

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA DIŞKAPI ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ŞEFİ: Doç. Dr. Tülin Revide Şaylı

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ TROMBOZLU HASTALARIMIZIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arzu Meltem YUSUFOĞLU

ANKARA 2007

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA DIŞKAPI ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ŞEFİ: Doç. Dr. Tülin Revide Şaylı

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ TROMBOZLU HASTALARIMIZIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arzu Meltem YUSUFOĞLU

ANKARA 2007

TEŞEKKÜR

Öncelikle eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezin planlanmasından sonuçlanmasına kadar her safhada yardımlarını gördüğüm değerli hocam Sayın Doç. Dr. Tülin Revide Şaylı'ya, ihtisasım süresince sahip oldukları bilgi birikimini, destek ve hoşgörülerini esirgemeyen hocalarım Sayın Doç. Dr. Gülşen Köse'ye, Sayın Doç. Dr. Nilgün Çakar'a, Sayın Doç Dr. Sadi Vidinlisan'a, başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Bahattin Tunç'a, çalışmamın tamamlanmasında büyük katkıları bulunan Sayın Dr. Vildan Koşan Çulha'ya, Sayın Dr. M. Fatih Azık'a, Sayın Dr. Alev Güven'e, Sayın Dr. Aydan Değerliyurt'a, mutasyon analizlerinde yardımcı olan ve sağlıklı vaka grubunu bizimle paylaşan Sayın Prof. Dr. Aytemiz Gürgey'e, mutasyon analizlerinde yardımları olan Sayın Prof. Dr. Nejat Akar'a ve Sayın Uzman Biyolog Yonca Eğin'e, çalışmamın laboratuvar aşamasındaki yardımları ve güler yüzleri için tüm laboratuvar personeline, hasta verilerinin toplanmasında yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler.

Sevgi, destek ve sabırlarıyla her zaman yanımda olan canım annem, babam ve kardeşlerime en derin şükran duygularıyla...

ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ TROMBOZLU HASTALARIMIZIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tromboz çocukluk çağında nadir görülmekte olup, çocuklarda bu konudaki bilgiler sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı hastanemizde tromboz nedeniyle izlenen hastaların araştırılmasıydı. A. Çalışmaya 103 trombozlu hasta alındı. Hastaların epidemiyolojik özellikleri, klinik semptom ve bulguları, altta yatan hastalıklar, trombofilik risk faktörleri, ailede kalıtsal faktör varlığı, tedavi şekilleri ve komplikasyonlar değerlendirildi. 1. Hastaların ilk bulgularının ortaya çıktığı yaş ortalama 48 ± 4.42 aydı. En sık klinik bulgu hemiparezi (%58.2) idi. 2. Tüm hastaların %34.9'unda altta yatan hastalık vardı. En sık altta yatan hastalıklar perinatal hipoksi (%7.7), konjenital kalp hastalığı (%7.7) ve enfeksiyon (%3.8) idi. 3. Trombofilik risk faktörlerinden en sık aktive protein C rezistansı (APCR) (%49.1) ve Faktör V Leiden (FVL) (%21.3) mutasyonu saptandı. 4. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında tromboz riski FVL mutasyonu (OR: 3.4 %95 CI: 1.305-8.829), protrombin 20210A (PT G20210A) mutasyonu (OR: 4.7 %95 CI: 1-22.2) ve homozigot metilen tetrahidrofolat (MTHFR) mutasyonu (OR: 2.7 %95 CI 1-7.2) olanlarda yüksek bulundu. 5. Altta yatan hastalık olmasa da FVL, PT G20210A, MTHFR mutasyonlarının tromboz riskini arttırdığı bulundu (sırayla $p:0.394$, $p:1$, $p:0.95$). 6. Hastaların %12.6'sında ailede kalıtsal trombofilik faktör bulunmaktaydı. 7. Hastalardan yalnızca biri kaybedildi, bir hastada tromboz tekrarladı, iki hastada kanama oldu.

B. Ekstraserebral trombozlu hastalar, serebral trombozlu hastalarla karşılaştırıldı. 1. Altta yatan hastalık oranı ekstraserebral trombozlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). 2. Serebral trombozlu hastalarda en sık trombofilik risk faktörleri APCR (%50), FVL mutasyonu (%22.3), homozigot MTHFR mutasyonu (%18.9), homosistein yüksekliği (%18.2), lipoprotein (a) [Lp(a)] yüksekliği (%14.9), PT G20210A (%9.8); ekstraserebral trombozlu hastalarda ise APCR (%40), protein C (PC) eksikliği (%37.5), Lp(a) yüksekliği (%33.3), FVIII yüksekliği (%20) olarak saptandı. PC eksikliği ekstraserebral trombozlu hastalarda serebral trombozlu hastalara göre anlamlıydı ($p: 0.032$).

C. Serebral arteriyel ve sino-venöz trombozlu çocuklar karşılaştırıldı. 1. Trombofilik risk faktörleri serebral arteriyel trombozda sırasıyla APCR (%42.9), homozigot MTHFR mutasyonu (%26.1), FVL mutasyonu (%25.9), antifosfolipid antikorlar (APA) (%25), homosistein yüksekliği (%23.8); serebral venöz trombozda ise APCR ve Lp(a) yüksekliği %42.9, FVIII (%33.3), homozigot MTHFR mutasyonu (%22.2), homosistein yüksekliği (%12.5) olarak saptandı. Serebral arteriyel ve venöz trombozlu hastalar arasında epidemiyolojik faktörler, altta yatan hastalıklar ve tedavi süresi açısından fark saptanmadı. Sonuç olarak; sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında tromboz riskini FVL mutasyonu 3.4 kat, PT G20210A mutasyonu 4.7 kat ve homozigot MTHFR mutasyonu 2.7 kat arttırmakta olup, bu mutasyonların hepsi altta yatan hastalık olmasa da tromboz için risk faktörüdür. Ayrıca trombozlu çocuklarda mutasyonlara ek olarak homosistein yüksekliği, PC eksikliği, Lp(a) yüksekliği, FVIII yüksekliği, APA da araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: çocuklarda tromboz, etiyoloji, trombofilik faktörler

ABSTRACT

EVALUATION OF CHILDHOOD PATIENTS WITH THROMBOSIS

Although thrombosis in childhood is rare, little is known about thrombosis in children. The aim of this study was to investigate the thrombotic patients following in our hospital. **A.** A total of 103 patient accepted for the study. Epidemiological features, clinical symptoms and signs, underlying diseases, thrombophilic risk factors, presence of hereditary factors in family, therapy types and complications of patients were evaluated. 1. The age of first signs were mean of 48 ± 4.42 months. Hemiparesis (%58.2) was the most clinical symptom. 2. Underlying disease was detected %34.9 of all patients. The most common underlying diseases were perinatal hypoxia (%7.7), congenital heart disease (%7.7) and infection (%3.8). 3. Activated protein C resistance (APCR) (%49.1) and Factor V Leiden mutation (%21.3) were the most common thrombophilic risk factors. 4. Thrombosis risk was significant for FVL mutation (OR: 3.4 %95 CI: 1.305-8.829), prothrombin 20210A (PT G20210A) mutation (OR: 4.7 %95 CI: 1-22.2) and homozygous methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutation (OR: 2.7 %95 CI 1-7.2) in patients comparing healthy controls. 5. FVL, PT G20210A, MTHFR mutation were found to increase thrombosis risk (in order of $p:0.394$, $p:1$, $p:0.95$) without presence of underlying disease. 6. Familial hereditary risk factors were found in %12.6 of patients. 7. Only one patient died, recurrence of thrombosis in one patient and hemoraghy in two patients were seen.

B. Patients with extracerebral thrombosis were compared with cerebral thrombosis. 1. Underlying diseases were significant in patients with extracerebral thrombosis ($p<0.001$). 2. Most common thrombophilic risk factors in cerebral thrombosis were APCR (%50), FVL mutation (%22.3), homozygous MTHFR mutation (%18.9), elevation of homocystein level (%18.2), elevation of Lp(a) (%14.9), PT G20210A (%9.8); in extracerebral thrombosis were APCR (%40) and protein C (PC) deficiency (%37.5), elevation of lipoprotein (a) [Lp(a)] (%33.3), elevation of FVIII (% 20). PC deficiency in extracerebral thrombosis was significant than cerebral thrombosis ($p:0.032$).

C. Children with cerebral arterial and sino-venous thrombosis were compared. 1. Thrombophilic risk factors in cerebral arterial thrombosis were in order of APCR (%42.9), homozygous MTHFR mutation (%26.1), FVL mutation (%25.9), antiphospholipid antibody (APA) (%25), elevation of homocystein level (%23.8); in cerebral sino-venous thrombosis APCR and elevation of Lp(a) level %42.9, elevation of FVIII (% 33.3), homozygous MTHFR mutation (%22.2), elevation of homocystein level (%12.5). There was no difference between cerebral arterial thrombosis and sino-venous thrombosis for epidemiological factors, underlying diseases and duration of therapy. In summary; as compared to healthy controls FVL, PT G20210A and MTHFR mutation increases thrombosis risk respectively 3.4 fold, 4.7 fold, 2.7 fold and all of them are risk factors for thrombosis with no association of underlying diseases. Children with thrombosis must be searched for homocysteine elevation, PC deficiency, elevation of Lp(a) level, elevation of FVIII and APA addition to mutations.

Key words: childhood thrombosis, etiology, thrombophilic factors

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Primer Hemostatik Mekanizma	2
2.2. Sekonder Hemostatik Mekanizma	2
2.3. Hemostatik Mekanizmaların Birbiriyle İlişkisi	4
2.4. Fibrinoliz	4
2.5. Koagülasyonun Doğal İnhibitörleri	5
2.6. Trombotik Bozukluk	6
2.7. Kalıtsal Trombotik Bozukluklar	9
2.7.1. Antitrombin III	9
2.7.2. Protein C	9
2.7.3. Protein S	11
2.7.4. Aktive Protein C Rezistansı ve Faktör V Leiden Mutasyonu	11
2.7.5. Protrombin G20210A Mutasyonu	12
2.7.6. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Mutasyonu	13
2.7.7. Hiperhomosisteinemi	13
2.7.8. Faktör VII	14
2.7.9. Faktör IX	15
2.7.10. Faktör XI	15
2.7.11. Lipoprotein a	15
2.7.12. Antifosfolipid Antikorlar	16
2.8. Tromboz Tanısı	16
2.9. Tromboz Tedavisi	19
2.9.1. Antikoagülan Tedavi	19
2.9.2. Antiagregan Tedavi	22
2.9.3. Trombolitik Tedavi	22
2.10. Trombotik Hastalarda Profilaksi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	26
4.1. Hastaların Genel Olarak Değerlendirilmesi	26
4.1.1. Epidemiyolojik Özellikleri	26
4.1.2. Klinik Semptomlar ve Bulgular	26
4.1.3. Altta Yatan Hastalıklar	27
4.1.4. Trombofilik Risk Faktörleri	28
4.2. Serebral ve Ekstraserebral Trombozlu Hastaların Değerlendirilmesi	30
4.3. Serebral Arteriyel ve Sino-Venöz Trombozlu Hastaların Değerlendirilmesi	33
4.4. Kalıtsal ve Kazanılmış Risk Faktörleri	35
4.5. Ailede Kalıtsal Faktör Pozitifliği	35
4.6. Tedavi Şekilleri	36
4.7. Komplikasyonlar	36
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	44
7.KAYNAKLAR	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
APC	Aktive protein C
APCR	Aktive protein C rezistansı
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
α 2AP	Alfa2-antiplazmin
ANA	Antinükleer antikor
APA	Antifosfolipid antikorlar
APIgM	Antifosfolipid immunglobulin M
AKIgM	Antikardiolipin immunglobulin M
ATIII	Antitrombin III
BT	Bilgisayarlı tomografi
DVT	Derin ven trombozu
DMAH	Düşük moleküler ağırlıklı heparin
EKO	Ekokardiyografi
FVL	Faktör V Leiden
HH	Hiperhomosisteinemi
HMWK	Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
Ig	İmmunglobulin
Lp(a)	Lipoprotein (a)
MRA	Manyetik rezonans anjiyografi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MTHFR	Metilentetrahidrofolat redüktaz
pAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör
PC	Protein C
PS	Protein S
PT G20210A	Protrombin 20210A
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
OA	Oral Antikoagülanlar
SLE	Sistemik lupus eritematozus
TF	Doku faktörü
TFPI	Doku faktörü yolak inhibitörü
t-pA	Doku plazminojen aktivatörü
u-pA	Ürokinaz tipi plazminojen
UFH	Unfraksiyone heparin
VTE	Venöz tromboemboli

