmaktadır. Tromboza yatkınlığın yanı sıra bu olgularda ayrıca kanamaya da yatkınlık bulunmaktadır (1). Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda trombosit fonksiyonlarındaki bozukluklar kanamaya eğilimi artırmaktadır. Trombositlerdeki glikoprotein Ib ve glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin ekspresyonundaki azalma ve fibrinojenin glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanmasının üremik toksinler tarafından engellenmesi, trombositlerin adezyonunda ve agregasyonunda bozulmaya neden olur. Araşidonik asit metabolizmasındaki değişim, trombositlerin tromboksan A2 üretiminde azalmaya, hücre içi kalsiyum mobilizasyonunda bozulmaya, adenosin difosfat (ADP), epinefrin ve serotonin üretiminde azalmaya yol açar (6). Glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin von Willebrand faktöre (vWF) bağlanması sonrası oluşan aktivasyonda bozulma ve prostoglandin I₂ oluşumunda artış bu hastalardaki kanamaya eğilimi arttıran diğer nedenlerdir (6). Hemodiyaliz olan kronik böbrek yetmezliği olgularının hem tromboz hem kanamaya yatkın olması, sıklıkla kullanılan antikoagülanların (anfraksiyone heparin ve enoksaparin gibi düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) gibi) böbrekten metabolize edilmesi nedeniyle doz ayarlamalarında güçlüklerle karşılaşılması, bu vakaların izlemine ve tromboz

durumunda yeterli antikoagölasyon sağlarken kanama riski de yaratmayacak şekilde tedavi edilmelerini güçleştirmektedir. Bu hastalarda kullanılan farklı kurumsal protokoller uygulanmasına rağmen, tromboz tedavisi konusunda özellikle çocuk hastalarda netlik bulunmamaktadır (1,7).

Bu çalışmada, 2000-2020 yılları arasında hastanemizde takip edilen glomerüler filtrasyon hızı $<50\text{ml/dak/1.73m}^2$ olup hemodiyaliz programında olan, 0-18 yaş grubunda venöz tromboembolizm görülen olguların klinik bulguları, trombofili risk faktörleri, tromboz tedavisinin tipi, süresi, tedavi monitörizasyonu sırasındaki anti-faktör Xa düzeyleri, radyolojik bulguları ve tromboz tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocuklarda Tromboz

2.1.1. Çocuklarda Venöz Tromboembolizm Sıklığı ve Etiyolojisi

Çocuklarda venöz tromboembolizm (VTE) erişkinlere göre nadir olmakla beraber; son yıllarda kronik hastalıkları olan çocukların sağ kalımında artış, kateter kullanımı ve tanı araçlarının artan duyarlılığı gibi çeşitli faktörlere bağlı sıklığında artış izlenmektedir (8). Çocuklarda bildirilen venöz tromboz insidansı 5.3- 58/10000 arasında değişmektedir (9). Kalıtsal trombofilinin yanı sıra kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar, kronik hastalıklar, obezite ve malignite gibi edinsel durumlar da pediatrik VTE için yaygın risk faktörleridir. Son yıllarda, hem risk faktörlerine daha fazla maruz kalma hem de gelişmiş tanı teknikleri nedeniyle pediatrik popülasyonda VTE sıklığı artmıştır (8). Çocuklarda VTE, yüksek mortalite oranlarına sahip ciddi bir sorundur. Pulmoner emboli, serebrovasküler olaylar ve post-trombotik sendrom (PTS) gibi akut ve kronik komplikasyonlara neden olabilir (10,11). Pediatrik VTE tedavisi; trombozun daha geniş venöz yapılara uzanmasını, koparak diğer damar ve organlara embolizasyonunu ve ikincil VTE'yi önlemek için antikoagülan ajanların kullanılmasından oluşur (12). Pediatrik VTE'de direkt oral antikoagülanların randomize klinik çalışmaları, hastaların uyumunu ve bakımını iyileştirmek amacıyla devam etmektedir. Sağlıklı çocuklarda indüklenmemiş tromboz nadirdir ve bu durum antikoagülan tedavi süresinin belirlenmesi açısından güçlük yaratmaktadır (13). Risk faktörleri, santral venöz kateter ve altta yatan hastalık ve kalıtsal trombofili gibi edinilmiş klinik risk faktörlerini içerir. Neonatal VTE'nin %90'ı ve pediatrik VTE'nin %50'sinden fazlasında eşlik eden santral venöz kateter gibi bir risk faktörü bulunmaktadır (14,15).

Kalıtsal trombofili, genetik olarak belirlenmiş venöz tromboembolizm geliştirme eğilimi olarak tanımlanır (16). İlk venöz trombotik olayı olan çocuklarda trombofiliyi test etmenin yararlı olup olmadığı halen tartışma konusudur. Venöz tromboembolizm olan pediatrik olguların kalıtsal trombofili açısından araştırılması trombotik risk faktörlerinden kaçınılabilecek ve yüksek riskli durumlarda tromboprolifaksiden fayda görebilecek asemptomatik akrabaların belirlenmesine yardımcı olabilir (17,18). Bu nedenle çocuk

olguların büyük bir kısmına kalıtsal trombofili taraması yapılmaktadır. En sık saptanan risk faktörü faktör V-Leiden mutasyonudur. Trombozlu hastada sıklığı %20-50, toplumda sıklığı %3-7 olarak bildirilmiştir (13).

2.1.2. Çocukluklarda Tromboz Riskini Artıran Faktörler

Edinilmiş ve kalıtsal faktörler, çocuklarda tromboz gelişiminde rol oynar. Bir veya birkaç kalıtsal trombofili faktörü taşıyan kişilerde tromboz riski artabilir ancak bu kişilerde ömür boyu tromboz atağı görülmeyebilir. Herhangi bir tetikleyici faktörün yokluğunda çocuklarda tromboz çok nadir görülür (19). Bu nedenle, çocuklarda hem provoke edilmiş hem de provoke edilmemiş trombozlarda kalıtsal risk faktörleri dikkate alınmalıdır. Genellikle, santral venöz kateter (SVK) kullanımı, malign hastalıklar, obezite, enfeksiyonlar, kardiyomiyopati ve nefrotik sendrom gibi edinilmiş faktörler pediatrik tromboz vakalarının çoğunda yer alır (20).

2.1.2.1. Kalıtsal Risk Faktörleri

Pediatrik VTE'nin gelişiminde genetik faktörler önemli bir rol oynamaktadır. Kalıtsal trombofili, tromboz geliştirmeye artan bir yatkınlıkla ilişkili bir pıhtılaşma bozukluğudur. Ailede net bir trombofili öyküsü (45 yaş altında erken inme ve miyokard enfarktüsü geçirme veya doğumdan sonra pulmoner emboli gibi) varlığında, kalıtsal bozukluklar için trombofili araştırılması düşünülmelidir (21). Teşhis amaçlı trombofili testleri, özellikle tetikleyici bir faktör olmadığında, tetiklenmemiş ve tekrarlayan VTE'si olan yenidoğanlar, çocuklar ve ergenler için de önerilmektedir (22). En yaygın kalıtsal trombofilik kusurlar arasında protein S (PS) eksikliği, protein C (PC) eksikliği, anti-trombin (AT) eksikliği, faktör V Leiden (FVL) G1691A polimorfizmi ve protrombin (FII) G20210A polimorfizmi yer alır (13). Çocuklarda ciddi trombotik riskleri belirleyebilen kalıtsal durumlar, AT'nin homozigot eksikliği ve homozigot veya kombine heterozigot PC, PS veya AT eksikliğidir. Faktör V Leiden veya FII taşıyıcı durumu ise 'düşük riskli trombofili' vakasını temsil eder. Protein C ve PS, koagülasyon kofaktörleri V ve VIII'i devre dışı bırakmak için birlikte hareket eden, K vitaminine bağımlı doğal antikoagülanlardır. Protein C ve PS eksikliği homozigot, heterozigot veya bileşik

heterozigot formda ortaya çıkabilir ve bu proteinlerin eksikliği neonatal purpura fulminans ile ilişkilendirilmiştir (13). Antitrombin; trombin ve aktive faktör IX, X ve XI'i inhibe eder ve heparin ve endojen heparin benzeri maddelerin varlığında aktivitesi artar. Antitrombin eksikliği, otozomal dominant bir bozukluk olarak ortaya çıkan en nadir konjenital trombofili formlarından biridir. Faktör V Leiden ve FII mutasyonları, bir kişiyi VTE'ye yatkın hale getiren en yaygın genetik trombofilik kusurlardır (23). Sık görülen kalıtsal trombofilik durumlar Tablo 2.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Sık görülen kalıtsal trombofili durumları

• Faktör V-Leiden / APC rezistansı • Protrombin gen mutasyonu (G20210A) • MTHFR gen mutasyonu (C677T) • AT eksikliği • PC eksikliği • PS eksikliği • Plazminojen eksikliği • Azalmış t-PA aktivitesi • Disfibrinojenemi • Heparin kofaktör-II eksikliği • Hiperhomosisteinemi • Artmış fibrinojen, F VIII, IX, XI aktivitesi • Artmış TAFI aktivitesi

APC=aktive protein C; AT=antitrombin; PC= protein C; PS= protein S; t-PA= doku plazminojen aktivatörü; TAFI= trombinle aktive olan fibrinoliz inhibitörü, MTHFR=metilentetrahidrofolatredüktaz aktivitesi

2.1.2.2. Edinsel Risk Faktörleri

Santral venöz kateter kullanımı, yenidoğanlarda % 90'dan fazla ve çocuklarda % 50'den fazla insidans oranı ile VTE ile ilişkili edinilmiş ana risk faktörüdür (12).