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1.1. Koagülasyon mekanizması	5
2.1. APC'nin etki mekanizması	10

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Venöz tromboz için risk faktörleri	7
2.2. Arteriyel tromboz için risk faktörleri	8
2.3. Pediatrik hastalarda önerilen trombofili testleri	18
2.4. Trombofilik faktör düzeylerinin trombüs ve tedavi ile değişimi	19
2.5. Doz ayarlama tablosu	20
3.1. Tanı yöntemleri	24
3.2. Trombofilik faktörlerin tromboz sırası ve sonrasındaki bozuklukları	25
4.1. Trombozlu çocukların semptom ve klinik bulguları	27
4.2. Trombozlu çocuklarda altta yatan hastalıklar	28
4.3. Hastaların trombofilik faktörleri	29
4.4. Hastaların genetik mutasyonlarının özellikleri	29
4.5. Trombozlu hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması	30
4.6. Trombozlu hastalarda mutasyon ve altta yatan hastalıkların etkisi	30
4.7. Ekstraserebral trombozlu hastalar	31
4.8. Serebral ve ekstraserebral trombozlu hastaların özellikleri	32
4.9. Serebral arteriyel ve venöz trombozlu hastaların epidemiyolojik ve kalıtsal risk faktörleri	34
4.10. Hastaların trombofilik faktörler ve altta yatan hastalık yönünden risk faktörleri	35
4.11. Trombozlu hastalarda komplikasyonlar	36

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Trombozlar önemli bir hastalık grubudur ve çocukluk çağında erişkinlere göre daha az görülür. Semptomatik tromboz insidansı erişkinlerde yılda 1.6/1000 iken (1), çocukluk çağında bu oran 1/100.000'e düşmektedir (2). Ancak radyoloji alanındaki ilerlemeler, çocukluk çağındaki tromboz hastalarına tanı konulma sıklığını arttırmıştır.

Erişkinlerde olduğu gibi, çocukluk çağında da kalıtsal ve kazanılmış risk faktörleri tromboz olasılığını arttırmaktadır (3,4,5). Son yıllarda DNA teknolojisindeki gelişmeler kalıtsal hiperkoagulabiliteye yol açan risk faktörlerinin ayrıntılı incelenmesini mümkün kılmaktadır. Trombotik olaylarda, altta yatan etyolojik nedenlerin bilinerek daha uygun tedavi yaklaşımı ve profilaksinin uygulanmasıyla, bu hastalarda morbidite ve mortalite azaltılabilmektedir.

Günümüzde tromboz nedeniyle izlenen hastalarda Factor V G1691A, protrombin G20210A, MTHFR C677T gibi mutasyonların yanısıra protein C, protein S, antitrombin III eksikliği, aktive protein C rezistansı, lipoprotein (a), homosistein yüksekliği, antifosfolipid antikorlar gibi risk faktörleri teknolojik gelişmelerle daha fazla araştırılabilmesine rağmen halen trombozun etiyopatogenezi hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Ayrıca çocuklarda akut trombozda trombolitik ve antikoagülan tedavi protokolleri konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Erişkinlerdeki protokollerden uyarlanan veya sınırlı sayıda çocuk hastada yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilerle, trombozlu çocuklar izlenmektedir.

Ülkemizde çocukluk çağındaki trombozlu hastalar ile ilgili sınırlı çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmamızda çocukluk çağı trombozlarında rol oynayan etyolojik nedenlerin ve risk faktörlerinin saptanması, klinik özelliklerinin değerlendirilmesi, arteriyel ve venöz tromboz hastalarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Hemostaz, kanın dolaşımında sıvı halde kalmasını sağlayan fizyolojik mekanizmadır. Bu durum prokoagülan (pıhtılaşmayı sağlayan) ve antikoagülan (pıhtılaşmayı engelleyen) faktörlerin dengede olması ile sağlanır. Bu mekanizmaların düzenlenmesinde endotel, kanın şekilli elemanları, koagülasyon ve antikoagülasyondan sorumlu plazma proteinleri ve diğer faktörler sorumludur. Protrombotik ve antitrombotik faktörlerdeki değişim anormal bir kitle (tromboz) ile sonuçlanır.

Damar hasarından sonra gelişen refleks vazokonstriksiyonu (vasküler faz) takiben trombosit tıkaçı (primer hemostaz-trombosit fazı) ve fibrin trombüsü (sekonder hemostaz-plazma fazı) oluşur.

2.1. Primer hemostatik mekanizma (Trombosit fazı)

Travmadan sonraki 1-2 saniye içinde refleks olarak zedelenen damarda oluşan vazokonstriksiyon kan akımının yavaşlamasına neden olur. Dolaşımdaki trombositler endoteldeki VWF'e GpIb reseptörleri ile bağlanır (adezyon). Bağlanmadan sonra trombositler aktifleşerek depo granüllerini (adenozin difosfat [ADP], tromboxane A₂, diğer depo proteinleri) ortama salarlar. Bunun sonucunda agregasyon gerçekleşir. Agregasyon esnasında trombositlerin GPIIb-IIIa reseptörleri ve fibrinojen ara bağlayıcı molekül görevi üstlenir (6,7). Sonuçta kanamayı durduracak geçici pıhtı meydana gelir.

2.2. Sekonder hemostatik mekanizma (Plazma fazı)

Hemostazın sekonder fazında protrombin trombine dönüşür. Protrombinin (FII) trombine (FIIa) dönüşümü iki major yoldan (ekstrensek ve intrinsek sistemler) olur. Her iki sistem de birbiriyle ilişkilidir ve sonuçta ortak yolda faktör X'dan fibrin oluşur.

Ekstresek yol

Bugün için koagülasyon mekanizmasının hücre bütünlüğü bozulunca kanla temas eden doku faktörünün (TF, tromboplastin) FVII'yi aktive ederek (ekstresek yol) başladığı görüşü hakimdir. FVIIa, TF ile bağlandığında enzimatik aktivitesi çok belirgin artar. FVII'nin koagülasyon aktivitesi ayrıca FXIIa ve FIXa ile arttırılır. TF membran proteini olduğundan TF/FVIIa kompleksi membran yüzeyine yapışır. Bu şekilde koagülasyon mekanizması sadece lokal olarak gerektiği yerde aktive olur. FVIIa/TF kompleksi ile FIX ve FX aktive edilir ve protrombinin trombine (FIIa) dönüşümü sağlanır. Bu şekilde oluşan trombin ve onun etkisiyle fibrinojenden oluşan fibrinin çok düşük düzeyde olduğu ve totalin %4'ünü oluşturduğu bilinmektedir. Trombin fibrinojen molekülünden fibrinopeptid A ve B fragmanlarını kopararak fibrin monomerlerini daha sonra monomerlerin bir araya gelmesi ile fibrin polimerlerini oluşturur. Trombin aynı zamanda FXIII'ü aktive ederek fibrin polimerlerinin çapraz bağlarının oluşması ve güçlü fibrin pıhtısının meydana gelmesini sağlar. Böylece kan kaybına karşı sağlam hemostatik bariyer oluşmuş olur (6,8,9).

İntrensek yol:

Koagülasyon sisteminde ekstresek yol ile başlayan ve az miktarda fibrin oluşumu ile sonlanan ilk koagülasyon aktivasyonu endotelden salınan doku faktör olarak inhibitörü (TFPI) aracılığıyla bloke edilir. Bu nedenle devreye intrensek yol girer. Prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK) varlığında FXII, aktif şekli olan FXIIa'ya dönüşür. Daha sonra FXI, FXIIa ve protrombin ile aktive olarak FXIa'ya dönüşür. Aktif FXI, Ca^{++} ve fosfolipid varlığında FIX ve FVIII'i aktive eder. FIXa, FVIIIa, Ca^{++} ve fosfolipid varlığında FX'u aktive eder. Koagülasyon yolunun son basamağı protrombinaz kompleksi tarafından katalizlenir ve protrombin trombine dönüştürülür. FXa ayrıca FVIII ve FV'i aktive ederken, trombin de ayrıca FV, FVIII, FXI ve trombositleri aktive eder.

2.3. Hemostatik mekanizmaların birbiriyle ilişkisi

Koagülasyonu aktive eden her yol aynı seviyede bir inhibitör sistemle kontrol altında tutularak hemostatik mekanizmanın sadece hasar bölgesinde aktive olması ve tamir tamamlanınca zarar gören vasküler yapının dolaşıma açılması mümkün olmaktadır. Bunun için hemostazın üç komponenti (kan damarları, trombositler, plazma koagülasyon faktörleri) birbirleriyle ilişkili olarak fonksiyon görür.

Endotel hücreleri trombosit adezyon ve agregasyonuna engel olan (prostaglandin I₂, ADP, nitrik oksit), koagülasyonu başlatan (kollajen, fibronectin, von Willebrand faktör [vWF]), fibrin çözünürlüğünü arttıran (doku plazminojen aktivatör), trombin inhibisyonunu katalizleyen (heparin ve trombomodülin) ve fibrinin çözülmeye başlamasını inhibe eden (doku plazminojen aktivatör inhibitör) faktörleri salgılar.

Pıhtılaşma sürecinde trombositlerin yoğun cisimciklerinden ADP, serotonin, kalsiyum, alfa granüllerinden fibrinojen, vWF, faktör V, HMWK, fibronectin, α 1 antitripsin, β -tromboglobulin, trombosit faktör 4, trombosit kaynaklı büyüme faktörü salınır. Ayrıca trombositler koagülasyon faktörlerinin bir araya toplanıp (ör; VIIa, Ca⁺⁺, IXa, ve Va, Ca⁺⁺, Xa kompleksleri) bağlanması için uygun yüzey sağlarlar. Trombositler agregasyon yoluyla pıhtı büyüklüğünü arttırırlar, serotonin salarak kan damarı kasılmasını düzenler ve heparini nötralize ederler. Vitamin K bağımlı faktörler trombositlerin fosfolipid yüzeyinde aktive olur (8).

2.4. Fibrinoliz

Trombin prokoagülan sistemi aktive ettikten sonra sağlam endotel yüzeyindeki trombomodüline bağlanır. Trombomodülin bağlı trombin daha fazla prokoagülan kalmaz, protein C'yi aktive ederek antikoagülan rol üstlenir (6).

Fizyolojik olarak fibrin depolanımının ortadan kaldırılması gereklidir. Trombüs içindeki fibrin, doku plazminojen aktivatörü (t-pA) için en önemli uyarandır ve aktive olunca plazminojeni aktif formu olan plazmine dönüştürür. Plazminin fibrin üzerine etki etmesiyle fibrinoliz başlar. Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (u-pA) ise fibrinden bağımsız bir şekilde aktive olmaktadır. T-pA ve u-pA

2.6. Trombotik bozukluk

Tromboz gelişimi multifaktöriyeldir. Trombozun fizyopatolojisi ilk kez Rudolf Virchow tarafından belirtilmiştir. Buna göre tromboz fizyopatolojisinde üç faktör rol almaktadır;

1. kan akımında yavaşlama (staz)
2. damar duvarı hasarı
3. kan bileşenlerinde değişiklik

Venöz tromboz

Yavaşlamış kan akımı venöz tromboza neden olur. Kan koagülabilitesindeki değişiklikler önemli bir nedenidir. Venöz tromboz gelişiminde rol oynayan primer (kalıtsal) ve sekonder (kazanılmış) nedenler tablo 2.1’de özetlenmiştir. Çocuklardaki venöz trombozların >%90’ında bu risk faktörlerinden en az biri bulunur (12,13). Venöz tromboz için risk faktörlerinin en önemlisi santral venöz kateterdir ve genellikle trombüslerin büyük kısmı üst venöz sistemde yerleşir (14,15).

Arteriyel tromboz

Endotel hasarı ile primer hemostatik mekanizma devreye girer ve arteriyel tromboz oluşur. En önemli komplikasyonu vasküler oklüzyondur. Arteriyel tromboz kalıtsal ve kazanılmış risk faktörleri varlığında meydana gelir (Tablo 2.2).

Tablo 2.1. Venöz tromboz için risk faktörleri (8,16)

Kalıtsal nedenler	Kazanılmış nedenler
Antitrombin III eksikliği	Travma (vene girişim, IV kateter, cerrahi, kaza ile olan travma)
Protein C eksikliği	Termal hasar
Protein S eksikliği	İmmün kompleksler
Faktör V Leiden'e (FVL) bağlı APC direnci	Enfeksiyon
Plazminojen eksikliği	Ağır dehidratasyon
Disfibrinojenemi	Şok
Faktör XII (Hageman Faktör) eksikliği	İmmobilizasyon
Prekallikrein eksikliği	Kanser
Heparin kofaktör II eksikliği	L-Asparaginaz tedavisi
Plazminojen aktivatör eksikliği	Oral kontraseptifler
Artmış plazminojen aktivatör inhibitörü	Siyanotik kalp hastalıkları
α 2 makroglobulin eksikliği	Hamilelik
Histidinden zengin glikoprotein artışı	Nefrotik sendrom
Homosisteinemi	Karaciğer hastalığı
Lipoprotein a yüksekliği	Neonatal asfiksi
	Diabetik anne bebeği
	Sistemik lupus eritematozus (antikardiolipin, antifosfolipid antikorları)
	Hiperviskozite sendromları
	a. Myeloproliferatif hastalıklar (Polisitemia Vera, Kronik Myeloid Lösemi, Esansiyel Trombositemi, Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri)
	b. Hiperlökositoz (Akut lösemiler)
	c. Disproteinemiler (Multipl Myelom, Waldenström Makroglobulinemisi, Kriyoglobulinemi)
	d. Orak hücreli anemi
	K vitamini bağımlı faktörlerin infüzyonu

Tablo 2.2. Arteriyel tromboz için risk faktörleri (8)

Kalıtsal Nedenler	Kazanılmış nedenler
Homosistinüri	A. Vasküler yaralanma
Marfan sendromu	Travma
Familyal hiperkolesterolemi	Vasküler hastalık
Mitral valv prolapsusu	Enfeksiyon
	Periarteritis nodosa
	Sistemik lupus eritematozus
	Şok
	Trombotik trombositopenik purpura
	Hemolitik üremik sendrom
	Kronik diseminere intravasküler koagülasyon
	Orak hücreli anemi
	Nefrotik sendrom
	Diabetes mellitus
	Hiperlipidemi
	B. Kardiak hastalık
	Kardiak protez
	Kawasaki hastalığı
	Primer endokardiyal fibrozis
	Genişlemiş sol atriyum ve atriyal fibrilasyon
	Hipereozinofilik sendrom
	Siyanotik konjenital kalp hastalığı
	C. Hiperviskozite sendromları
	Miyeloproliferatif bozukluklar (polistemia vera, kronik myelositer lösemi, esansiyel trombositemi, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri)
	Hiperlökositoz

2.7. Kalıtsal trombotik bozukluklar

2.7.1. Antitrombin III

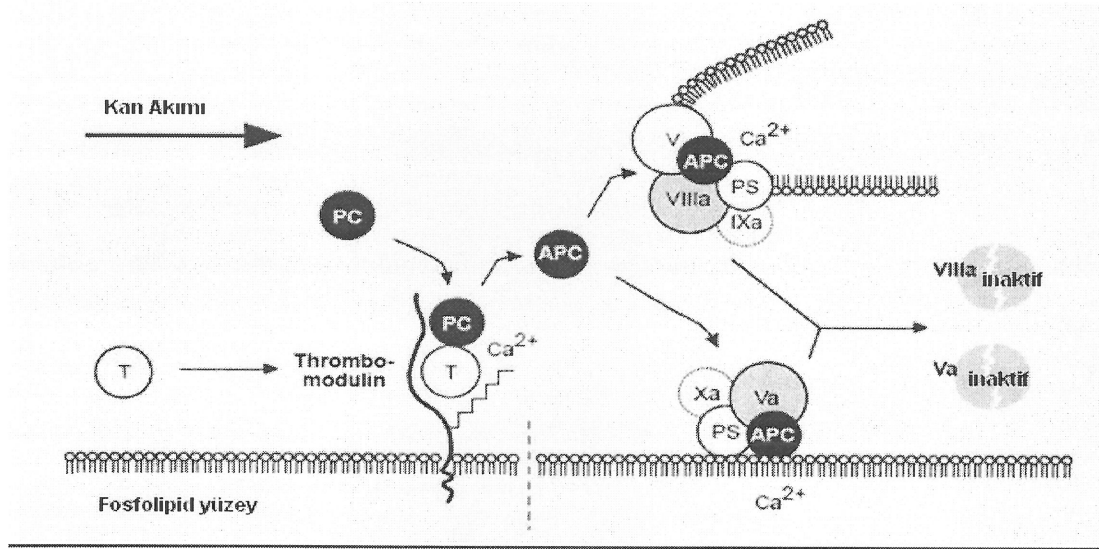
Antitrombin III (ATIII) başlıca karaciğer parenkimal hücrelerinde sentezlenir. Ayrıca trombosit ve endotel hücre yüzeyinde bulunur. Normal plazma konsantrasyonu 112-140mg/L'dir. Yarılanma ömrü 2-3 gündür. ATIII, endotel hücrede bulunan heparan sulfata bağlanınca trombinin inhibe eder. Ayrıca FXIIa, FXIa, FXa, FIXa, kallikreini ve plazmini de inaktive eder. ATIII'ün trombin ve heparin bağlayan olmak üzere iki önemli fonksiyonel kısmı vardır. α ATIII total miktarın %90'ıdır, β ATIII heparine daha yüksek afinite gösterir. ATIII ve aktive pıhtılaşma faktörleri arasındaki etkileşim heparin varlığında yaklaşık 1000 kat artar. ATIII-heparin kompleksi ile trombinin inaktivasyonu için FXa, FXIa gibi diğer proteazlarda gerekmeyen özel bir bağlanma gerekir. Düşük moleküler ağırlıklı heparinler (DMAH) bu ekstra bağlanma için yetersiz kalır. Bu nedenle DMAH'ler trombinin inhibe edemezken FXa ve diğer enzimleri inaktive ederler. Bu nedenle DMAH'lerin etkileri trombin bağımlı aPTT veya aktive pıhtılaşma zamanı gibi testlerle ölçülemez (17).

ATIII eksikliği kalıtsal veya kazanılmış olabilmektedir. Kalıtsal ATIII eksikliği otozomal dominant geçmektedir. Kazanılmış eksiklik başlıca yetersiz sentez (siroz gibi karaciğer hastalıkları, L-Asparaginaz tedavisi, premature bebek), plazmadan artmış kayıp (yanık, nefrotik sendrom, multipl travma, enteropati), artmış intravasküler tüketim (yaygın damar içi pıhtılaşması, sepsis, şok) gibi durumlarda görülebilir. ATIII eksikliği trombozlu hastaların yaklaşık %1-2'sinden sorumludur. Bu vakalarda tromboz genelde alt ekstremitededir (17,18).

2.7.2. Protein C

Protein C (PC), K vitaminine bağlı olarak karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Seegers ve arkadaşları tarafından 1976'da tanımlanan PC, antikoagülan sistemin önemli bir komponentidir (19). PC'nin aktivasyonu için kalsiyum, trombin, PS ve trombomodülüne ihtiyaç vardır. Trombin endotel

hücrelerindeki trombomodüline bağlanınca PC aktive olur (APC) ve koagülasyon faktörlerinden FVa ve FVIIIa'yı proteolitik olarak yıkarak inaktive hale getirir. Bu şekilde pıhtı oluşumunu sonlandırır (20,21). PC aynı zamanda PAI-1'de inhibe eder (22). PC inhibitörü, APC'yi yavaş inhibe eder. Bu inhibitör plazminojen aktivatör inhibitörü III olarak da bilinir. α 1AT de APC'yi inhibe eder (23). Azalmış PC seviyeleri fibrin oluşumunu aşırı arttırıp tromboza sebep olur (24). Şekil 2.1'de APC'nin etki mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 2.1. APC'nin etki mekanizması

Protein C eksikliği iki tiptir. Tip 1 en sık görülen formdur. PC'nin hem antijenik düzeyi hem de aktivitesi azalmıştır. Tip 2'de PC aktivitesi, PC miktarından çok daha fazla azalmıştır. Bu tipte spesifik aktivitesi düşük anormal bir PC molekülü sentezlenir (25).

Heterozigot PC eksikliği normal kişilerde %0.2-0.4, trombozlu ve kalıtsal trombofilili hastaların yaklaşık %2-5'inde bulunur. ATIII eksikliği gibi trombozların büyük çoğunluğu venöz sistemde ve alt ekstremitededir. Heterozigot eksiklik ayrıca warfarine bağlı cilt nekrozlarından da sorumludur (8).

Homozigot PC eksikliği genelde yaşamın 2. dekadında tekrarlayan venöz trombozlar ile belirti verir. Ancak yenidoğanlarda purpura fulminans, yaygın damar içi pıhtılaşma, progresif cilt nekrozu, renal ven, mezenterik ven ve dural venöz sinüslerde tromboz görülebilir.

2.7.3. Protein S

Protein S (PS), karaciğer, endotel, megakaryositler ve beyin hücrelerinde yapılmaktadır. PC'nin etki göstermesi için gerekli olan bir kofaktördür, aktif haldeki FV üzerine olan etkiyi arttırmaktadır (26). PS, plazmada 2 şekilde bulunur. Serbest form biyolojik olarak aktif olandır ve kompleks form kompleman C4b'ye bağlıdır (12,27).

PS eksikliği 3 tiptir: tip1- serbest PS düşük ve bağlı PS normal, tip 2a-hem serbest hem bağlı PS düşük, tip 2b- fonksiyon bozukluğu ile birlikte normal serbest PS ve bağlı PS (22).

PS eksikliği otozomal dominant geçişlidir ve PC eksikliğine göre daha az görülmektedir (27). PS eksikliği trombozlu hastaların yaklaşık olarak %2-3'ünde bulunur. Venöz trombozlara eşlik etmektedir.

Çocukların hemostatik sistemi erişkinlerden farklılık gösterir. Özellikle yenidoğan dönemi ve ilk 6 aydaki süt çocuklarında bazı pıhtılaşma faktörleri oldukça düşük düzeyde bulunmakla birlikte PC, PS, ATIII gibi eksikliği pıhtılaşmayı arttıran faktörlerin düzeyi de düşüktür. Bu durum fizyolojik bir dengeyi yansıtmakta ve çocuklarda tromboza eğilimin az olmasını açıklamaktadır (28).