Kateterle ilişkili tromboz insidansı % 1 ile % 70 arasında değişmektedir. Santral venöz kateter kullanımı, kateterin ucunda pıhtı oluşumu, kateter çevresinde fibrin kılıfları ve kateterize damarda trombüs gibi farklı tromboz formlarına yol açabilir. Santral venöz kateter ilişkili trombozu olan hastalarda, kateter tıkanması, venöz erişim kaybı, emboli ve post-trombotik sendrom (PTS) gibi komplikasyonlar gelişebilir (24). Enfeksiyonlar veya bakteriyel toksinler, endotelyal, epitelyal, immün ve mitokondriyal hücre homeostazını değiştiren kontrolsüz enflamasyona yol açarak birden fazla organ sisteminin hasarına neden olabilir. Kanama ve tromboz ile değişen pıhtılaşma ve immün baskılanma ve makrofaj aktivasyonu ile immün düzensizlik, çevresel maruziyet ve konakçı genetiği ile ilgili çoklu organ disfonksiyon fenotipleri ile ilişkilidir (25). Pediatrik onkolojik hastalar, hastalık ve kemoterapi (asparaginaz, steroidler), SVK kullanımı ve cerrahi gibi tedavi ilişkili faktörler nedeniyle yüksek VTE riski altındadır. Venöz tromboembolizm oluşumu ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocuklarda trombozla ilişkili en yaygın malignitedir (26). Tüm tromboz riskine ve özellikle tanı anında ve birkaç aylık tedaviden sonra gözlenen trombin aktivasyonuna farklı faktörler katkıda bulunabilir. Nefrotik sendromlu olgular, AT ve PS eksikliğine bağlı olarak % 9-36 oranında tromboza yatkındır. Konjenital kalp hastalığı da (KKH), çocuklarda VTE için önemli bir risk faktörüdür. Bozulmuş kalp fonksiyonunun bir sonucu olarak hipoperfüzyon, doğal antikoagülanların eksikliklerine neden olur. Buna ek olarak, KKH'lı birçok hasta açık kalp ameliyatı geçirir ve bir SVK yerleştirilmesini gerektirir. Vasküler anomalilerin ve malformasyonların, özellikle venöz malformasyonların (VM'ler) tromboz gelişme riskini artırabileceği kanıtlanmıştır (27). Talasemi majör olgularında da % 2,5 - 4 oranında VTE görülür. Bu hastalardaki tromboza yatkınlık, artmış trombosit agregasyonu, PC ve AT eksikliği ve eritrositlerin prokoagülan değişiklikleri gibi çeşitli hemostatik değişikliklere bağlıdır (28). Geçtiğimiz yirmi yılda ergenlerde VTE sıklığı, yalnızca diagnostik yöntemlerin artışı nedeniyle değil, aynı zamanda obezite, hiperlipidemi, oral kontraseptif kullanımı gibi komorbid durumlar nedeniyle artmıştır (10). Obezite; endotel disfonksiyonu, koagülasyon kaskadının güçlendirilmiş aktivitesi, fibrinolitik sürecin inhibisyonu ve oksidatif stres gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla VTE riskini artırır (29). Yatan hasta çocuklarda tromboz riskini arttıran faktörler Tablo 2.2'de verilmiştir. Bu hastaların medikal tromboprofilaksi endikasyonları konusunda çalışmalar olmakla beraber net bir öneri bulunmamaktadır (8, 27, 30, 31).

Tablo 2.2. Çocukluk çağında sık görülen genetik ve kazanılmış tromboz risk faktörleri

Kazanılmış risk faktörleri	Genetik risk faktörleri
Santral Venöz Kateter	Faktör V Leiden Mutasyonu
Sistemik Enfeksiyon, Sepsis	Protrombin 20210A mutasyonu
Maligniteler (en sık Lösemi, Lenfoma)	Protein S Eksikliği
DİK, HÜS, TTP	Protein C Eksikliği
Dehidratasyon ,Şok, Travma	Antitrombin Eksikliği
Nefrotik Sendrom	Disfibrinojenemiler
Hemolitik Anemiler	Faktör VIII, IX, XI Yüksekliği
Antifosfolipid Antikor Sendromu	vWF Ag düzeyinde artış
Obezite, Hiperlipidemi	Hiperhomosisteinemi
Diyabet, Diyabetik anne bebeği	Lipoprotein (a) artışı
Romatizmal Hastalıklar	ADAMTS13 mutasyonu
Major cerrahi, immobilizasyon	Heparin kofaktör II eksikliği
Siyanotik Kalp Hastalığı	Plazminojen eksikliği
Karaciğer Hastalığı	Disfibrinojenemi
Gebelik, OKS kullanımı	Azalmış t-PA aktivitesi
İnflamatuvar Barsak Hastalığı	Faktör XII eksikliği
Orak Hücreli Anemi	Plazminijen Aktivatör İnhibitör artışı
Hiperlökositoz	Artmış TAFI aktivitesi
SLE	Trombomodulin Mutasyonları
İmmun Kompleksler	APC Rezistansı
Hiperviskozite	Histidinden zengin glikoprotein artışı
Sendromları(Mieloproliferatif hastalık, KML, PNH, ET)	
Transplantasyon	
L asparajinaz tedavisi	

DİK= dissemine intravasküler koagülasyon; HÜS= hemolitik üremik sendrom; TTP= trombotik trombositopenik purpura; SLE = sistemik lupus eritematozus; KML= kronik miyelositer lösemi; PNH = paroksizmal nokturnal hemoglobinüri; ET= esansiyel trombositoz; vWF Ag = von willebrand faktör antijeni;t-PA= doku plazminojen aktivatörü; TAFI= trombinle aktive olan fibrinoliz inhibitörü; APC= aktive protein C, ADAMTS13= a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13

2.2. Çocuklarda Tromboz Tanı ve Tedavisi

Pediyatrik VTE tedavisinde DMAH yaygın olarak kullanılmaktadır. Pediyatrik VTE tedavisi için 2012 Amerikan Göğüs Doktorları Koleji kılavuzları, provoke VTE için 3 aylık, provoke edilmemiş ilk VTE için 6-12 aylık ve tekrarlayan provoke edilmemiş VTE için belirsiz bir süre antikoagülan önermektedir (32). Kalıtsal trombofili riski yüksek olan çocuklar için profilaksi süresinin uzatılması düşünülmelidir. Anfraksiyone heparin,

protamin ile nötralize olduğu için acil durumlar için veya cerrahi prosedürler sırasında kullanılabilir. Dezavantajı aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) günde birkaç kez izlenme gereksinimidir. Ayrıca, heparine bağlı trombositopeni (HİT) ve osteoporoz riski de dikkate alınmalıdır. Terapötik APTT değerlerini bolus sonrası 4-6 saat arasında sürdürmek için 75-100 U/kg'lık dozlar önerilir (32). Sistemik UFH dozları yaşa bağlıdır: bebekler en yüksek dozlara (saatte ortalama 28 U/kg) ve çocukların biraz daha düşük dozlara (saatte ortalama 20 U/kg) ihtiyacı vardır. Daha büyük çocuklar için gerekli UFH dozları, yetişkinlerdekine benzerdir (saatte 18 U/kg). Pediatrik hastalar için UFH uygulaması ve ayarlama protokolü Tablo 2.3. ve Tablo 2.4.'te verilmiştir (30,33)

Tablo 2.3. Pediatrik hastalar için sistemik anfraksiyone heparin (UFH) uygulaması

UFH yükleme dozu:10 dakikada 75 U/kg intravenöz	
İlk idame dozu:	
•	1 yaşından küçük bebekler: 28 U/kg/saat
•	≥ 1 yaşındaki çocuklar: 20 U/kg/saat
•	UFH'yi anti-faktör Xa aktivitesini 0,35 ila 0,7 birim/mL arasında tutacak şekilde ayarlayın. Çoğu çocukta bu, 60 ila 85 saniyelik aPTT'ye karşılık gelir. İlk test, infüzyonun başlamasından 4-6 saat sonra gerçekleştirilir.

UFH: Anfraksiyone heparin, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Tablo 2.4. Pediatrik hastalar için UFH* doz ayarlanması

Anti-FaktörXa (U/mL)	aPTT (saniye)	Bolus (U/kg)	İnfüzyonu bekletin (dakika)	Oran değişikliği	Anti-faktör Xa/aPTT'yi tekrarlayın
≤0.1	<50	50	0	%10 artır	4 saat
0.11 ila 0.34	50 ila 59	0	0	%10 artır	4 saat
0,35 ila 0,7	60 ila 85	0	0	Değişiklik yok	4 saat, ardından günde bir kez 2 ardışık değer aralık içindedir
0,71 ila 0,99	86 ila 95	0	0	%10 azalt	4 saat
1.0 ila 1.19	96 ila 120	0	30	%10 azalt	4 saat
≥1.2	>120	0	60	%15 azalt	4 saat

UFH: Anfraksiyone heparin, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Düşük molekül ağırlıklı heparin, pediatrik VTE'de ilk tercih edilen ilaçtır çünkü subkutan olarak uygulanabilir ve protrombin zamanı (PT) ve aPTT'nin izlenmesini gerektirmez (32). Pediatrik olgularda deneyimin artmasıyla birlikte kullanım alanı genişlemiştir. Ülkemizde DMAH olarak en sık enoksaparin bulunmakta ve kullanılmaktadır. Enoksaparin tedavi ve profilaksi dozları Tablo 2.5'te sunulmuştur.

Tablo 2.5. Enoksaparin tedavi ve profilaksi dozları

	Yaş/kg	Tedavi dozu	Profilaksi dozu	Süresi
Enoksaparin	< 2 ay	1.5mg/kg/doz	0.75mg/kg/doz	12 saatte bir
	≥ 2 ay	1 mg/kg/doz	0.5mg/kg/doz	12 saatte bir

Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin takibinde anti-FXa düzeyine göre doz ayarı Tablo 2.6'da belirtilmiştir.

Tablo 2.6. Enoksaparin dozunun anti-FXa düzeyine göre ayarlanması

Anti-faktör Xa düzeyi (U/ml)	Sonraki dozu bekletme	Doz değişikliği	Anti-faktör Xa düzeyi tekrarı
<0,35	Hayır	%25 artır	Bir sonraki dozdan 4 saat sonra
0,35-0,49	Hayır	%10 artır	4 saat sonra
0,5-1,0	Hayır	yok	Bir gün sonra /haftada bir
1,1-1,5	Hayır	%20 azalt	Bir sonraki dozdan önce
1,6-2,0	3 saat	%30 azalt	Bir sonraki dozdan önce, takiben bir sonraki dozdan 4 saat sonra
>2	Tüm dozları anti-faktör Xa 0,5 U/mL olana kadar beklet	%40 azalt	Bir sonraki dozdan önce ve anti-faktör Xa <0.5 U/mL olana kadar her 12 saatte bir

Anti-FXa aktivitesi için örnek, uygulamadan en az 4-6 saat sonra alınmalıdır. Yenidoğan ve çocuklarda günde bir veya iki kez DMAH kullanımı önerilir. Subkutan uygulamadan sonra alınan anti-FXa aktivite düzeyinin 4-6. saatte 0,5-1 U/ml arasında olması hedeflenir (32). Tedavi dozu alırken düzey 0,5-1,0 U/ml, profilaksi dozu alırken 0,1-0,3 U/ml arasında yenidoğanda ise 0,5-1,0 U/ml arasında olması önerilir. Düşük molekül ağırlıklı heparinin avantajı subkutan/intravenöz uygulanabilir olması ve sürekli damar yolu gerektirmemesidir. Diyetten etkilenmez. Komplikasyonlar daha az ve monitörizasyonu kolaydır. Yarılanma ömrü uzundur (yaklaşık 6 saat) ve plazma proteinlerine minimal düzeyde bağlanır. Düşük molekül ağırlıklı heparinin antikoagülan etkinliğinin sonlandırılması gerektiğinde ilacın kesilmesi genellikle yeterlidir, ancak daha hızlı bir etki isteniyorsa tedavinin 3-4. saati içinde uygulanan protamin sülfat tedavisi etkilidir. Düşük molekül ağırlıklı heparinin her 100 ünite veya 1 mg'ye karşılık 1 mg protamin verilecek şekilde doz ayarlaması yapılabilir. Protamin sülfat ile anti-FXa aktivitesinde sadece kısmi nötralizasyon sağlanır (33).