2.7.4. Aktive Protein C rezistansı ve Faktör V Leiden Mutasyonu

Normal koşullarda aktive protein C (APC), FVa ve FVIIIa'yı parçalayarak tromboza eğilimi engellemektedir. 1993 yılında yapılan bir çalışmayla üç hastanın plazmasına APC eklendiği halde antikoagülan etkinin çok az veya hiç olmadığı saptanmıştır (29-31). APC rezistansı (APCR) olarak adlandırılan bu durumda, faktör V (FV) APC tarafından parçalanmaya direnç göstermekte ve sonuçta tromboza eğilim olmaktadır (31). FV Leiden mutasyonunda, FV geninin 1691. nükleotid pozisyonundaki adenin (A) ile guaninin (G) yer değişimi olur. Sonuçta APC'nin FV molekülünü proteolizise uğrattığı ağır zincirdeki bölgede (Ag-306, Ag-506, Arg-679) 506. pozisyonundaki arginin, glutamin ile yer değiştirmiş olur. Mutant FVa, normal FV aktivitesi gösterir ama 506. pozisyonundaki kırılmayla direnç kazanarak normal FVa'dan daha yavaş inaktive olur (32,33).

APCR, venöz tromboz olan hastalarda ATIII, PC, PS eksikliklerine göre 5-10 kat daha sık görülmektedir (34). Kalıtsal APCR olan hastaların %80-95'inden FVL mutasyonunun sorumlu olduğu bildirilmiştir (31).

Son zamanlarda APC rezistansı tekrar gözden geçirilmiş ve FV Leiden'den bağımsız olarak venöz tromboz için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. APC rezistansı, FVL mutasyonu olmayan vakalarda da pozitif olabilmektedir. Kazanılmış APC rezistansı ile ilgili olan bu durumlar; inflamatuvar hastalıklar, hamilelik, oral kontraseptif alımıdır. Bu durumlarda FVIII seviyelerinde de yükseklik bildirilmiştir (30,35,36).

Günümüzde venöz tromboza sebep olan en sık kalıtsal trombofili nedeni FVL mutasyonudur ve hastaların yaklaşık 1/5'inde bulunur (37). Çocuklarda tetikleyici ek bir faktörün varlığında FVL mutasyonu erken yaşta tekrarlayan venöz tromboza sebep olmaktadır (38). Heterozigot FVL mutasyonu taşıyanlarda, venöz tromboz riskinin normallere göre 5-10 kat, homozigot olanlarda ise 50-100 kat artmış olduğu bildirilmektedir (39-41). Çocukluklarda FVL mutasyonunun serebral infarkt ve venöz trombozlarda önemli risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (42,43).

2.7.5. Protrombin G20210A Mutasyonu

Bu mutasyonda protrombin geninin translasyona uğramayan 3' bölgesinde, 20210 pozisyonundaki guaninin adenin ile yer değiştirmesi sonucunda karaciğerde protrombin biyosentezinde artış olmaktadır. Mutasyon tüm yaş gruplarında venöz trombozla ilişkilidir ve venöz tromboz riskini 2-3 kat arttırmaktadır (44). Heterozigot şekli, sağlıklı popülasyonda %1-2, venöz trombozu olan hastalarda %6-8 sıklıkta görülmektedir (45). Ayrıca PT G20210A taşıyıcılarında PS aktivitesinin azaldığı ve bu bireylerde artmış protrombin seviyelerinin olduğu gösterilmiştir (46).

FVL ve PT G20210A mutasyonu birlikteliği venöz tromboembolizm ve tekrarlayan venöz tromboembolizm yönünden daha büyük risk yaratır (38, 47).

2.7.6. Metilentetrahidrofolat redüktaz mutasyonu

5, 10 metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), folatın homosisteine dönüşümünde rol oynayan bir enzimdir. MTHFR geninde beş değişik mutasyon tanımlanmıştır. 677C-T tipi en sık araştırılmış olan tiptir. 1298A-C daha az incelenmiştir. 1068T/C, 1178+31TC ve 1317T/C tipleri klinik olarak önemli değildir. Mutasyon ile nükleotidin 677. pozisyonundaki C-T dönüşümü, alanini valin rezidüsüne çevirir. Bu şekilde enzim 37°C'de termolabil özellik kazanır. Mutasyonu homozigot taşıyanlarda enzim aktivitesi %50'den fazla azalmıştır. Birçok çalışmada 677C-T mutasyonu ve hiperhomosisteinemi arasında ilişki bulunmuştur (48). Homozigot mutasyon taşıyıcılarında plazma folat konsantrasyonu düşük olduğunda homosistein seviyesi %25 daha yüksek olmaktadır. Homosistein seviyesinin azaltılmasında folat alımı önemlidir (49). Hiperhomosisteineminin venöz tromboz ile ilişkili olması nedeniyle, MTHFR 677C-T mutasyonunun venöz tromboz için risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte birçok çalışmada bu mutasyonun venöz tromboz ile zayıf ilişkili olduğu gösterilmiştir (50,51).

2.7.7. Hiperhomosisteinemi

Homosistein, diyetle alınan metioninin folik asit, vit B6, vit B12 kofaktörlüğünde remetilasyonu ile meydana gelir. Hiperhomosisteinemi (HH) açlık plazma düzeyinin 15 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanır. HH arteriyel ve venöz trombozlar için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Koroner arter hastalığı, inme, tekrarlayan düşüklükler, derin ven trombozu, demans, depresyon, retinal arter trombozu, renal transplantasyon sonrası kazanılmış hiperkoagülabilité, hemodiyaliz hastalarında tromboz, Parkinson hastalığı, diyabetik hastada tromboz, sistemik lupus eritematozusta tromboz gibi durumlar HH ile ilişkilidir (48).

HH kalıtsal veya kazanılmış olarak meydana gelebilir. Kalıtsal olanlar en sık sistationin beta sentaz veya 5.10 MTHFR enzim eksikliği ile meydana gelir. Klasik homosistinüride (1/100000 canlı doğum) homosistein seviyesi 50 $\mu\text{mol/L}$ (>400 $\mu\text{mol/L}$) üzerindedir. Bu metabolik hastalık otozomal resesif geçer ve lens

dislokasyonu, mental retardasyon, iskelet anomalileri, erken aterotrombotik olaylarla birlikte. MTHFR C677T genotipinde hiperhomosisteinemi riski 10 kat artmıştır.

Kazanılmış olanlar folik asit, vit B12 eksikliği gibi nutrisyonel nedenlerle, artmış metionin alımı, kahve içme, bazı ilaçların (metotreksat, antikonvülsanlar, siklosporin, steroid) alımıyla veya kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidi, romatoid artrit gibi hastalıklarda görülür. HH, doku faktörü ekspresyonunu, trombosit reaktivitesini, trombin üretimini, FV aktivitesini arttırarak, fibrinolitik potansiyeli azaltarak, endotel disfonksiyonu ile vasküler hasar yaparak tromboza eğilim sağlar. HH moleküler düzeyde oksidatif stresi uyararak, DNA hipometilasyonu ve proinflatuar etkiler gibi tam anlaşılamamış mekanizmalarla da protrombotik etki eder (48,52).

HH koroner, serebral ve periferik arterleri etkileyen ateroskleroz gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür (53,54). Plazma homosistein seviyesinin 5µmol/L artışı ile prospektif çalışmalarda %27, retrospektif çalışmalarda %60 daha yüksek venöz tromboemboli (VTE) riski olduğu bildirilmiştir (55). HH'e bağlı endotel disfonksiyonu hiperkolesterolemi ve arteriyel hipertansiyonda görülene benzerdir (56). HH muhtemelen artmış vasküler oksidatif stres ile kardiyovasküler hastalığa yol açmaktadır (57).

Tedavi ile plazma homosistein seviyesinin 10-12 µmol/L'nin altında tutulması önerilmektedir. Geleneksel tedavide folik asite ek olarak B6 veya B12 desteği yapılır. Folik asit 0.5-5 mg/gün dozda verilmesi homosistein seviyesini %25, vitamin B12 0.5 mg/gün verilmesi %7 azaltır (58). Plazma homosistein seviyesi bu tedavilerle azaltılabilir ancak, vasküler patolojiye etkisi tartışmalıdır. Arteriyel ve venöz trombozla ilgili çalışmalarda folik asit, B6 ve B12 vitamini kombinasyonlarıyla homosistein seviyesinin düşürülmesinin tekrarlayan tromboz riskini azaltmadığı gösterilmiştir (59-62).

2.7.8. Faktör VIII

Başlıca karaciğerde sentezlenen FVIII, dolaşımda vWF ile kompleks halinde bulunur. vWF dolaşımda FVIII'i proteolizisten korur ve aktif hemostaz bölgesinde bulunmasını sağlar (10,63). Geni X kromozomunda yer alır. İntrensek koagülasyon yolunda FIXa, kalsiyum ve fosfolipidlerin varlığında, FX'un FXa'ya çevrilmesini

hızlandıran bir kofaktör olarak fonksiyon yapar. Tromboz hastalarında vWF'e bağlı olmayan FVIII düzeyi azalmıştır. Trombozu olan ve yüksek FVIII seviyesi saptananlarda FVIII/vWF oranı artmıştır. FVIII seviyeleri 150 IU/dL'den yüksek olan bireylerde tromboz riski 100 IU/dL'den düşük olanlara göre yaklaşık 5 kat artmıştır (64). FVIII'in hangi mekanizma ile tromboza yol açtığı henüz netlik kazanmamıştır. Artmış FVIII seviyelerinin azalmış APC duyarlılığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (36).

2.7.9. Faktör IX

Sağlıklı bireylerde normal plazmadaki FIX aktivite ve antijen seviyeleri %50-150 U/dL arasında değişir. FIX seviyesi >129 U/dL olanlarda düşük FIX seviyesi olanlara göre derin ven trombozu (DVT) riski 2 kat artmıştır. FIX seviyesi 150 U/dL üzerinde olan bireylerde <100 U/dL olanlara göre tromboz riski 3.2 kat fazladır (65).

FVIII gibi FIX'da da hangi mekanizmalarla yükseklik oluştuğu henüz anlaşılamamıştır (64).

2.7.10. Faktör XI

Yüksek faktör XI seviyeleri DVT riskini normal popülasyona göre 2 misli arttırır (66). Şu anki literatür bilgilerine göre prospektif hiçbir çalışmada artmış FXI seviyesi ve tromboz riski araştırılmamıştır.

2.7.11. Lipoprotein a

İnvitro olarak fibrinolizin doğal inhibitörüdür. Plazminojenin hemen yakınında 6. kromozomda bulunur. Yapısal olarak plazminojene çok benzerdir. Vasküler endotelial yüzey ve fibrine bağlanmak için plazminojenle yarışır. Çalışmalarda artmış lipoprotein (a) [Lp(a)] seviyeleri iskemik inme ve ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (22). Lp(a) düzeyi yüksek saptandığında pratikte kullanılabilecek ilaç yoktur, plazma değişimi veya lipid aferezi önerilmektedir (67).

2.7.12. Antifosfolipid antikorlar

Antifosfolipid antikorlar (APA) sıklıkla uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile saptanırlar. APA, genellikle sistemik lupus eritematozus (SLE) ve APA sendromunda venöz tromboemboli oluşturur. SLE'li çocuklarda APA varlığında tromboz riski 16-25 kat artmıştır (68). SLE'li hastalarda APA ve APCR birlikte olursa tromboz riski artar (69).

APA'lar, koagülasyon kaskadındaki fosfolipid bağlayan proteinlere bağlanak, vasküler endotelin oksidatif hasarına yol açarak, trombosit adezyonu ve artmış tromboksan sentezi ile trombosit aktivasyonunu arttırarak tromboza yol açarlar (70).

APA'lar iki gruba ayrılır. 1) Lupus antikoagülanı olanlar; fosfolipid bağımlı testleri örneğin PTT'yi uzatırlar. 2) Antikardiyolipin antikorlar; ELİSA yöntemiyle saptanırlar. Lupus antikoagülanı varlığı antikardiyolipin antikoruna göre inme için daha önemlidir (71).

2.8. Tromboz tanısı

1. Öykü
2. Fizik muayene
3. Laboratuar inceleme ile mümkündür.