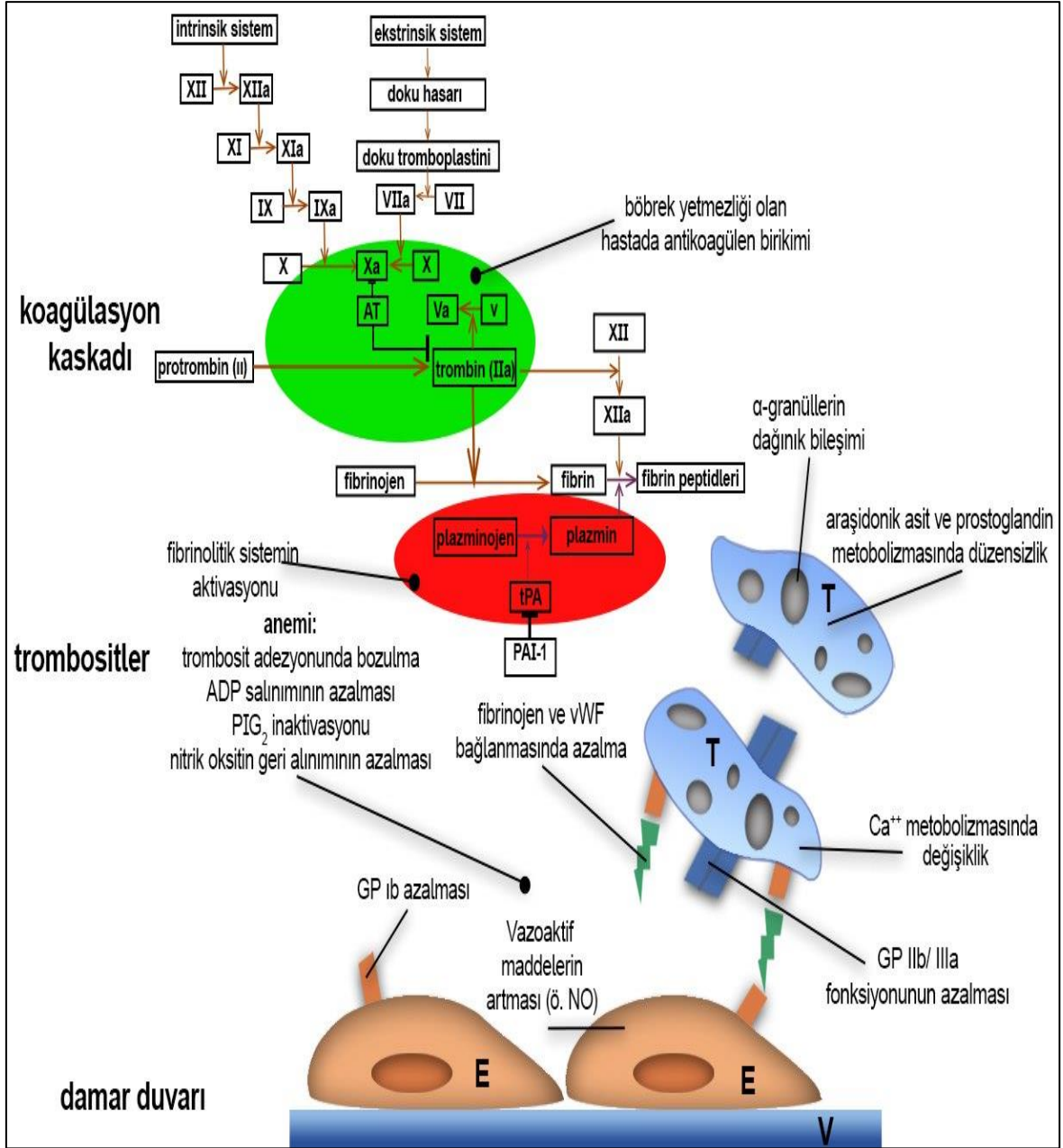
Böbrek yetmezliği olan olgularda, özellikle kreatinin klirensi <30 ml/dk'nın altında olduğu durumlarda kullanılması gerekiyorsa %50 dozlarda uygulanması önerilmektedir (34).

Provoke edilmemiş VTE veya tekrarlayan VTE için önemli kronik risk faktörleri varsa tedavide uzun dönemde vitamin K antagonistleri (VKA) kullanılabilir. Kanama, VKA tedavisinin ana komplikasyonudur. Varfarin en sık kullanılan VKA'dır. Varfarinin başlangıç dozu oral yoldan 0.2 mg/kg'dır (maksimum 5 mg). Varfarin başlama dozu ile hedeflenen INR'nin (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran) terapötik aralığı 2.0-3.0'tür. Sadece tablet içeren formülasyonları, kan düzeyinin diyetten etkilenmesi, sık laboratuvar izlem ihtiyacı nedeniyle çocuklarda VKA'ların yönetimi zordur. İzlemde, ilaç değişiklikleri ve diyet dikkate alınmalıdır. Vitamin K antagonistlerinin yenidoğanda kullanımı önerilmemektedir (32).

Tromboz tedavisinde bir diğer tedavi seçeneği trombolitik tedavidir. Rekombinant doku plazminojen aktivatörü çocuklarda en sık kullanılan trombolitik ajandır; ürokinaz nadiren kullanılır. Çocuklarda trombolitik ajanların etkinliği, dozu ve güvenliğine ilişkin veriler sınırlıdır ve trombolitik tedavi endikasyonları yüksek oranda bireyselleştirilmiştir.

En sık yan etkisi kanamadır. Kanama riski yüksek olan hastalarda trombolitik tedaviden kaçınılmalıdır (32). Erişkinlerde sıklıkla kullanılan ancak çocuk olgularda klinik araştırmaları devam eden bir diğer antikoagölan seçenek direkt oral antikoagölan (DOAK) ilaçlardır. Pediatrik VTE'de DOAK'lar için randomize klinik araştırmalar devam etmektedir. Yakın zamanda FDA (food and drug administration) tarafından onaylanan dabigatran, rivaroksaban, apixaban ve edoksaban gibi DOAK'ların, VKA'lar ve DMAH'a göre potansiyel avantajlar sunduğu görünmektedir. Çocuk olgularda kullanımı klinik araştırma sonuçlarına göre yakın dönemde mümkün olacak gibi görünmektedir (35).





Şekil 3.2. Kronik böbrek yetmezliği olgularında kanama patogenezi

ADP=adenozin difosfat; PIG2=prostasiklin G2; NO= nitrik oksit; GP Ib = glikoprotein Ib; vWF=von willebrand faktör; GP IIb/IIIa=glikoprotein IIb/IIIa; t-PA=doku plazminojen aktivatörü; PAI-1= plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1; V=vasküler hat; E=endotel; T=trombosit

Erken dönemde tromboz albuminüri derecesi ile ilişkilidir (1). Kronik böbrek yetmezliği trombosit aktivasyonuna, koagülasyon kaskadında bozukluğa neden olmakta ve tromboza eğilimi artırmaktadır (36). Bu hastalarda trombositlerin glikoprotein IIb/IIIa ve glikoprotein Ib reseptörlerinin anormal olarak aktive olmaları, vWF düzeylerinin artışı, plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeylerindeki artış, protein C düzeylerindeki azalma, lipoprotein (a) düzeylerindeki artış, fibrinojen düzeylerindeki artış, trombin-antitrombin kompleks düzeylerinin artışı, plazmin aktivitesindeki azalma, üremik toksinler, anemi,

hiperhomosisteinemi ve nitrik oksit sentezindeki bozukluklar bu durumdan sorumludur. Artmış proinflatuar belirteçler ile beraber artmış fibrinojen düzeyi, artmış doku faktörü (DF) düzeyi, antitrombin aktivitesinin düşmesi, faktör XIIa, VIIa, aktive protein C kompleksi ve trombin-antitrombin (TAT) kompleksi düzeylerinin artması, renin–anjiotensin-aldosteron (RAA) sisteminin aktive olması ve bu sistemin aktivasyonu ile fibrinojen, d-dimer, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) düzeyinin artması tromboza eğilimi artırmaktadır. Bu olgular ek olarak kanamaya da yatkınlık göstermektedir (1).

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda trombosit fonksiyonlarındaki bozukluklar kanamaya eğilimi artırmaktadır. Trombositlerdeki glikoprotein Ib ve glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin ekspresyonundaki azalma ve fibrinojenin glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanmasının üremik toksinler tarafından engellenmesi, trombositlerin adezyonunda ve agregasyonunda bozulmaya neden olur. Araşidonik asit metabolizmasındaki değişim, trombositlerin tromboksan A2 üretiminde azalmaya, hücre içi kalsiyum mobilizasyonunda bozulmaya, adenosin difosfat (ADP), epinefrin ve serotonin üretiminde azalmaya yol açar (37).

Glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin von Willebrand faktöre (vWF) bağlanması sonrası oluşan aktivasyonda bozulma ve prostoglandin I2 oluşumunda artış bu hastalardaki kanamaya eğilimi arttıran diğer nedenlerdir. Ayrıca böbrek yetmezliği olan hastalar, hemostazı etkileyen çeşitli derecelerde inflamasyondan muzdariptir (5). Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalar, pıhtılaşma sistemlerinde karmaşık bir bozukluğa sahiptir ve bu da onları şiddetli kanama ataklarına veya tromboembolik olaylara yatkın hale getirir. Zaten ağır bir şekilde bozulmuş olan bu sistem antikoagülanlar tarafından daha da bozulursa, özellikle antikoagülanların böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek eliminasyonunun azalması nedeniyle birikebileceği düşünülürse, potansiyel olarak ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Hemodiyaliz olan kronik böbrek yetmezliği olgularının hem tromboz hem kanamaya yatkın olması, sıklıkla kullanılan antikoagülanların (anfraksiyone heparin ve enoksaparin gibi DMAH'ların böbrekten metabolize edilmesi nedeniyle doz ayarlamalarında güçlüklerle karşılaşılması bu vakaların izlemine ve tromboz durumunda yeterli antikoagülasyon sağlarken kanama riski de yaratmayacak şekilde tedavi edilmelerini güçleştirmektedir. Bu hastalarda kullanılan farklı kurumsal protokoller yapılabilmesine rağmen, tromboz tedavisi konusunda özellikle çocuk hastalarda netlik bulunmamaktadır. Kronik böbrek hastalığı (KBH), arteriyel ve venöz tromboembolizm

gelişimi için bilinen bir risk faktörüdür. Kronik böbrek hastalığı olan hastalar, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında venöz tromboemboli (VTE) riski genel olarak iki kat daha yüksektir ve bu risk KBH şiddetine göre farklılık gösterir (38).

3.2. Kronik Böbrek Yetmezliği Olgularında Tromboz Tedavisi ve Monitörizasyonu

Çocuklarda tromboz tedavisinde DMAH kullanımı yaygındır. Bu ilaçların temel antikoagülan etkisi, kandaki anti-faktör Xa seviyeleri ile izlenebilen aktive faktör Xa'nın inhibisyonudur (33). Düşük molekül ağırlıklı heparin temel olarak böbrek yoluyla atılır ve sonuç olarak, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda biyolojik yarılanma ömrü uzar. Düşük molekül ağırlıklı heparinin biyo-birikimini önlemek için, Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji'nin antitrombotik tedavi üzerine Kanıta Dayalı Klinik Uygulama Kılavuzları, böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda anti-faktör Xa monitörizasyonu ile birlikte DMAH'ların dozajının azaltılmasını önermektedir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR):30-60 ml/dak/1.73m² arasında olan hastalarda % 25; GFR≤30 ml/dak/1.73m² olan hastalarda ise %50 oranında doz azaltmayı önermektedir (34). Anti-faktör Xa izlemi GFR <60 ml/dak/1.73m² olan tüm hastalarda tavsiye edilmektedir. Günde bir kez dozlama için 1.0-2.0 U/ml, günde iki kez dozlama için 0.5-1.0 U/ml önerilen anti-faktör Xa tepe hedef aralıkları olarak kabul edilmektedir (39,40). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar, böbrekler tarafından elimine edilen antikoagülan miktarına bağlı olarak artan bir kanama riskine maruz kalırlar (41).

Son dönem böbrek hastalığı hastaları için özel tedavi rejimleri gereklidir. Enoksaparin, uzun süreli UFH kullanımına kıyasla hastalar tarafından daha kolay uyum sağlanan, venöz tromboemboli olan pediatrik hastaların tedavisinde sıklıkla kullanılan bir DMAH'dir. Böbrek yetmezliği olan pediatrik hastalarda veriler sınırlı olmasına rağmen, bu popülasyonda enoksaparin kullanılabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda veya HD hastalarında enoksaparin kullanımı sırasında kanama riski bulunmaktadır. Bu hasta grubunda KBY hastası olan çocuklarda optimal enoksaparin dozu konusunda çalışmalar kısıtlıdır (7). KBY olan pediatrik hastalarda DMAH kullanımına ilişkin veriler azdır; bu nedenle bilgilerimiz yetişkin hastalardaki veriler ile sınırlıdır.

DMAH'ların renal eliminasyonu göz önüne alındığında, antitrombotik tedavi ve trombozun önlenmesine ilişkin American College of Chest Physicians (CHEST) 2012 kılavuzu, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilacın birikmesi ve DMAH'ların artan kanama riskleri ile ilgili endişelerini dile getirmiştir. Ayrıca, CHEST 2012, kronik böbrek hastalığında DMAH dozlaması için aşağıdaki yaklaşımları öneren bir konsensus bildirisi geliştirmiştir. Buna göre santral venöz kateter ile HD yapılan olgular, kateter ilişkili tromboz açısından risk altında olduğundan CHEST rehberi, arteriovenöz (AV) veya santral kateter ile HD yapılan çocuk hastalarda vitamin K antagonistleri veya DMAH ile tromboprolaksiyi önermektedir. Aralıklı hemaodiyaliz sırasında diyaliz devresinde trombozu önlemek amacıyla UFH veya DMAH kullanmanın uygun olacağı belirtilmiştir. Diğer yandan sitrat da özellikle kanama riski yüksek olgularda güvenli ve etkili bulunmuştur (42). CHEST rehberi hemodiyaliz olan çocuk olgulara hemodiyaliz devresinin patentliğini sağlamak amacıyla vasküler yoldan bağımsız olarak diyaliz sırasında UFH veya DMAH kullanılmasını önermektedir (32). Erişkin verileri ışığında çocuklarda da böbrek yetmezliği olan olgularda, özellikle kreatinin klirensi <30 mL/dk'nın altında olduğu durumlarda kullanılması gerekiyorsa %50 dozlarda (1 mg/kg/gün) uygulanması önerilmektedir (43). Erişkin hastalar için olan CHEST rehberinde, DMAH'ların böbrek yoluyla atılımının olması, UFH'nin ise karaciğer ve retiküloendotelial sistem ile elimine edilmesi nedeniyle UFH önermektedir. Eğer tedavide DMAH kullanılırsa, mutlaka anti-FXa izlenmesi ve/veya dozun 1 mg/kg/gün şeklinde azaltılması önerilir (44). Erişkin KBY hastaları için enoksaparin FDA doz önerileri Tablo 3.1'de verilmiştir. Kreatinin klirensi (CrCl) 15-29 mL/dk ve CrCl 15 mL/dk'dan az olan hastalar için doz önerileri belirlenmemiştir, bu durum olgulardaki izlemi zorlaştırmaktadır (34).

Tablo3.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Olgularında Enoksaparin FDA* Doz Önerileri

Tromboz Tipi	Kreatinin Klirensi ≥ 30 mL/dak	Kreatinin Klirensi < 30 mL/dak
Pulmoner emboli olan veya olmayan akut DVT'nin yatarak tedavisi	12 saatte bir 1 mg/kg SC veya günde bir kez 1.5 mg/kg SC	1 mg/kg SC günde bir kez
Pulmoner emboli olmaksızın akut DVT'nin ayaktan tedavisi	12 saatte bir 1 mg/kg SC	1 mg/kg SC günde bir kez

FDA= food and drug administration; DVT= derin ven trombozu; SC= subkutan

Ancak FDA tarafından önerilen dozlarda kanama riskinin arttığı çalışmalarla gösterilmiştir (45,46). Bu nedenle erişkin hasta grubunda trombozlu KBY olgularında enoksaparin optimal dozunu saptamak için çalışmalar yapılmıştır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından önerilmiş olan dozlardan daha düşük dozlar uygulandığında kanamanın daha az oranda görüldüğü, buna rağmen etkin tromboz tedavisi yapılabildiği gösterilmiştir (47).

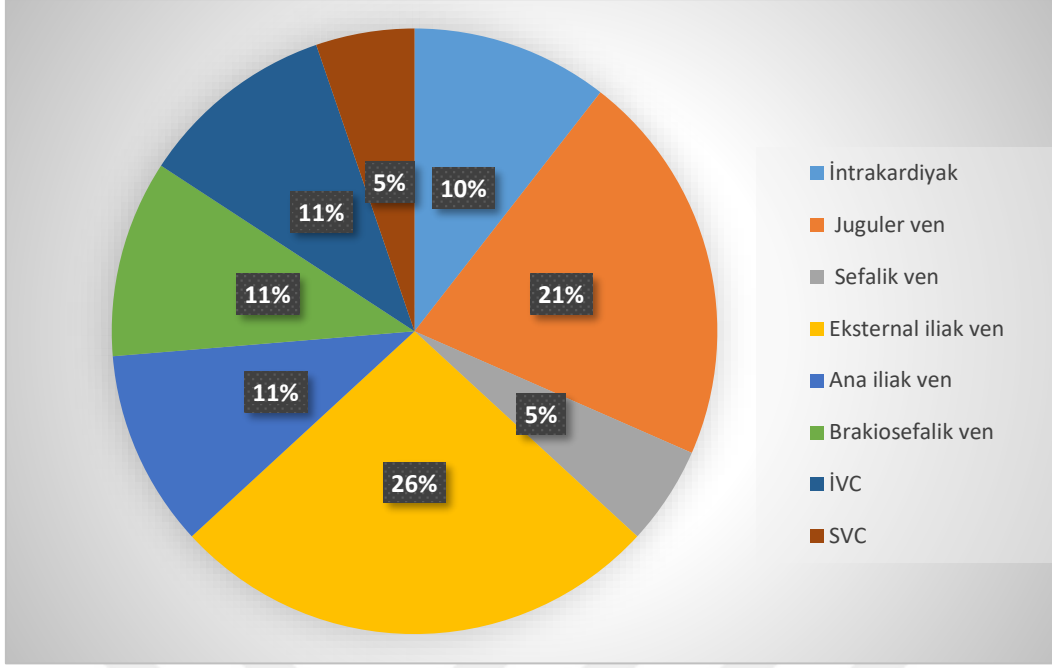
Çocuk olgularda ise bu konuda araştırma yok denecek kadar azdır. Moffet ve arkadaşları kreatinin klirensi <30 ml/dk olan trombozlu çocuk hastalarda başlangıç dozunda %30 azaltma yapılmasını önermişlerdir (48). Çocuk olgulardaki veri kısıtlılığı nedeniyle pek çok merkez KBY olgularının tromboz tedavisinde erişkin önerileri doğrultusunda hareket etmektedir. Çalışmamız, bu konuda veri birikimine katkıda bulunmayı amaçlamaktadır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Klinik Araştırmalar Kurulu tarafından 25/08/2020 tarihinde KA20/328 numara ile onaylanmıştır. Bu çalışmada 2000-2020 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve glomerüler filtrasyon hızı $<50 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olan KBY hastaları venöz tromboembolizm açısından tarandı. Venöz tromboembolizm tanısı alan 12 hemodiyaliz olgusu çalışmaya dahil edildi. Glomerüler filtrasyon hızı 30-50 (ml/dk/1,73 m^2) arasında olan ve periton diyaliz programında olan hastaların hiç birinde venöz tromboembolizm tespit edilmedi. Kronik böbrek yetmezliği tanısı olup HD programında olan ve takiplerinde venöz tromboembolizm gelişen hastaların dosyalarından demografik özellikleri, tromboz lokalizasyonu, görüntüleme bulguları, laboratuvar bulguları, tedavi özellikleri kaydedildi. Venöz tromboembolizm için araştırılmış olan tüm kalıtsal ve edinsel risk faktörleri retrospektif olarak kayıt edildi. Olguların tedavi sonuçları, antikoagülasyon sonucu görülen yan etkiler ve trombozun tekrarı açısından veriler değerlendirildi. Yan etkilerden olan kanamanın şiddeti ISTH/SSC kanama değerlendirme aracına göre belirlendi (49). Böbrek yetmezliği evrelendirilmesi ise K/DOQI kılavuzuna göre GFR veya CrCL kullanılarak yapıldı (50). Veriler Microsoft Excel 2013 programı ile değerlendirildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2000 ile Aralık 2020 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda tedavi gören 12 olgu dahil edildi. Çalışmaya alınma kriterleri hasta yaşının ≤ 18 olması, son dönem kronik böbrek yetmezliği ile venöz tromboembolizm birlikteliği olması ve renal replasman tedavisi alması idi. Kronik böbrek hastalığı olan ancak diyaliz programında olmayan venöz tromboembolizm olguları çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 12 olgunun 6'sı (%50) kız, 6'sı (%50) erkek idi. Olguların böbrek yetmezliği etiyolojileri 3 olguda (%25) idiyopatik, 2 olguda (%16,6) vezikoüretal reflü (VUR), 1 olguda (%8,4) primer hiperoksalüri, 1 olguda (%8,4) fin tipi konjenital nefrotik sendrom, 1 olguda (%8,4) nefrolitiazis, 1 olguda (%8,4) hemolitik üremik sendrom (HÜS), 1 olguda (%8,4) FSGS, 1 olguda (%8,4) nörojenik mesane ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, 1 olguda (%8,4) RPGN (hızlı ilerleyen glomerülonefrit) idi. Kronik böbrek yetmezliği ortalama tanı yaşı 6,1 yaş [2,5- 10,0- (minimum-maksimum)] idi. Venöz tromboz ortalama tanı yaşı 11,8 yaş [3,5- 17,9- (minimum-maksimum)]. Hastaların tümünde kreatinin klirensi $<30\text{ml/dk/1,73m}^2$ olup tümü hemodiyaliz programında idi. Hastalarda tromboz lokalizasyonu değişkendi, 2 hastada intrakardiyak trombüs, 2 hastada sağ juguler ven, 2 hastada sağ eksternal iliak ven ve inferior vena cava (İVC), 1 hastada sağ sefalik ven, 1 hastada sağ eksternal iliak ven, 1 hastada superior vena cava (SVC) ve sağ brakiosefalik ven, 1 hastada sağ eksternal iliak ven, sağ internal juguler ven, ana iliak ven ve İVC, 1 hastada sağ eksternal iliak ven ve sağ ana iliak ven, 1 hastada sağ juguler ven ve sağ brakiosefalik ven trombüsü mevcuttu. En sık görülen tromboz lokalizasyonu eksternal iliak ven ile juguler ven idi (Şekil 5.1.). On bir hastada hemodiyaliz gereksinimi için santral venöz kateter, bir hastanın ise hemodiyaliz erişimi için femoral AV fistülü mevcuttu.