Öykü

Ayrıntılı öykü alma çok önemlidir. Yenidoğanda annenin hastalıkları, gebelik komplikasyonları, doğum şekli, eylem süresi, doğum sırasında yaşanan komplikasyonlar, daha sonraki dönemde kulak, boğaz, mastoid enfeksiyonları, baş-boyun travmaları, kalp hastalığı, ilaç kullanımı, geçirilmiş enfeksiyonlar, hematolojik bozukluklar, vaskülit açısından sorgulanmalıdır. Kalıtsal protrombotik risk faktörleri açısından ailede tromboz öyküsü araştırılmalıdır. Çocukluk çağında tromboz yenidoğan ve pubertal dönemde pik yapmaktadır. Yenidoğan ve yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalarda risk daha yüksektir. Yenidoğan döneminde kateter ilişkili venöz tromboemboli insidansı %2-14 arasındadır (15,72,73).

Fizik muayene

Klinik bulgular trombüsün lokalizasyonuna göre değişir. Arteriyel trombozlarda ekstremiteler soğuk ve soluktur, nabız alınamaz. Pediatrik venöz trombozların büyük kısmı kateterle ilişkilidir. Genellikle üst venöz sistemdedir ve ağrı, renk değişikliği, vena cava superior sendromu bulguları (yüz ve boyunda şişlik, göğüs cildinde genişlemiş venler) vardır. Alt ekstremitelerde venöz trombozunda karın, kasık ve bacakta ağrı, şişlik ve renk değişikliği görülür.

Portal ven trombozu göbek kateteri takılan yenidoğanlarda, karaciğer transplantasyonu yapılanlarda, intraabdominal sepsis ve splenektomiden sonra görülebilir ve bu vakalarda portal hipertansiyon bulguları vardır.

Sinüs ven trombozu yenidoğanda konvülsiyon, letarji, jitter şeklinde ortaya çıkabilirken, büyük çocuklarda başağrısı, kusma, konvülsiyon, hemiparezi ve şuur değişikliği şeklinde belirti verir.

Pulmoner emboli göğüs ağrısı, dispne, öksürük ve hemoptizi gibi semptomlar verir (15). Tanı sıklıkla ventilasyon perfüzyon sintigrafisi veya daha nadir olarak anjiyografi ile konulur (74).

Renal ven trombozu genellikle yaşamın ilk ayında oluşur. Hematüri, proteinüri, tutulan böbrekte fonksiyon kaybı, abdominal kitle görülür (75).

Laboratuvar

Laboratuvar testleri, sonuçlar tedavi veya önlemede kararları etkileyecekse uygulanmalıdır (Tablo 2.3). Etkilenen kişilerin aile bireylerinin test yapılarak taranması tromboz riski bulunan ve halen asemptomatik olan kişilerin belirlenmesi açısından yarar sağlar. Risk durumları oluştuğunda bu taşıyıcılara primer profilaksi yaklaşımları önerilebilir. Ayrıca laboratuvar testleri hastaların tedavi şeklinin ve süresinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Akut tromboz ve antikoagülan tedavi bazı test sonuçlarını etkileyebilir. Bundan dolayı plazmada yapılan testler akut trombotik epizoddan en az 6 ay sonra tekrarlanmalıdır (Tablo 2.4).

Çocuklarda venöz sistemdeki tromboz tanısı Doppler ultrasonografi ile yapılabilir. Altın standart olan test venografidir ve çocuklardaki intratorasik üst

venöz sistem trombozunda gereklidir. Bununla birlikte venografi juguler vendeki trombozu göstermede yetersizdir.

Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve anjiyografi tanıda kullanılan diğer radyografik tetkiklerdir. Bilgisayarlı tomografi (BT) sinovenöz trombozu göstermeyebilir veya trombüsün genişliği ve enfarktları göstermede yetersiz kalabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve manyetik rezonans anjiyografi (MRA) birlikte kullanımı daha iyi sensitivite ve spesifiteye sahiptir.

Ekokardiyografi (EKO) santral venöz kateteri olan yenidoğanlarda intrakardiak tromboz tanısında değerlidir.

Erişkinlerde pulmoner emboli için tanısal standart yöntem pulmoner anjiyografidir. Çocuklarda çalışma yapılmamış olmasına rağmen helikal bilgisayarlı tomografi iyi bir alternatiftir (15,77). Portal ven trombozu tanısı sıklıkla ultrasonografi veya BT, MRG, MRA ile koyulur (78).

Tablo 2.3. Pediatrik hastalarda önerilen trombofili testleri (79)

Tromboz tanısından sonra yapılması gereken birinci basamak testler	Hayati tehlikesi olan, tekrarlayan, 1. basamak testleri negatif olup tromboz yönünden aile hikayesi pozitif olan hastalarda yapılması gereken ikinci basamak testler
ATIII PC aktivitesi PS antijen FVL PT G20210A MTHFR Açlık homosistein seviyesi Lipoprotein a Lupus antikoagülan Antikardiolipin antikorları	Euglobin pıhtı lizis zamanı Plazminojen Fibrinogen aktivite ve antijen Trombin time Reptilase zamanı Fibrin yıkım ürünleri Plazminojen aktivatör inhibitör Heparin kofaktör II Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri paneli

Tablo 2.4. Trombofilik faktör düzeylerinin trombüs ve tedavi ile değişimi (76)

Test edilen trombofili nedeni	Akut tromboz	Heparin tedavisi	Warfarin tedavisi
Antitrombin eksikliği	azalabilir	azalır	Değişmez, nadiren artar
Antifosfolipid antikorlar	değişmez	değişmez	değişmez
Faktör V Leiden	değişmez	değişmez	değişmez
Faktör VIII düzeyi	akut faz reaktanı olup inflamasyon varsa ölçülmemelidir		
Hiperhomosisteinemi	değişmez	değişmez	değişmez
Lupus antikoagülanlar	değişmez	ölçülemez	Yanlış pozitiflik olabilir
PC eksikliği	azalabilir	değişmez	ölçülemez
PS eksikliği	azalabilir	değişmez	ölçülemez
PT G20210A	değişmez	değişmez	değişmez

2.9. Tromboz Tedavisi

1. Antikoagülan tedavi: Standart heparin tedavisi, düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi (DMAH), oral antikoagülan tedavi
2. Antiagregan tedavi
3. Trombolitik tedavi
4. Trombolektomi
5. Profilaksi

2.9.1. Antikoagülan tedavi

Klasik Heparinle Antikoagülasyon

En sık unfraksiyone heparin (UFH) kullanılır. Heparin ATIII'e bağlanıp onu aktive ederek trombini inhibe eder, kanama zamanını uzatıcı etkisi de vardır. Yükleme dozu: 75 Ü/kg 10 dakikada infüzyon, idame dozu: <1 yaş 28 Ü/kg/saat, >1 yaş 20Ü/kg/saat, büyük çocuklarda 18Ü/kg/saatdir. Yükleme dozundan 4 saat sonra ve her doz değişikliğinden 4 saat sonra aPTT bakılmalı, terapötik değere ulaşıncaya günlük aPTT takibi yapılmalıdır (Tablo 2.5) (80).Heparinizasyona DVT'de en az 5 gün, pulmoner tromboembolide 7-10 gün devam edilir. aPTT normalin 1.5 katı (60-85 saniye) olacak şekilde doz ayarlanmalıdır.

Tablo 2.5. Doz ayarlama tablosu (81, 82)

aPTT(sn)	UFH bolus (Ü/kg)	UFH değişim oranı	aPTT tekrarı
<50	50	%10↑	4 saat
50-59	0	%10↑	4 saat
60-85	0	0	24 saat
86-95	0	%10↓	4 saat
96-120	0	%10↓	4 saat
>120	0	%15↓	4 saat

Çocuklarda heparinle ilgili problemler; (82, 83)

1. Uygulanması ve doz monitorizasyonu nedeniyle damar yolu problemi yapar.
2. Ağırlık/yaş bağımlılığı nedeniyle sık doz ayarlanması ve yakın takip gereklidir.
3. Etkilemesi için ATIII şarttır. İlk 3-6 ayda, hatta tüm çocukluk döneminde ATIII'ün erişkine göre düşük olması heparin etkinliğini azaltır.

Heparin direnci nedenleri;

1. AT düzeyinin düşüklüğü
2. Akut faz reaktanlarının artması (çocuklarda en sık problem)
3. Kanserlerde artan plazma proteinleri ATIII'e bağlanmayı azaltır
4. Nefrotik sendrom, hepatik siroz ve yaygın damar içi pıhtılaşmasında ATIII miktarı %25 azalır
5. FVIII yüksekliğinde heparin etkinliği azalır.

Heparinin yan etkileri:

Kanama, trombositopeni, osteoporozdur. Trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$ olduğunda tedavi kesilmelidir. Heparinle oluşan trombositopeni tip I, tedavi başlangıcında ortaya çıkar, tedaviyi kesip heparin tipini değiştirmekle düzelir. Trombositopeni tip II ise heparin ve trombosit faktör 4'e karşı immün cevap ile olur, trombositopeni ve ilerleyici tromboembolik olaylar görülür (83,84).

Heparine bağlı kanamada heparin infüzyonu hemen sonlandırılır. Heparin etki süresi kısa, klirensi hızlı olduğu için bu yolla hafif kanamalar durdurulabilir. Ağır kanamalarda heparin nötralizasyonu için protamin sülfat kullanılır.

Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin (DMAH) ile Antikoagülasyon

Kısa heparin polimerleridir. FXa'ya karşı yüksek spesifik etkileri vardır. Trombine etkileri yoktur. Çocuklarda en çok Enoxaparin ve Reviparin kullanılır. Deri altına uygulanır. Terapötik FXa seviyesi 0.5-1 Ü/ml'dir.

Düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımında özellikler: (85,86)

1. Tedavi dozları anti FXa düzeyi ile izlenir ve kontrolü 4 saat sonra yapılır.
2. Maksimal etki 2-6 saatte oluşur. Terapötik FXa düzeyine 1-3 günde ulaşılır.
3. Kanama olursa klasik heparinden farklı olarak 1 mg protamin sülfat 100Ü DMAH antiFXa etkisinin ancak %40-75'ini nötralize eder.
4. Proteinlere az bağlanırlar ve biyoyararlanımı daha fazladır.
5. Osteoporoz ve kanama riskleri daha azdır.

Uygulama kolaylığı, güvenilirliği, ilaçlar ve diyetle etkileşiminin olmaması nedeniyle ilk 10 günden sonraki profilaksiste warfarine tercih edilmektedir.

DMAH (Enoxaparin) ile heparinizasyon şeması: (1 mg=100ü)

	<2 ay	2 ay-18 yaş	Anti FXa
Tedavi	1.5 mg/kg/doz x 2	1 mg/kg/doz x 2	0.5-1
Profilaksi	0.75 mg/kg/doz x 1	0.5 mg/kg/doz x 1	0.1-0.3

Enoxaparinin standart dozlarının daha önce sağlıklı arterlerde iskemik hasarı önlediği ve nöroprotektif etkisi olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi inmenin akut döneminde önerilmediği, profilaksiste rekürrensleri önlemek açısından aspirine göre üstün olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (87,88).

Oral Antikoagülanlar (OA)

Warfarin, vitamin K'ya bağlı proteinlerin konsantrasyonunu azaltarak antikoagülasyon sağlar. Heparinle etkili bir antikoagülasyon oluşturduktan sonra eklenir ve 2-3 gün birlikte kullanılır, sonra sadece OA verilir (89- 91).

Yenidoğanda vitamin K'ya bağlı koagülasyon faktörlerinin ve inhibitörlerinin (PC, PS) konsantrasyonları erişkinlerin %50'si kadardır. K vit eksikliği olan yenidoğanlar OA'lara çok daha fazla hassastır, kanama riskleri daha yüksektir. Bu nedenle yenidoğanlara OA verilmemelidir. Altı aylık bebekte erişkin düzeyine ulaşılır (90).

İzlemde INR 2-3 olacak şekilde tutulur. Bazal INR 1-1.3 ise kumadin 0.2mg/kg/gün oral tek doz maksimum 10mg olarak başlanır.