Şekil 5.1. Tromboz anatomik lokalizasyon bölgeleri

İVC= inferior vena cava; SVC= superior vena cava

Hastalarda kalıtsal ve edinsel trombofili risk faktörleri araştırıldı. Merkezimizde kalıtsal ve edinsel trombofili risk faktörü olarak araştırılan parametreler; PT, aPTT, faktör V leiden mutasyonu, protrombin 20210A mutasyonu, MTHFR C677T ve A1298C mutasyonu, protein C aktivitesi, total protein S, protein C antijeni, serbest protein S, antitrombin III antijeni, antitrombin III aktivitesi, faktör I, II, VII, VII, IX, von willebrand faktör antijeni düzeyleri, kan sayımı, demir parametreleri (demir düzeyi, demir bağlama kapasitesi, ferritin), vitamin B12 ve folik asit düzeyi, lipid düzeyleri [trigliserit, total kolesterol, VLDL(very low density lipoprotein) LDL (low density lipoprotein), HDL (high density lipoprotein)], lipoprotein-a, antifosfolipid antikorları, antinötrofil antikor (ANA), anti dsDNA (anti-double-stranded deoxyribonucleic acid), kompleman C3 ve C4 düzeyleri, hemoglobin elektroforezi ve paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) panelidir. Bu parametreler tüm hastalarda araştırıldı.

Venöz tromboembolizm gelişen 9 (%75) hastada kalıtsal trombofili risk faktörü mevcuttu, 2 hastada kalıtsal trombofili saptanmadı, 1 hastada ise değerlendirilmemişti. En sık görülen trombofili risk faktörü faktör VIII yüksekliği idi. Hastaların trombofili özellikleri tablo 5.1.'de verilmiştir. Hastaların tümünde agnostik radyolojik tetkik olarak ultrasonografi yapılmış olduğu görülmüştür.

Tablo 5.1. Hastalarda tespit edilen trombofili risk faktörleri

Trombofili risk faktörü	Hasta sayısı (n) %
Faktör VIII yüksekliği	2 (%16.6)
Faktör VII, VIII yüksekliği	1 (%8.3)
Faktör VII, VIII yüksekliği, MTHFR C677T homozigot mutasyonu	1 (%8.3)
MTHFR C677 T homozigot mutasyonu, JAKV617F mutasyonu	1 (%8.3)
Antitrombin 3 ve protein C düşüklüğü	1 (%8.3)
MTHFR A1298C homozigot mutasyonu	1 (%8.3)
Protein C,S eksikliği, lipoprotein a yüksekliği	1 (%8.3)
Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu, protein S ve AT düşüklüğü, lipoprotein a yüksekliği	1 (%8.3)

MTHFR= Metilentetrahidrofolat redüktaz ; JAK=janus kinaz; AT=antitrombin

Tüm hastalara DMAH olarak enoksaparin tedavisi başlanmıştır. On iki hastadan 8'ine (%66.6) 50 U/kg/gün (0.5 mg/kg/gün) enoksaparin başlanmıştır. Bir olguya 100 U/kg/gün, 1 olguya 66 U/kg/gün, 1 olguya 62,5U/kg/gün, 1 olguya 30U/kg/gün enoksaparin günde tek doz başlanmıştır. Tedavi sonrası anti-faktör FXa düzeyine ilk bakılma zamanı 4,6 gün [4,0-14,0-(minimum-maksimum)] idi. Toplam 3 hastada anti-faktör Xa takibi yapılmamıştı. Ortalama anti-faktör Xa düzeyi 0,58 U/ml [0,15- 1,58-(minimum-maksimum)] idi. Anti-faktör Xa düzeyine bakılma sıklığı ortalama 8,9 gün [5,5- 21,0-(minimum-maksimum)] saptandı. Enoksaparinle ortalama tedavi süresi 2,6 ay [1,0- 6,0-(minimum-maksimum)] olarak bulundu. Olguların tümünde trombozun rekanalize olduğu görüldü. Yedi olguda tedavi başlangıcından 1 ay, 1 olguda 2 ay, 1 olguda 4 ay, 3 olguda 6 ay sonra trombozun rekanalize olduğu görüldü. Olgularda tromboz rekanalize olana dek günlük enoksaparin kullanıldığı, rekanalize olduktan sonra toplam 5 hastada ortalama 16,6 ay [17,0- 64,0-(minimum-maksimum)] sadece diyaliz günlerinde subkutan veya diyaliz başlangıcında diyaliz devresi içine şeklinde kullanımına devam edildiği görüldü. Bu 5 olgunun birinde, ilk trombüsten 12 ay sonra tromboz tekrar etti. Rekanalizasyon sonrası enoksaparin tedavisi kesilen olgular arasında birinde ilk trombüsten 15 ay sonra tromboz tekrar etti. Hastaların son izlemdeki yaş ortalaması 14,7 yaş [3,7- 22,0-(minimum-maksimum)] olarak saptandı. Bir olguda tedavi yan etkisi olarak hafif dereceli mukozal kanama saptandı. Hastaların tanıları, komorbid hastalıkları, tromboz yeri, radyolojik bulguları ve trombofili risk

faktörleri Tablo 5.2. ve Tablo 5.3.'de verilmiştir. Hastaların tedavi monitörizasyonu amacıyla bakılan anti-faktör Xa bakılma sıklıkları, ortalama anti-FXa düzeyleri, tedavi süreleri ve tedavi sonuçları Tablo 5.4.'de verilmiştir. Olguların 4'ünün (%33) primer hastalık ilişkili nedenlerle kaybedildiği ancak tromboz nedeniyle ölüm olmadığı görülmüştür.

Tablo 5.2. Olguların demografik bulguları

Hasta no	Hasta adı	Tanı	Tanı yaşı	Tromboz yaşı	Son izlemdeki yaşı
1.	M.K	İdiyopatik KBY, hipotiroidi,MMR,epilepsi	5 yaş	12 yaş 2 ay	16 yaş 8 ay
2.	T.N.B	Primer hiperoksalüriye sekonder KBY, JAK2V617F mutasyonu, Hipereozinofili	10 yaş	14 yaş	15 yaş 5 ay
3.	A.Ö	FSGS'ye sekonder KBY	7 yaş	14 yaş 4 ay	21 yaş
4.	M.E.T	VUR'a sekonder KBY	6 yaş	6 yaş 8 ay	11 yaş 2 ay
5.	H.E.I	Fin tipi konjenital nefrotik sendroma sekonder KBY	2 yaş 6 ay	3 yaş 7 ay	3 yaş 8 ay
6.	H.A	Nefrolitiazise sekonder KBY, İşitme kaybı, Epilepsi	5 yaş	17 yaş 11ay	22 yaş
7.	E.Y	Nörojenik mesane ve tekrarlayan İYE'ye sekonder KBY	9 yaş	15 yaş 9 ay	19 yaş
8.	M.U.G	HÜS'e sekonder KBY	2,5 yaş	4 yaş 3 ay	11 yaş 5 ay
9.	İ.K	İdiyopatik KBY	7 yaş 5 ay	10 yaş 5 ay	10 yaş 9 ay
10.	E.N.T	RPGN'ye sekonder KBY	7 yaş	16 yaş	19 yaş
11.	B.Ç	İdiyopatik KBY, Bilateral işitme kaybı	7 yaş	12 yaş 3 ay	13 yaş 7 ay
12.	B.T	VUR'a sekonder KBY	5 yaş	15 yaş	22 yaş

KBY=kronik böbrek yetmezliği; MMR= mental-motor retardasyon; FSGS =fokal segmental glomerüloskleroz; İYE= idrar yolu enfeksiyonu , HÜS=hemolitik üremik sendrom, RPGN= rapidly progressive glomerulonephritis; VUR=vezikoüretal reflü

Tablo 5.3. Olguların tromboz lokalizasyonları, radyolojik bulguları ve trombofili risk faktörleri