<1 yaş 0.3 mg/kg/gün, 1-5 yaş 0.16 mg/kg/gün, 6-10 yaş 0.13 mg/kg/gün, 10-18 yaş 0.08 mg/kg/gün, >18 yaş 0.09 mg/kg/gün olarak doz ayarlanır.

Hasta INR'sine göre 2-4. günlerde yükleme dozları ayarlanır; (80,81)

INR 1.1-1.3: başlangıç yükleme dozu tekrarı;

INR 1.4-1.9: başlangıç yükleme dozunun %50'si;

INR 2.3: başlangıç yükleme dozunun %50'si;

INR 3.1-3.5: başlangıç yükleme dozunun %25'i tekrar verilir;

INR >3.5: INR <3.5 oluncaya kadar ilaç kesilir, sonra önceki dozun %50'si başlanır.

OA akut tedavide heparinizasyon sırasında kısa süreli primer tedavi olarak veya 7-10 günlük tedaviden sonra idame tedavide 3-6 ay süre ile veya profilakside uzun süre kullanılır. Hedef INR için sık kan kontrolü, dozların yaş ve ağırlık artışına bağımlı oluşu, diyet ve ilaçlarla etkinliğin değişmesi kullanımını güçleştirir (92). OA yan etkisi kanama, trakeal kalsifikasyon, saç dökülmesi, osteoporozdur (93).

2.9.2 Antiagregan tedavi

Venöz tromboemboli tedavi ve profilaksisinde kullanılamazlar.

1. Aspirin: 1-20 mg/kg/gün. Siklooksijenaz enziminde irreversibl blokajla TXA2 yapımını önleyerek etki eder. Etkisi 1 saat sonra başlayıp 7-10 gün sürer.
2. Dipiridamol: 2-5 mg/kg/gün
3. GpIIb-IIIa antagonistleri: Yeni ilaçlardır. Çocuklardaki bilgiler yetersizdir. GpIIb-IIIa antijenlerine bağlanarak trombosit agregasyonunu inhibe ederler.

2.9.3. Trombolitik Tedavi

Trombolitik ajanlar plazminojeni plazmine dönüştürerek pıhtının erimesini sağlarlar. Kateterle lokal olarak veya heparinle birlikte infüzyon şeklinde kullanılır.

Trombolitik ajanların dozları:

	Ürokinaz	Streptokinaz	rt-PA
Bolus	4000Ü/kg/10-20dk	4000Ü/kg/10-20dk(max 250.000ü)	0.1-0.2mg/kg/10dk
İdame	4000Ü/kg/saat	2000Ü/kg/saat	0.5mg/kg/saat
Süre	6 saat	6 saat	6 saat

Trombolitik tedaviye cevap PT, aPTT, fibrinojen düzeyi, fibrin yıkım ürünü ve D-Dimer ölçümleri ile değerlendirilir. Streptokinaz anaflaksi riski nedeniyle 1 kürden fazla verilmemelidir. Çocuklarda tedavinin etkinliği ve güvenilirliğini gösteren karşılaştırmalı bir çalışma yoktur. Özellikle geniş, yeni pulmoner embolilerde veya ekstremiteleri tehlikeye sokan, organ disfonksiyonuna sebep olan trombozlarda trombolitik tedavi düşünülmelidir (94).

Tedavinin en önemli riski kanamadır. Ciddi kanamalarda trombolitik ilaç kesilir, kriyopresipitat veya TDP başlanır. Amicar 100mg/kg bolus şeklinde verilir.

Gelecekte direk trombin inhibitörleri (ör: hirudin), trombosit glikoprotein IIb-IIIa antagonistleri, düşük moleküler ağırlıklı heparinoidler, doku faktörü inhibitörleri, statinler hiperkoagülabilitate durumları için ilgi çeken yaklaşımlardır.

2.10. Trombotik hastalarda profilaksi

Genellikle komplike olmayan VTE'li çocuklarda 3 aylık tedavi yeterlidir. Mekanik prostetik kalp kapağı takılanlarda oral antikoagülanların kullanılması gereklidir (95). Fontan operasyonunda, multipl protrombotik risk faktörü taşıyan çocuklarda profilaksi düşünülmelidir. Heterozigot protrombotik risk faktörü ile spontan trombozu olanlarda, semptomatik homozigot PC ve PS eksikliği olanlarda, hayati tehlikesi olan ciddi rekürren VTE'de uzun süreli sekonder antikoagülan profilaksi önerilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ekim 1991 ve Haziran 2007 tarihleri arasında SB. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tromboz saptanıp, Hematoloji Ünitesi'nde takibe alınan 0-16 yaş grubundaki 103 çocuk alınmıştır. Hastalar tromboza sebep olabilecek altta yatan hastalıklar, kalıtsal ve kazanılmış risk faktörleri, aldıkları tedavi açısından retrospektif olarak incelenmiştir. Tromboz saptandığı andaki yaş, cinsiyet, trombozun yeri ve saptamada kullanılan görüntüleme yöntemleri (Tablo 3.1), hastaların kalıtsal ve kazanılmış trombofilik risk faktörleri (FVL, PT G20210A, MTHFR, PC, APCR, PS, ATIII, FVIII, FIX, FXI, Lp(a), homosistein, antikardiolipin immunglobulin M [AKIgM], AKIgG, antifosfolipid IgM [APIgM], APIgG) kaydedilmiştir. Ayrıca hastalara verilen tedavi biçimleri (standart heparin, DMAH, kumadin, folik asit), trombozun tekrarlaması, ve mortalitesi değerlendirilmiştir.

Tablo 3.1. Tanı yöntemleri

Görüntüleme metodu*	n	%
Bilgisayarlı tomografi	72	76.5 (72/94)
Manyetik rezonans görüntüleme	91	96 (91/94)
MR anjiyografi	37	39.3 (37/94)
Konvansiyonel anjiyografi	2	5.4 (2/37)
EKO	1	11 (1/9)
Doppler USG	8	89 (8/9)
Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi	1	11 (1/9)

* Aynı hastada birkaç görüntüleme metodu kullanılmış olabilir

Serebral tromboz saptanan 94 hastanın %76.5'inde bilgisayarlı tomografi, %96'sında beyin MRI, %39.3'ünde beyin MR anjiyografi ile görüntüleme yapılmıştı. MR anjiyografi ile normal saptanan %5.4 hastada konvansiyonel anjiyografi ile trombüs saptanmıştı. Beyin MR-konvansiyonel anjiyografi ile incelenen 37 hastanın %27'sinde sino-venöz, %72.9'unda serebral arteriyel tromboz saptandı. Doppler USG ile 2 vakada portal ven trombozu, transtorasik EKO ile 1 vakada atrial trombüs, 6 vakada derin ven trombozu vardı. Alt ekstremitte trombozu olan vakaların birinde ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ile pulmoner emboli saptandı.

PC, PS, ATIII, FVIII, FIX, FXI düzeyleri 6 ay arayla iki kez çalışılarak her iki ölçümde de düşük saptanan hastalar değerlendirilmeye alındı (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Trombofilik faktörlerin tromboz sırası ve sonrasındaki bozuklukları

Ölçülen parametre	Hasta sayısı	Tromboz anındaki bozukluk olan hasta sayısı n (%)	Trombozdan 6-12 ay sonra devam eden bozukluk olan hasta sayısı n (%)
Protein C	89	19 19.2	9 10.1
Protein S	85	17 17.5	5 5.9
Antitrombin III	88	4 4.3	0 0
Faktör VIII	80	17 21.3	3 4.5
Faktör IX	78	4 5.1	0 0
Faktör XI	58	8 13.8	1 2

FVL, PT G20210A, MTHFR mutasyonları HÜTF ve AÜTF Pediatrik Hematoloji Laboratuvarları'nda Lifeycle cihazında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle, PC, PS, ATIII hastanemiz biyokimya laboratuvarında Amax 190 ve 200 cihazlarıyla optik sistemle (PC chromogenic, PS clothing yöntemiyle), FVIII, FIX, FXI, APCR yine aynı cihazlarla mekanik sistemle incelenmişti. Homosistein HÜTF Klinik Patoloji Laboratuvarı'nda HPRC cihazıyla, Lp(a) Beckman Coulter Image 800 cihazında nefalometri yöntemiyle, AKIgM, AKIgG, APIgM, APIgG aynı laboratuvarında manuel olarak mikro Elisa, ANA, AntidsDNA hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında Seac Radım Spa cihazıyla Elisa yöntemiyle çalışılmıştı.

Bir yaşından küçük çocuklarda lupus antikoagülanı ve ANA, antidsDNA göz önüne alınmadı.

İstatistiksel analizde mutasyonlar, HÜTF'nin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ std.sapma biçiminde kategorik değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Bağımsız gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden farkın anlamlılığı Mann Whitney U testiyle incelendi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare, Fisher'in Kesin testi veya McNemar testi kullanıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 HASTALARIN GENEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

4.1.1Epidemiyolojik özellikleri

Trombozlu 103 çocuğun hikayesinde ilk bulguların ortaya çıktığı yaş 0-192 ay, ortalama olarak 48 ± 4.42 , ortanca olarak 24 aydı. Bunların %22.3'ü 2 yaş altında, %11.6'sı yenidoğan dönemindeydi. Takip süresi 3 gün-72 ay ortalama 24 aydı

Çocukların %44.6'sı kız, %55.4'ü erkekti. Hastaların %9.7'sinde ailede 50 yaşından önce tromboz öyküsü bulunmaktaydı. On hastada aile bireylerinden birinde (%0.97) hemiparezi, 1'inde hamilelikte geçirilmiş derin ven trombozu, 1'inde teyzesinde pulmoner emboli -derin ven trombozu ardından pulmoner emboli geçiren hastanın -, 1'inde babasında genç yaşta miyokard infarktüsü –hasta ve babada Lp(a) yüksek- öyküsü bulunmaktaydı.

4.1.2. Klinik semptomlar ve bulgular

Hastalar klinik semptom ve fizik muayene bulguları açısından incelendiğinde, trombozlu çocukların % 58.2'sinde hemiparezi (bunların %26.6'sında ayrıca nöbet geçirme öyküsü, %3.3'ünde afazi, %1.66'sında strabismus, %1.66'sında senkop, %1.66'sında fasiyal paralizi) mevcuttu. Hastaların %42.5'inde nöbet geçirme, %2.9'unda başağrısı, %1.9'unda bayılma, %0.97'sinde bulanık görme, %0.97'sinde bilinç değişikliği, %0.97'sinde devamlı başını iki yana sallama yakınması vardı. Hastaların %5.8'inde ekstremitelerde ödem, %0.97'sinde splenomegali, %0.97'sinde hepatomegali saptandı. Hastaların %2.9'unda hiçbir yakınma yoktu. Hastaların semptom ve bulguları tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Trombozlu çocukların semptom ve klinik bulguları

Semptom*	n:103	%
Baş ağrısı	3	3.1
Nöbet geçirme	40	42.5
Bulanık görme	1	1
Başını yana sallama	1	1
Bilinç değişikliği	1	1
Bulgu*		
Hemiparezi	60	58.2
Afazi	2	2.1
Strabismus	1	1
Senkop	3	3.1
Fasiyal paralizi	1	1
Ekstremitede ödem**	6	5.8
Splenomegali	1	1
Hepatomegali	2	2.1
Yok***	3	3.1

*Aynı hastada birkaç semptom ve klinik bulgu birlikte olabilir

**Birinde pulmoner emboli saptandı

***Birinde konjenital kalp hastalığı nedeniyle rutin EKO çekilirken intrakardiyak trombüs saptandı

4.1.3. Altta yatan hastalıklar

Tüm hastaların %34.9'unda (ekstraserebral trombozlu çocukların %100'ünde, serebral trombozlu çocukların ise %28.7'sinde) altta yatan hastalık saptandı. Hastaların %8.7'sinde konjenital kalp hastalığı, %7.7'sinde perinatal hipoksi, %3.8'inde enfeksiyon (1 çocukta menenjit, 1 çocukta meningokoksemi, 2'sinde enfeksiyon türü belirlenememiştir) mevcuttu. Altta yatan hastalık olarak serebral trombozlu hastalarda en sık perinatal hipoksi, ekstraserebral trombozlu hastalarda ise konjenital kalp hastalığı ve enfeksiyon saptandı (tablo 4.2).