Hasta no	Hasta Adı	Tromboz yeri	Tromboza ait radyolojik bulgular	Pozitif trombofili testleri
1.	M.K	Sağ eksternal iliak ven	Sağ eksternal iliak venin distal 2/3'lük kesiminde trombüsle oklüde görünüm	FVIII yüksekliği
2.	T.N.B	İntrakardiyak	Sağ atrium içinde trombüs (12x13 mm)	MTHFR C677T homozigot mutasyonu , JAKV617F mutasyonu
3.	A.Ö	Sağ sefalik ven	Sağ sefalik ven 1/3 kısmında trombüs	Faktör VII,VIII yüksekliği, MHTFR homozigot mutasyonu
4.	M.E.T	Sağ juguler ven	Sağ juguler ven çapı azalmış olup lümeninde anterior duvarda en kalın yerinde 2.5 mm ölçülen parsiyel trombüs	FVIII yüksekliği
5.	H.E.I	Sağ eksternal iliak ven, sağ ana iliak ven	Alt ekstremitte renkli dopplerde sağ eksternal iliak vende akut tromboz,sağ ana iliak ven distalde kronik trombüs	yok
6.	H.A	İnferior vena kava, eksternal iliak ven	İnferior vena kavada ve eksternal iliak vende oklüzyon	Anitrombin III ve protein C düşüklüğü
7.	E.Y	SVC, brakiosefalik ven, tekrarlayan kateter trombüsleri	Süperior vena kavada kronik oklüzyon, brakiosefalik vende ciddi diffüz darlık	yok
8.	M.U.G	Sağ juguler ven	Sağ juguler ven trombüsle oklüde	faktör VII, VIII yüksekliği
9.	İ.K	Sağ eksternal iliak ven, ana iliak ven, inferior vena kava ve sağ internal juguler ven	Sağ eksternal iliak ven, ana iliak ven, inferior vena kava ve sağ internal juguler venin tromboze görünümü	MTHFR A1298C homozigot mutasyonu
10.	E.N.T	Mitral kapak	Mitral kapak üzerinde sol atriyum tarafında hareketli ekodens trombüsle uyumlu olduğu düşünülen görüntü	Protein C,S eksikliği, lipoprotein a yüksekliği
11.	B.Ç	Sağ juguler ven, brakiosefalik ven	Bilateral üst ekstremitte venografisinde sağ santral venlerde oklüzyon ve brakiosefalik vende trombüs	yok
12.	B.T	sağ eksternal iliak ven ve vena cava inferior	İliak arter ve ven dopplerinde sağ eksternal iliak ven ve vena cava inferior lumeninde parsiyel trombüs	Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu, protein S, AT düşüklüğü, lipoprotein yüksekliği

SVC= superior vena cava; AT= antitrombin; MTHFR= metilentetrahidrofolat redüktaz; JAK=janus kinaz

Tablo 5.4. Olguların tedavi izlemi ve tedavi sonuçları

Hasta no	Hasta adı	Tromboz tedavisi	Tromboz tedavisi monitörizasyon zamanı (ilk bakılma)	Ortalama anti-FXa düzeyi (Tedavi sırasında)	İlaç doz değişikliği	Ortalama anti-FXa bakılma sıklığı (gün)	Tedavi yan etkisi	Tedavi süresi	Tromboz tekrarı	Tromboz sonucu (outcome)	Hasta sonucu (outcome)
1.	M.K	50 U/kg/gün	4.günde	0.53	Var	1/21 gün	Mukozal kanama	6 ay	Yok	Düzeldi	Yaşıyor
2.	T.N.B	50 U/kg/gün	14. günde	0.15	Var	1/14 gün	Yok	1 ay	Var	Düzeldi	Yaşamıyor
3.	A.Ö	50 U/kg/gün	Bakılmamış	-	-	-	Yok	1 ay	Yok	Düzeldi	Yaşıyor
4.	M.E.T	62.5 U/kg/gün	7.günde	0.62	Var	1/7 gün	Yok	2 ay	Yok	Düzeldi	Yaşıyor
5.	H.E.I	50 U/kg/gün	7.günde	0.51	Var	1/7 gün	Yok	1 ay	Yok	Düzeldi	Yaşamıyor
6.	H.A	50 U/kg/gün	Bakılmamış	-	-	-	Yok	6 ay	Var	Düzeldi	Yaşıyor
7.	E.Y	50 U/kg/gün	Bakılmamış	-	-	-	Yok	1 ay	Yok	Düzeldi	Yaşamıyor
8.	M.U.G	66.6 U/kg/gün	7.günde	1,58	Var	1/4.6 gün	Yok	1 ay	Yok	Düzeldi	Yaşıyor
9.	İ.K	50 U/kg/gün	4.günde	0,66	Var	1/8.6 gün	Yok	4 ay	Yok	Düzeldi	Yaşamıyor
10.	E.N.T	50 U/kg/gün	4.günde	0.29	Var	1/5.5 gün	Yok	1 ay	Yok	Düzeldi	Yaşıyor
11.	B.Ç	30 U/kg/gün	4.günde	0.47	Var	1/8gün	Yok	6 ay	Yok	Düzeldi	Yaşıyor
12.	B.T	100 U/kg/gün	5.günde	0.41	Var	1/5 gün	Yok	1 ay	Yok	Düzeldi	Yaşıyor

6. TARTIŞMA

Enoksaparin, çocuklarda venöz tromboembolizm profilaksi ve tedavisinde sıklıkla kullanılan bir ajandır. Pediatrik olgularda enoksaparin dozlama önerileri erişkin deneyimlerinden elde edilen verilere dayanmaktadır. Ancak özellikle böbrek yetmezliği olan çocuklarda enoksaparin optimal dozu konusunda veri kısıtlıdır. Kronik böbrek yetmezliği olan çocuk olgularda tromboz tedavisinde enoksaparin kullanımı sırasındaki en önemli çekince artmış kanama riskidir. Pediatrik hemodiyaliz hastalarında antikoagülasyon ilişkili kanama oranını bildiren çalışma bulunmamaktadır. Enoksaparinin eliminasyon yolu temel olarak renal olduğu için, renal yetmezlik olgularında standart dozlarda kullanımı durumunda ilacın birikimi ile kanama riskinin artacağı düşünülmektedir.

Pediatrik olgularda önerilen dozlar erişkin çalışmalarına dayandığı için öncelikle trombozlu kronik böbrek yetmezliği olgularının dahil edildiği çalışmalara değinilecektir. Crowther ve Lim metaanalizlerinde 15'i enoksaparin tedavisi içeren 18 gözlemsel çalışmayı analiz etmişler, 4791 erişkin olgunun yer aldığı 12 çalışmada kreatin klirensi 30 ml/dk/1.73 m² altında olan olgularda kanama sıklığının, 30 ml/dk/1.73 m² üzerinde olan olgulara göre 2.25 kat fazla olduğunu, bu riskin özellikle enoksaparin ile geliştiğini (terapötik dozda enoksaparin ile %8.3 majör kanama) saptamışlardır (51). Yine erişkin hastalarda yapılmış olan bir meta-analiz olan Atiq ve arkadaşlarının çalışmasında, 11 erişkin çalışması analiz edilmiştir (52). Bu çalışmalardan birisinde hastalar sürekli hemodiyafiltrasyon, birisinde ise HD tedavisi almaktadır. Bu çalışmalar içinde 3 tanesi enoksaparin birikimini araştırmıştır. Hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda enoksaparinin birikmediği, enoksaparin dozundan 4 saat sonra ölçülen anti-faktör Xa düzeylerinin 1. hafta sonunda 0.38 U/ml, 4. hafta sonunda ise 0.40 U/ml olduğu belirlenmiştir (52). Hemodiyaliz altında olan olgularda antikoagülasyonun DMAH ile yapılması durumunda, diyaliz bitiminde yapılması önerilmektedir (53). Çocuklarda yayınlanan tek enoksaparin farmakokinetik düzey çalışması Moffet ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Bu çalışmada öneri, kreatinin klirensi <30 ml/dk/1.73 m² olan olgularda enoksaparin dozunun %30 azaltılması ve anti-faktör Xa düzeylerinin mutlaka monitörize edilmesidir (48). Literatürde hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği olan pediatrik olgularda antikoagülasyonla ilişkili kanama sıklığı hakkında veri yoktur. Bu konuda erişkin çalışmalarından aşağıda bahsedilmiştir. Barras ve ark. erişkinlerde yaptığı bir çalışmada enoksaparin alan hastaları 2 gruba ayırmışlar; bir gruba bireyselleştirilmiş tedavi, diğer gruba ise mevcut kılavuzlara göre enoksaparin başlamışlardır. Çalışmaya toplam 118 hasta

dahil edilmiş, bunlardan 56'sına bireysel tedavi, 62'sine ise mevcut kılavuzlara göre tedavi başlanmıştır. Bireyselleştirilmiş enoksaparin dozları $\text{CrCl} \geq 50 \text{ mL/dk}$ ise 1.0 mg/kg/gün , $\text{CrCl} 40\text{--}49 \text{ mL/dak}$ ise $0,6 \text{ mg/kg/gün}$, $\text{CrCl} 30\text{--}39 \text{ mL/dak}$ ise $0,5 \text{ mg/kg/gün}$, $\text{CrCl} 20\text{--}29 \text{ mL/dak}$ ise $0,4 \text{ mg/kg/gün}$ ve $\text{CrCl} 10\text{--}19 \text{ mL/dak}$ ise $0,3 \text{ mg/kg/gün}$ şeklinde uygulanmıştır. Bireyselleştirilmiş tedavi kolunda 1 hastada, diğer grupta ise 9 hastada kanama komplikasyonu görülmüştür. Sonuç olarak bu çalışma, KBY olgularında enoksaparin dozunun daha yoğun olarak azaltılmasının gerekli olabileceğini göstermiştir (47). Pon ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptığı diğer bir çalışmada enoksaparin ve UFH tedavisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, böbrek yetmezliği ve DVT' si olan ve %95,1'i (n:78) diyaliz programında olan 82 hastaya ortalama $0,7 \pm 0.2 \text{ mg/kg/gün}$ enoksaparin başlanmış ve 5 (%6,1) hastada 30 gün içinde majör kanama görülmüştür. Otuz gün içinde tromboembolik olay görülmemiştir. Enoksaparin ve UFH güvenliği karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Veriler, kanama insidansının DMAH ve UFH uygulanan hastalar arasında benzer olduğunu gösterse de, çalışmalar yetişkin popülasyonda yapılmıştır ve henüz pediatrik popülasyonda yapılan bir çalışma bulunmamaktadır (54). Pediatrik hemodiyaliz hastalarında venöz tromboembolizm tedavisinde optimal enoksaparin dozunu ve enoksaparin ilişkili kanama oranını bildiren çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda tüm olguların kreatinin klirensi $<30 \text{ mL/dk}$ idi. Tüm olgulara haftada 3-4 gün HD uygulanmaktaydı. On bir olgunun HD kateteri mevcutken, bir tanesinde AV fistül mevcuttu. Olguların tümünde tromboz tedavisinde enoksaparin kullanılmıştı. Sekiz olguda 50 U/kg/gün , 1 olguda $66,6 \text{ U/kg/gün}$, 1 olguda $62,5 \text{ U/kg/gün}$, 1 olguda 100 U/kg/gün , 1 olguda 30 U/kg/gün enoksaparin her gün subkutan olarak uygulanmış, diyaliz günlerinde aynı doz diyaliz öncesi devre içine uygulanmıştı. Hastanemiz Pediatrik Nefroloji kliniği deneyimine göre dozların tercih edildiği görüldü.

Çalışmamızdaki en sık kullanılan enoksaparin dozu (50 U/kg/gün) literatürde KBY olguları için önerilen dozdan (100 U/kg/gün) %50 daha düşük idi. İki olguda $66,6 \text{ U/kg/gün}$ ve $62,5 \text{ U/kg/gün}$ verilen dozların hasta kilosu ile çarpılarak uygulama kolaylığı açısından ayarlandığı görüldü. 100 U/kg/gün enoksaparin uygulanan 15 yaşındaki erkek olguda ise tekrarlayan tromboz öyküsü, FV Leiden heterozigot mutasyonu, protein S ve AT düşüklüğü ve lipoprotein yüksekliği gibi çoklu tromboz risk faktörü olması nedeniyle yüksek doz başlandığı hasta notlarından öğrenildi. Venöz tromboembolizmli KBY olgularına diyaliz olmayan günlerde enoksaparinin SC uygulanması ve diyaliz günlerinde diyaliz sonrası değil,

diyaliz öncesi devre içine uygulanması da literatürden farklı bir uygulama olarak saptandı. Toplam 9 hastada hedef anti-faktör Xa düzeyi, tedavi başlangıcından ortalama 4,6 gün [4,0-14,0-(minimum-maksimum)], son dozdan ise 4 saat sonra değerlendirilmişti. Üç olguda hastaların hastaneye ulaşımındaki zorluk nedeniyle anti-faktör Xa izlemi yapılamamıştı. Diyaliz öncesi uygulamaya rağmen 4 olguda bakılan ortalama anti-faktör Xa düzeyi terapötik aralıktaydı (0.5-1 U/ml). Bir olguda anti-faktör Xa düzeyinin yüksek saptandığı, 4 olguda anti-faktör Xa düzeyinin düşük saptandığı ve buna göre doz ayarlaması yapıldığı görüldü. Bütün olgularda mevcut tromboz atağının düzeldiği görüldü. Bir olguda (%8,3) hafif şiddette mukozal kanama saptandı. Bu bulgu olgu sayımız az olmasına rağmen literatür ile uyumlu idi (51). Majör kanama saptanmadı. Beş olguda mevcut tromboz rekanalize olduktan sonra ortalama 16,6 ay diyaliz günlerinde antikoagülasyona devam edildiği ve bu olguların hepsinde pozitif trombofili testlerinin olduğu görüldü.

Ortalama anti-faktör Xa düzeyi 0,58 U/ml [0,15- 1,58-(minimum-maksimum)] idi. Anti-faktör Xa düzeyine bakılma sıklığı ortalama 8,9 gün [5,5- 21,0-(minimum-maksimum)] saptandı. Anti-faktör Xa monitörizasyonu %75 olguda yapılmıştı, bu durum CrCl düşük olan tüm hastalarda enoksaparin tedavisinin anti-faktör Xa monitörizasyonu ile yapılması önerisine uygun saptandı (44). Enoksaparinle ortalama tedavi süresi 2,6 ay [1,0- 6,0-(minimum-maksimum)] olarak bulundu. Bu bulgu yine CHEST pediatrik rehberi ile uyumlu idi (32). Dokuz olguda (%75) hereditör trombofili saptandı. Bu bulgu, çocuk olgularda venöz/arteryal trombozların %13-78'inde trombofili varlığı şeklindeki literatür bilgisi ile uyumlu idi (55). Literatürde en sık saptanan kalıtsal trombofili risk faktörleri protein C, S, AT eksikliği; FV Leiden mutasyonu, prothrombin G20210A (IIG20210A) polimorfizmi, lipoprotein a yüksekliğidir. Yüksek faktör VIII, IX ve XII düzeyleri VTE'li çocuklarda %38, %22 ve %8 oranında saptanmıştır (56). Bizim olgularımız arasında en sık görülen trombofili risk faktörü faktör VIII yüksekliği (n:4,%33) idi. Faktör VIII yüksekliğinin kronik böbrek yetmezliği olgularında arttığı ayrıca enfeksiyon ve inflamasyon durumunda akut faz reaktanı olarak davrandığı bilindiği için bu yüksekliğe katkıda bulunabileceği düşünüldü (2,57).

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif bir çalışma olması, dahil edilme kriterlerine sahip olgu sayısının az olması, anti-faktör Xa izleminin, izlem sıklığının standardize olmamasıydı. Ancak bulgularımızın, ileride yapılacak olan ve özellikle pediatrik KBY ve venöz tromboembolizm olgularını içerecek randomize kontrollü çalışmalara öncülük edebileceği düşünüldü.

Çalışmamızın bulguları ışığında kreatin klirensi $<30 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olan ve HD programında olan, venöz tromboemboli geçiren pediatrik olgularda enoksaparinin 50 U/kg/gün diyaliz dışı günlerde SC, diyaliz günlerinde 50 U/kg/gün diyaliz öncesi diyaliz devresi içine uygulanmasının, tromboz tedavisi açısından etkili ve yan etki profili bakımından güvenli olduğu düşünüldü.



7. SONUÇ

Enoksaparin, çocuklarda venöz tromboembolizm profilaksi ve tedavisinde sıklıkla kullanılan bir ajandır. Pediatrik olgularda enoksaparin dozlama önerileri erişkin deneyimlerinden elde edilen verilere dayanmaktadır. Ancak özellikle böbrek yetmezliği olan çocuklarda enoksaparinin optimal dozu konusunda veri kısıtlıdır. Kronik böbrek yetmezliği olan çocuk olgularda tromboz tedavisinde enoksaparin kullanımı sırasındaki en önemli çekince artmış kanama riskidir. Pediatrik hemodiyaliz hastalarında venöz tromboembolizm tedavisinde optimal enoksaparin dozunu ve enoksaparin ilişkili kanama oranını bildiren çalışma bulunmamaktadır. Erişkin çalışmaları kreatinin klirensi düşük olgularda %50 doz azaltmayı önerirken, çocukta yapılmış tek farmakokinetik çalışma %30 doz azaltmayı önermektedir. Çalışmamızda merkezimizde %66,6 olguda dozunun 50 U/kg/gün olduğu, dozun %75 azaltılmış olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın bulguları ışığında kreatinin klirensi $<30 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ olan ve HD programında olan, venöz tromboemboli geçiren pediatrik olgularda enoksaparinin; 50 U/kg/gün diyaliz dışı günlerde sc, diyaliz günlerinde 50 U/kg/gün HD öncesi diyaliz devresi içine uygulanmasının, tromboz tedavisi açısından etkili ve yan etki profili bakımından güvenli olduğu düşünülmüştür. Bu konuda yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Wattanakit K, Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Curr Opin Pulm Med*. 2009 Sep;15(5):408-12. doi: 10.1097/MCP.0b013e32832ee371. PMID: 19561505; PMCID: PMC2811494.
2. Baskin E, Duman O, Beşbaş N, Ozen S. Hypercoagulopathy in a hemodialysis patient: are elevations in factors VII and VIII effective? *Nephron*. 1999;83(2):180. doi: 10.1159/000045504. PMID: 10516506.
3. Schlegel N. Thromboembolic risks and complications in nephrotic children. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(3):271-80. doi: 10.1055/s-2007-996100. PMID: 9255908.
4. Escolar G, Cases A, Bastida E, Garrido M, López J, Revert L, Castillo R, Ordinas A. Uremic platelets have a functional defect affecting the interaction of von Willebrand factor with glycoprotein IIb-IIIa. *Blood*. 1990 Oct 1;76(7):1336-40. PMID: 2207311.
5. Mezzano D, Pais EO, Aranda E, Panes O, Downey P, Ortiz M, Tagle R, González F, Quiroga T, Cáceres MS, Leighton F, Pereira J. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int*. 2001 Nov;60(5):1844-50. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00996.x. PMID: 11703602.
6. Casserly LF, Dember LM. Thrombosis in end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2003 May-Jun;16(3):245-56. doi: 10.1046/j.1525-139x.2003.16048.x. PMID: 12753687.
7. Koury J, Schnakenberg C, Villasenor C, Abraham S. A Distinctive Approach to Venous Thromboembolism Treatment in a Pediatric, Hemodialysis Patient: A Case Report. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021;26(1):104-106. doi: 10.5863/1551-6776-26.1.104. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33424508; PMCID: PMC7792142.
8. Lassandro G, Palmieri VV, Palladino V, Amoroso A, Faienza MF, Giordano P. Venous Thromboembolism in Children: From Diagnosis to Management. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jul 11;17(14):4993. doi: 10.3390/ijerph17144993. PMID: 32664502; PMCID: PMC7400059.

9. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):1001-8. doi: 10.1542/peds.2009-0768. Epub 2009 Sep 7. PMID: 19736261.
10. Polikoff LA, Faustino EV. Venous thromboembolism in critically ill children. *Curr Opin Pediatr*. 2014 Jun;26(3):286-91. doi: 10.1097/MOP.0000000000000084. PMID: 24732566; PMCID: PMC4137567.
11. Van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr*. 2001 Nov;139(5):676-81. doi: 10.1067/mpd.2001.118192. PMID: 11713446.
12. Thom K, Lensing AWA, Nurmeev I, Bajolle F, Bonnet D, Kenet G, Massicotte MP, Karakas Z, Palumbo JS, Saracco P, Amedro P, Chain J, Chan AK, Ikeyama T, Lam JCM, Gauger C, Pap ÁF, Majumder M, Kubitza D, Smith WT, Berkowitz SD, Prins MH, Monagle P, Young G, Male C. Safety and efficacy of anticoagulant therapy in pediatric catheter-related venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVC-VTE). *Blood Adv*. 2020 Oct 13;4(19):4632-4639. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002637. PMID: 33002131; PMCID: PMC7556137.
13. Schneppenheim R, Greiner J. Thrombosis in infants and children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:86-96. doi: 10.1182/asheducation-2006.1.86. PMID: 17124045.
14. Rühle F, Stoll M. Advances in predicting venous thromboembolism risk in children. *Br J Haematol*. 2018 Mar;180(5):654-665. doi: 10.1111/bjh.15060. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29265336.
15. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr*. 1998 Dec;133(6):770-6. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70149-0. PMID: 9842042.
16. Van Ommen CH, Nowak-Göttl U. Inherited Thrombophilia in Pediatric Venous Thromboembolic Disease: Why and Who to Test. *Front Pediatr*. 2017 Mar 14;5:50. doi: 10.3389/fped.2017.00050. PMID: 28352625; PMCID: PMC5348488.