Tablo 4.2. Trombozlu çocuklarda altta yatan hastalıklar

Altta yatan hastalık#	Serebral		Ekstraserebral		Toplam	
	n:94	%	n:9	%	n:103	%
Perinatal hipoksi	8	8.5	0	0	8	7.7
Konjenital kalp hastalığı*	6	6.3	2	22	8	7.7
Dilate kardiyomyopati	2	2.1	0	0	2	1.94
Dehidratasyon	3	3.1	0	0	3	2.9
Moya Moya sendromu**	3	3.1	0	0	3	2.9
Enfeksiyon	2	2.1	2	22	4	3.8
Endodermal sinüs tümörü***	1	1	0	0	1	0.97
Fokal glomeruler skleroz	1	1	0	0	1	0.97
HiperIgM sendromu	1	1	0	0	1	0.97
Travma	2	2.1	0	0	2	1.94
YD.de göbek kateterizasyonu	0	0	1	11	1	0.97
Budd Chiari sendromu	0	0	1	11	1	0.97
Behçet Hastalığı	0	0	1	11	1	0.97
Vasküler anomali	0	0	1	11	1	0.97
Akut lenfoblastik lösemi	0	0	1	11	1	0.97
Altta yatan hastalığı olmayan	67	71.3	0	0	67	65

Aynı hastada birden çok hastalık aynı anda olabilir

*Bu hastalardan birinde Down sendromu ve Moya moya sendromu vardı

** Bu hastalardan birinde endodermal sinüs tümörü, birinde Down sendromu vardı

***Bu hastalardan birinde Moya moya sendromu vardı

YD: yenidoğan dönemi

4.1.4. Trombofilik risk faktörleri

Hastalarda en sık APCR (%49.1), ikinci sıklıkta MTHFR mutasyonu (%48.8), üçüncü sıklıkta FVL mutasyonu (%21.3) saptandı. APIgG ve antidsDNA hiçbir hastada saptanmadı (Tablo 4.3).

Hastaların genetik mutasyonları incelendiğinde FVL %4.9'unda homozigot, %16.5'inde heterozigot, PT G20210A %10.1'inde heterozigot, MTHFR %18.6'sında homozigot, %30.2'sinde heterozigot saptandı (tablo4.4).

Hastaların trombofilik mutasyonları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında tromboz riskini FVL mutasyonu 3.4 kat, PT G20210A mutasyonu 4.7 kat ve homozigot MTHFR mutasyonu 2.7 kat arttırmaktadır (Tablo 4.5).

Altta yatan hastalık FVL, PT 20210A ve MTHFR mutasyonları olan hastalarda sırasıyla %27.3, %35.7, %30 oranında bulunmasına rağmen tromboz oluşturma riskini arttırmamaktadır. Tablo 4.6’da altta yatan hastalıkların varlığında mutasyonların tromboza etkisi özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların trombofilik faktörleri

Trombofilik faktörler	n	%
FVL	22/103	21.3
PT G20210A	10/101	10.1
MTHFR	42/86	48.8
PC eksikliği	9/89	10.1
PS eksikliği	5/85	5.8
FVIII yüksekliği	3/66	4.5
FXI yüksekliği	1/51	1.96
APCR	30/61	49.1
Homosistein yüksek	14/84	16.6
Lp(a) yüksekliği	13/80	16.25
AKIgM pozitifliği	4/67	5.9
AKIgG pozitifliği	1/67	1.49
APIgM pozitifliği	2/68	2.94

Tablo 4.4. Hastaların genetik mutasyonlarının özellikleri

Mutasyon	Test edilen hasta sayısı	Homozigot n	Homozigot %	Heterozigot n	Heterozigot %	Total n	Total %
FVL	103	5	4.9	17	16.5	22	21.3
PT G20210A	101	0	0	10	10.1	10	10.1
MTHFR	86	16	18.6	26	30.2	42	48.8

Tablo 4.5. Trombozlu hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması

	p değeri	Odds oranı	%95 güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
FVL*	0.009	3.395	1.305	8.829
PT G20210A**	0.032	4.731	1.008	22.200
MTHFR homozigot***	0.039	2.728	1.020	7.295

*Makale 96, **makale 97, ***makale 98

Tablo 4.6. Trombozlu hastalarda mutasyon ve altta yatan hastalıkların etkisi

	AYH +		AYH -		Toplam		p değeri
	n	%	n	%	n	%	
FVL +	6	27.3	16	72.7	22	100	0.394
FVL -	30	37	51	63	81	100	
PT G20210A +	3	30	7	70	10	100	1
PT G20210A -	33	36.3	58	63.7	91	100	
MTHFR +	15	35.7	27	64.3	42	100	0.95
MTHFR -	16	36.4	28	63.6	44	100	

AYH: Altta yatan hastalık

4.2. SEREBRAL VE EKSTRASEREBRAL TROMBOZLU HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların % 91.3'ünde serebral, %8.7'sinde ekstraserebral tromboz [2 vakada portal ven trombozu, 1 vakada atrial trombüs, 6 vakada DVT (birinde ayrıca pulmoner emboli)] vardı. Hastaların kız erkek dağılımında serebral ve ekstraserebral trombozlu hastalar arasında istatistiksel fark bulunmadı. Ekstraserebral trombozlu hastalarda altta yatan hastalık istatistiksel olarak anlamlı olarak fazlaydı ($p < 0.001$). Trombofilik risk faktörlerinden serebral trombozda sıklık sırasına göre APC rezistansı %50, FVL mutasyonu %22.3, homozigot MTHFR mutasyonu %18.9, homosistein yüksekliği %18.2, Lp(a) yüksekliği %14.9, PT G20210A mutasyonu %9.8; ekstraserebral trombozlu hastalarda APC rezistansı %40, PC eksikliği %37.5, Lp(a) yüksekliği %33.3, FVIII yüksekliği %20 oranında saptandı. Ekstraserebral trombozlu hastalarda eksikliği serebral trombozlulara göre anlamlı derecede yüksekti ($p:0.032$) (Tablo 4.7, 4.8).

Tablo 4.7. Ekstraserebral trombozlu hastalar

Yaş,cinsiyet	8, E	12, E	1, K	10 ay, E	5, K*	5 ay, K	13, E	7, E	13 gün, E
Trombüs yeri	Alt ekstr DVT, PE	Alt ekstr DVT	Portal ven	Üst ekstr DVT	Portal ven	Kardiyak	Alt ekstr DVT	Üst ekstr DVT	Üst ekstr DVT
görüntüleme	Doppler USG Spiral tomografi Vent/perf sintigrafisi	Doppler USG	Doppler USG	Doppler USG	Doppler USG	EKO	Doppler USG	Doppler USG	Doppler USG
Altteki hast	Vasküler anomaliye etanol enjeksiyonu	Behçet Hast	Budd Chiari Malf	Konj kalp hast	Portal hipertansiyon	Konj kalp hast	ALL	Enfeksiyon	Enfeksiyon
mutasyon	Negatif	Negatif	FVL homozigot	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	PT G20210A heterozigot	MTHFR homozigot
Koagülopati**	yok	Lp(a) yüksek	FVIII, FIX yüksek, ANA pozitif	PC düşük, APC yüksek, FVIII yüksek,	PC düşük	PS düşük	FVIII yüksek	APC, FVIII, Lp(a) yüksek	PC düşük
Tedavi Ted.süresi	Heparin, OA 6 ay	Aspirin 36 ay	DMAH, OA, aspirin, 18 ay	Heparin, OA, aspirin, 18 ay	OA, 26 ay	Heparin, OA, aspirin, 47 ay	DMAH	Aspirin 42 ay	DMAH, folik asit
Aile öyküsü	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Ailede pozitif birey	Bakılmamış	Bakılma mış	Bakılmamış	Bakılmamış	Bakılmamış	Anne-baba PS düşük	Bakılma mış	Bakılmamış	Anne MTHFR heterozigot, baba homozigot
Komplikasyon Hast.tekrarı kanama	yok	yok	yok	yok	yok	yok	yok	yok	yok

*yenidoğan döneminde kan değişimi

** tromboz anındaki bozukluklar dahil edilmiştir

Tablo 4.8. Serebral ve ekstraserebral trombozlu hastaların özellikleri

Tromboz yeri	Serebral (n:94)	%	Ekstraserebral (n:9)	%	P değeri
Yaş (yıl)	Ortalama 3.9 yaş		Ortalama 5.6 yaş		0.579
Cins					0.728
K	43	45.7	3	33.3	
E	51	54.3	6	66.7	
Aile öyküsü	11	11.7	2	22.2	0.317
Altta yatan hastalık	27	28.7	9	100	<0.001
Trombofilik faktörler					
FVL	21/94	22.3	1/9	11.1	0.680
PT G20210A	9/92	9.8	1/9	11.1	1
MTHFR	41/79	51.9	1/7	14.3	0.11
Homozigot	15/79	18.9	1/7	14.3	
PC eksikliği	6/81	7.4	3/8	37.5	0,032
PS eksikliği	4/77	5.2	1/8	12.5	0,398
FVIII yüksekliği	2/61	3.3	1/5	20	0,214
FXI yüksekliği	1/48	2.1	0/3	0	1
APCR	28/56	50	2/5	40	1
Homosistein yüksek	14/77	18.2	0/7	0	0,595
Lp(a) yüksekliği	11/74	14.9	2/6	33.3	0,250
AKIgM pozitifliği	4/62	6.5	0/5	0	1
AKIgG pozitifliği	1/62	1.6	0/5	0	1
APIgM pozitifliği	2/63	3.2	0/5	0	1
Tedavi süresi	24.5 ay		29 ay		0.198

4.3. SEREBRAL ARTERİYEL VE SİNO-VENÖZ TROMBOZLU HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Serebral trombozda, anjiyografi-venografi ile venöz-arteriyel ayrımı yapılan 37 hasta incelendiğinde sino-venöz tromboz olan 10 hastanın tromboz anındaki yaşları 3 gün-13 yaş, ortalama 5 yaş, serebral arteriyel tromboz olan 27 hastanın tromboz anındaki yaşları 0 gün-15 yaş, ortalama 3.7 yaş idi. Çocukların %49'u kız, %51'i erkek idi. Hastaların %21.6'sında FVL mutasyonu (%2.7'sinde homozigot, %18.9'unda heterozigot), %8.3'ünde PT G20210A mutasyonu (hepsinde heterozigot), %59.3'ünde MTHFR mutasyonu (%25'inde homozigot, %34.4'ünde heterozigot) bulundu.

Serebral arteriyel trombozlu hastalarda trombofilik risk faktörlerinden en sık aktive protein C rezistansı (%55.6), homozigot MTHFR Mutasyonu (%26.1), FVL mutasyonu (%25.9), antifosfolipid antikorlar (%25) ve homosistein yüksekliği (%23.8), Lp(a) (%16.7); serebral sino-venöz trombozlu hastalarda trombofilik risk faktörlerinden en sık aktive protein C rezistansı (%42.9), Lp(a) yüksekliği (%42.9), FVIII yüksekliği (%33.3), homozigot MTHFR mutasyonu (%22.2), homosistein yüksekliği (%12.5), FVL ve PT G20210A mutasyonları (%10) saptandı.

Her iki sistemdeki trombozlu hastaların tedavi süresi ortalama 23 aydı. Her iki grup arasında tromboz oluşma yaşı, cinsiyet, mutasyon pozitifliği, tromboz tetkikleri ve tedavi süresi açısından istatistiksel fark saptanmadı (hepsi için $p>0.05$). Serebral arteriyel ve venöz trombozlu hastaların epidemiyolojik ve kalıtsal risk faktörleri tablo 4.9'da özetlenmiştir.