17. Raffini L, Thornburg C. Testing children for inherited thrombophilia: more questions than answers. *Br J Haematol.* 2009 Nov;147(3):277-88. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07820.x. Epub 2009 Jul 28. PMID: 19656153
18. Tormene D, Pagnan A, Prandoni P, Simioni P. Screening for thrombophilia in children: a puzzling decision with unclear implications. *J Thromb Haemost.* 2004 Jul;2(7):1193-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00755.x. PMID: 15219210.
19. Ünüvar A, Ören H, Balkan C, Fışgın T. Türk Pediatri Hematoloji Derneği hemostaz , tromboz ve hemofili alt komitesi adına. Çocukluk çağında tromboz tanı ve tedavi rehberi. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul,2014. .
20. Saracco P, Parodi E, Fabris C, Cecinati V, Molinari AC, Giordano P. Management and investigation of neonatal thromboembolic events: genetic and acquired risk factors. *Thromb Res.* 2009 Apr;123(6):805-9. doi: 10.1016/j.thromres.2008.12.002. Epub 2009 Jan 22. PMID: 19167028.
21. Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost.* 2003 May;1(5):915-21. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00158.x. PMID: 12871356.
22. Whitlatch NL, Ortel TL. Thrombophilias: when should we test and how does it help? *Semin Respir Crit Care Med.* 2008 Feb;29(1):25-39. doi: 10.1055/s-2008-1047560. PMID: 18302084.
23. Ozturk N, Bakan E, Gul MA, Bakan N, Sebin E, Kiziltunc A. The Frequency of Some Thrombophilic Mutations in Eastern Turkey. *Eurasian J Med.* 2016 Feb;48(1):2-5. doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.15007. PMID: 27026755; PMCID: PMC4792490.
24. Molinari AC, Saracco P, Cecinati V, Miano M, Parodi E, Grassi M, Banov L, De Mattia D, Giordano P. Venous thrombosis in children: an emerging issue. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011 Jul;22(5):351-61. doi: 10.1097/MBC.0b013e3283424824. PMID: 21681083.
25. Tichelaar YI, Kluin-Nelemans HJ, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2012 May;107(5):827-37. doi: 10.1160/TH11-09-0611. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22437808.

26. Mitchell L, Lambers M, Flege S, Kenet G, Li-Thiao-Te V, Holzhauer S, Bidlingmaier C, Frühwald MC, Heller C, Schmidt W, Pautard B, Nowak-Göttl U. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood*. 2010 Jun 17;115(24):4999-5004. doi: 10.1182/blood-2010-01-263012. Epub 2010 Mar 25. PMID: 20339086; PMCID: PMC2890143.
27. Atchison CM, Amankwah E, Wilhelm J, Arlikar S, Branchford BR, Stock A, Streiff M, Takemoto C, Ayala I, Everett A, Stapleton G, Jacobs ML, Jacobs JP, Goldenberg NA. Risk factors for hospital-associated venous thromboembolism in critically ill children following cardiothoracic surgery or therapeutic cardiac catheterisation. *Cardiol Young*. 2018 Feb;28(2):234-242. doi: 10.1017/S1047951117001755. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29115202.
28. Sirachainan N. Thalassemia and the hypercoagulable state. *Thromb Res*. 2013;132(6):637-41. doi: 10.1016/j.thromres.2013.09.029. Epub 2013 Sep 27. PMID: 24125597.
29. Ciccone MM, Miniello V, Marchioli R, Scicchitano P, Cortese F, Palumbo V, Primitivo SG, Sassara M, Ricci G, Carbonara S, Gesualdo M, Diaferio L, Mercurio G, De Pergola G, Giordano P, Favale S. Morphological and functional vascular changes induced by childhood obesity. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Dec;18(6):831-5. doi: 10.1177/1741826711398180. Epub 2011 Mar 9. PMID: 21450599.
30. Levy-Mendelovich S, Barg AA, Kenet G. Thrombosis in pediatric patients with leukemia. *Thromb Res*. 2018 Apr;164 Suppl 1:S94-S97. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.019. PMID: 29703491.
31. Revel-Vilk S, Yacobovich J, Tamary H, Goldstein G, Nemet S, Weintraub M, Paltiel O, Kenet G. Risk factors for central venous catheter thrombotic complications in children and adolescents with cancer. *Cancer*. 2010 Sep 1;116(17):4197-205. doi: 10.1002/cncr.25199. PMID: 20533566.

32. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, Vesely SK. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e737S-e801S. doi: 10.1378/chest.11-2308. Erratum in: *Chest*. 2014 Dec;146(6):1694. Dosage error in article text. Erratum in: *Chest*. 2014 Nov;146(5):1422. PMID: 22315277; PMCID: PMC3278066.
33. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S-e43S. doi: 10.1378/chest.11-2291. Erratum in: *Chest*. 2012 May;141(5):1369. Dosage error in article text. Erratum in: *Chest*. 2013 Aug;144(2):721. Dosage error in article text. PMID: 22315264; PMCID: PMC3278070.
34. Shaikh SA, Regal RE. Dosing of Enoxaparin in Renal Impairment. *P T*. 2017 Apr;42(4):245-249. PMID: 28381917; PMCID: PMC5358682.
35. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K, Bonnet D, Connor P, Hooimeijer HL, Torres M, Chan AKC, Kenet G, Holzhauer S, Santamaría A, Amedro P, Chalmers E, Simioni P, Bhat RV, Yee DL, Lvova O, Beyer-Westendorf J, Biss TT, Martinelli I, Saracco P, Peters M, Kállay K, Gauger CA, Massicotte MP, Young G, Pap AF, Majumder M, Smith WT, Heubach JF, Berkowitz SD, Thelen K, Kubitza D, Crowther M, Prins MH, Monagle P; EINSTEIN-Jr Phase 3 Investigators. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020 Jan;7(1):e18-e27. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30219-4. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31699660.
36. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jan;29(1):29-40. doi: 10.1093/ndt/gft209. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24132242.
37. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost*. 2004 Oct;30(5):579-89. doi: 10.1055/s-2004-835678. PMID: 15497100.

38. Jegatheswaran J, Hundemer GL, Massicotte-Azarniouch D, Sood MM. Anticoagulation in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease: Walking the Fine Line Between Benefit and Harm. *Can J Cardiol.* 2019 Sep;35(9):1241-1255. doi: 10.1016/j.cjca.2019.07.001. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31472820.
39. Hornung P, Khairoun M, Dekker FW, Kaasjager KAH, Huisman A, Jakulj L, Bos WJW, Rosendaal FR, Verhaar MC, Ocak G. Dosage reduction of low weight heparin in patients with renal dysfunction: Effects on anti-Xa levels and clinical outcomes. *PLoS One.* 2020 Oct 1;15(10):e0239222. doi: 10.1371/journal.pone.0239222. PMID: 33001983; PMCID: PMC7529211.
40. Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouyrie BX. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res.* 2002 Feb 1;105(3):225-31. doi: 10.1016/s0049-3848(02)00031-2. PMID: 11927128.
41. Mandel-Shorer N, Tzvi-Behr S, Harvey E, Revel-Vilk S. Central venous catheter-related venous thrombosis in children with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Thromb Res.* 2018 Dec;172:150-157. doi: 10.1016/j.thromres.2018.10.031. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30414505.
42. Kreuzer M, Bonzel KE, Büscher R, Offner G, Ehrich JH, Pape L. Regional citrate anticoagulation is safe in intermittent high-flux haemodialysis treatment of children and adolescents with an increased risk of bleeding. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Oct;25(10):3337-42. doi: 10.1093/ndt/gfq225. Epub 2010 Apr 26. PMID: 20466660.
43. (Enoxaparin (package insert). Greenville,NC.Sanofi-Aventis:2009.
44. Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-e600S. doi: 10.1378/chest.11-2305. PMID: 22315272; PMCID: PMC3278057.)
45. Lachish T, Rudensky B, Slotki I, Zevin S. Enoxaparin dosage adjustment in patients with severe renal failure: antifactor xa concentrations and safety. *Pharmacotherapy.* 2007 Oct;27(10):1347-52. doi: 10.1592/phco.27.10.1347. PMID: 17896889.

46. Thorevska N, Amoateng-Adjepong Y, Sabahi R, Schiopescu I, Salloum A, Muralidharan V, Manthous CA. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin. *Chest*. 2004 Mar;125(3):856-63. doi: 10.1378/chest.125.3.856. PMID: 15006942.
47. Barras MA, Duffull SB, Atherton JJ, Green B. Individualized compared with conventional dosing of enoxaparin. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Jun;83(6):882-8. doi: 10.1038/sj.clpt.6100399. Epub 2007 Oct 10. PMID: 17928819.
48. Moffett BS, Lee-Kim Y, Galati M, Mahoney D, Shah MD, Teruya J, Yee D. Population Pharmacokinetics of Enoxaparin in Pediatric Patients. *Ann Pharmacother*. 2018 Feb;52(2):140-146. doi: 10.1177/1060028017734234. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28962537.
49. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, Neunert C, Lillicrap D; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010 Sep;8(9):2063-5. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03975.x. PMID: 20626619.
50. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266. PMID: 11904577.
51. Crowther M, Lim W. Low molecular weight heparin and bleeding in patients with chronic renal failure. *Curr Opin Pulm Med*. 2007 Sep;13(5):409-13. doi: 10.1097/MCP.0b013e328216430d. PMID: 17940486.
52. Atiq F, van den Bemt PM, Leebeek FW, van Gelder T, Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Aug;71(8):921-9. doi: 10.1007/s00228-015-1880-5. Epub 2015 Jun 14. PMID: 26071276; PMCID: PMC4500846.
53. McMahon LP, Chester K, Walker RG. Effects of different dialysis membranes on serum concentrations of epoetin alfa, darbepoetin alfa, enoxaparin, and iron sucrose during dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2004 Sep;44(3):509-16. PMID: 15332224.

54. Pon TK, Dager WE, Roberts AJ, White RH. Subcutaneous enoxaparin for therapeutic anticoagulation in hemodialysis patients. *Thromb Res.* 2014 Jun;133(6):1023-8. doi: 10.1016/j.thromres.2014.03.036. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24718051.
55. Revel-Vilk S, Kenet G. Thrombophilia in children with venous thromboembolic disease. *Thromb Res.* 2006;118(1):59-65. doi: 10.1016/j.thromres.2005.05.026. Epub 2005 Jul 1. PMID: 15993476.
56. Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost.* 2003 May;1(5):915-21. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00158.x. PMID: 12871356.
57. Previato G, Loschiavo C, Lupo A, Faraggiana T, Valvo E, Tessitore N, Oldrizzi L, Maschio G. Clinical significance of plasma factor VIII levels in renal disease. *Clin Nephrol.* 1981 Oct;16(4):200-6. PMID: 6794966.