Tablo 4.9. Serebral arteriyel ve venöz trombozlu hastaların epidemiyolojik ve kalıtsal risk faktörleri

Tromboz yeri	Serebral arteriyel (n:27) %	Serebral venöz (n:10) %	Toplam (n:37) %	P değeri
Yaş (yıl)	Ortalama 3.7	Ortalama 5.1	Ortalama 4.1	
Cinsiyet				0.062
Kız	16 60	2 20	18/37 48.6	
Erkek	11 40	8 80	19/37 51.4	
Aile öyküsü	4 14.8	2 20	6/37 16.2	0.653
Altta yatan hastalık	9 33.3	6 60	15/37 40.5	0.258
Trombofilik faktörler				
FVL	7/27 25.9	1/10 10	8/37 21.6	0.642
Homozigot	1/27 3.7	0 0	1/37 2.7	
Heterozigot	6/27 22.2	1/10 10	7/37 18.9	
PT G20210A*	2/26 7.7	1/10 10	3/36 8.3	1
MTHFR	15/23 65.2	4/9 44.4	19/32 59.3	0.529
Homozigot	6/23 26.1	2/9 22.2	8/32 25	
Heterozigot	9/23 39.1	2/9 22.2	11/32 34.4	
PC eksikliği	2/22 9.1	0/8 0	2/30 6.7	1
PS eksikliği	2/23 8.7	0/8 0	2/31 6.5	1
FVIII yüksekliği	0/16 0	2/6 33.3	2/22 9.1	0.06
APC	10/18 55.6	3/7 42.9	13/25 52	0.673
Homosistein yüksekliği	5/21 23.8	1/8 12.5	6/29 20.7	0.647
Lp(a) yüksekliği	3/18 16.7	3/7 42.9	6/25 24	0.298
APA pozitifliği	6/24 25	0 0	6/24 25	1
Tedavi süresi	Ortalama 23 ay	Ortalama 23 ay	Ortalama 23 ay	1

*PT G20210A mutasyonlarının hepsi heterozigottur.

APA: antifosfolipid antikor

4.4. Kalıtsal ve kazanılmış risk faktörleri

Hastalar tromboz gelişimine eğilim yaratan kalıtsal ve kazanılmış risk faktörleri açısından incelendiğinde ekstraserebral venöz tromboz olan hastaların %22'sinde bir, %77.8'inde iki veya daha fazla risk faktörü bulundu. Serebral trombozların %35.1'inde bir, %52.1'inde iki veya daha fazla risk faktörü vardı. Ekstraserebral ve serebral trombozlu hastalar arasında trombofilik faktörler ve altta yatan hastalık birlikteliği yönünden anlamlı fark yoktu (p: 0.171).

Serebral arteriyel trombozların %25.9'unda bir, %66.7'sinde iki veya daha fazla risk faktörü vardı. Serebral sino-venöz trombozların %20'sinde bir, %70'inde iki veya daha fazla risk faktörü vardı. Serebral arteriyel ve venöz trombozlu hastalar arasında trombofilik faktörler ve altta yatan hastalık birlikteliği yönünden anlamlı fark yoktu (p: 0.914). Hastaların risk faktörü sayıları tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Hastaların trombofilik faktörler ve altta yatan hastalık yönünden risk faktörleri

Risk faktörü sayısı	Tromboz yeri							
	Ekstraserebral		Serebral		Serebral arteriyel		Serebral venöz	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	0	0	12	12.8	2	7.4	1	10
1	2	22.2	33	35.1	7	25.9	2	20
≥2	7	77.8	49	52.1	18	66.7	7	70
P değeri	0.171				0.914			

4.5. Ailede kalıtsal faktör pozitifliği

Ailede trombofili tetkikleri yapılan 17 hastanın 2'sinde (%11.7) anne ve babada PS düşük, 1'inde (%5.8) annede PS düşük, 4'ünde (%23.5) anne FVL mutasyonu heterozigot, 3'ünde (%17.6) anne-baba FVL mutasyonu heterozigot (birinde kardeşinde FVL mutasyonu homozigot), 1'inde baba PT G20210A mutasyonu heterozigot, 1'inde anne-baba MTHFR mutasyonu heterozigot, 1'inde anne heterozigot-baba MTHFR mutasyonu

homozigot, 1'inde anne MTHFR mutasyonu heterozigot, 1'inde anne FVL, PT G20210A, MTHFR mutasyonu heterozigot, 1'inde anne Lp(a), 1'inde baba Lp(a) yüksek bulundu.

4.6. Tedavi şekilleri

Onaltı (%15.5) çocuğa tedavi verilmedi. Hastaların 45'ü (%43.6) aspirin tedavisi, 15'i aspirin ve folik asit (%14.5), 2'si aspirin ve DMAH (%1.94), 5'i (%4.8) aspirin ve OA, 3'ü (%2.9) DMAH, 1'i (%0.97) DMAH ve folik asit, 2'si folik asit, 2'si heparin, ardından OA, aspirin ve folik asit, 1'i heparin, 1'i heparin ve OA, 3'ü heparin, OA ve aspirin, 1'i heparin, OA ve streptokinaz, 5'i OA (%4.8), 1'i DMAH, OA ve folik asit tedavisi aldı.

4.7. Komplikasyonlar

Transvers sinüs trombozu saptanan bir bebek (%0.97) doğum sonrası 3. günde öldü, 1 hastada aspirin alırken 1 yıl sonra tekrar serebral tromboz, 1 hastada aspirin alırken serebral kanama oldu. Sinüs venosus trombozu olan 1 hastada takipte infantil spazm gelişti. Portal ven trombozu olan 1 hasta DMAH alırken özofagus varis kanaması olması nedeniyle skleroterapi yapıldı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Trombozlu hastalarda komplikasyonlar

Tromboz yeri	Hasta	Risk faktörü	Komplikasyon
serebral	1. SÇ	DS, KKH, MMS PT G20210A, MTHFR heterozigot	Tekrar tromboz
	2. EG	Dehidratasyon, FVL heterozigot	Ölüm
	3. EŞ	FVIII tromboz anında yüksek	İnfantil spazm
	4. HS	MMS	kanama
ekstraserebral	1. HŞ	PC düşük, FVIII-FIX tromboz anında yüksek, FVL homozigot	kanama

DS: Down sendromu, KKH: Konjenital kalp hastalığı, MMS: Moya moya sendromu

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında tromboz insidansı erişkinlere göre belirgin düşük olup 0.14/10.000'dir (12). Bu yüzden genetik defektler veya trombofilik durumların etkileri açık değildir. Yenidoğan ve adolesan dönemdeki çocuklarda risk daha fazladır (99). Hastalarımızın %9.7'si yenidoğan dönemindeydi.

Çalışma grubumuzda çocukların %9.7'sinde ailede tromboz öyküsü mevcuttu. Yayınlarda trombozlu çocukların %5 ile %42'sinde ailede tromboz öyküsü saptandığı ancak koagülasyon anormalliği açısından prediktif değer taşımadığı belirtilmektedir (87,100-102). Simioni ve arkadaşlarının çalışmasına göre aile üyelerinin protrombotik faktörler açısından araştırılması hamilelik, oral kontraseptif ilaç kullanımı gibi tromboz riskinin arttığı durumlar dışında gerekli değildir (103). Ailede tromboz öyküsünün çocuğun araştırılması için gerekli olmadığı, ancak aile öyküsü olmasa da inme olan çocukların risk faktörleri açısından taranması gerektiği bildirilmektedir (104).

VTE'nin klinik bulguları trombüsün lokalizasyonuna bağlıdır. Hastalar klinik bulgular açısından incelendiğinde ekstraserebral venöz trombozlu hastalarda en sık klinik bulgunun ekstremitelerde ödem (%66.6) olduğu gözlemlendi. Serebral trombozlarda ise fokal nörolojik defisit %70 oranında bildirilirken, çalışmamızda en sık görülen klinik bulgu hemipareziydi (%58.2) (105). Yenidoğan serebral venöz trombozlarında nöbetler, daha büyük çocuklarda ise baş ağrısı ve bilinç değişiklikleri ön plandadır (105,106). Sebebi bilinmeyen epilepsi hastalarında serebral tromboz akla gelmelidir (13). Çalışmamızdaki hastaların %42.5'inde nöbet öyküsü bulunmaktaydı.

Günümüzde pediatrik hastalarda görülen trombozun multifaktöriyel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Çocuklardaki tromboz, hemostatik sistemdeki bozuklukların yanı sıra, endojen ve egzogen tetikleyici faktörlerin (kanser, travma, cerrahi girişim, konjenital kalp hastalığı, sistemik lupus eritematozus, enfeksiyon) varlığında da ortaya çıkmaktadır (80,89,107). Çalışmamızda trombozlu çocuklarda altta yatan hastalık olarak yayınlarda olduğu gibi en sık perinatal hipoksi (%7.7), konjenital kalp hastalığı (%7.7) ve enfeksiyon (%3.8) saptandı (12,13,108). Hasta grubumuzdaki ekstraserebral venöz trombozların ise hepsinde altta yatan bir risk faktörü mevcuttu ve vasküler anomaliye etanol enjeksiyonu yapıldıktan sonra derin

ven trombozu/pulmoner emboli gelişen hasta haricinde tümünde ayrıca trombofilik risk faktörleri de saptandı.

Çalışmamızda trombozlu çocuklarda trombofilik risk faktörlerinden sıklık sırasına göre APCR (30/61, %49.1), FVL mutasyonu (22/103, %21.3), homozigot MTHFR mutasyonu (16/86, %18.6), homosistein yüksekliği (14/84, %16.6), Lp(a) yüksekliği (13/80, %16.25), PT G20210A mutasyonu (%10.1) ve PC eksikliği (%10) oranında saptanmıştır. Çocukluk çağı trombozları ile ilgili çalışmalarda gerek çalışma popülasyonunun heterojenliği gerekse araştırılan trombofilik faktörlerin çeşitliliği nedeniyle sonuçlarda farklılık olmaktadır. Ancak genel olarak yapılan çoğu çalışmada çalışmamızda olduğu gibi, APCR veya FVL mutasyonu ilk sıralardaki risk faktörü olarak saptanmıştır (109). Pediatrik tromboz hastalarında %1 ile %4.9 arasında ATIII eksikliği bildirilmekle beraber, çalışmamızda ATIII düzeyi çalışılmış olan 88 hastanın hepsinde normal değerler saptanmıştır (4,5,107,142).

Venöz trombozlu hastalarda APCR prevalansı %10-65, FVL mutasyonu ise %20-22.2 arasında değişmekte ve tromboz riskini arttırmaktadır (3,4,30,110). FVL mutasyonu APCR'nın %95'inden sorumludur. Bununla birlikte diğer FV polimorfizmleri ve FVIII yüksekliği de APCR'na neden olmaktadır (144). Çalışmamızda da APCR %49.1, FVL ise % 21.3 oranında saptanmıştır. FVIII yüksekliği hastaların %4.5'inde saptanmış olup APCR oranının yüksekliğini açıklamamaktadır. Ancak tromboz anında FVIII seviyeleri %21.3 bulunmuş olup, bunun APCR'nın yüksekliğinden sorumlu olabileceği düşünüldü (111).

FVL'nin homozigot ve heterozigot formları kazanılmış risk faktörü olduğunda çocuklarda arteriyel ve venöz tromboza neden olabilir (99,107). FVL mutasyonunun genel sağlıklı popülasyonda %0 ile %5 arasında olduğu bildirilmektedir (99). Ülkemizde ise %4.7-10.4 oranında taşıyıcılık saptanmıştır (112-116). Bizim çalışmamızda 103 trombozlu çocukta FVL mutasyon sıklığı %21.3, homozigotluğu %4.9 olarak saptandı. Türkiye'de yapılan çalışmada trombozlu çocuklarda FVL mutasyon sıklığı %21.6 (10/360), homozigotluğu %2.8 olarak bulunmuş olup bizim çalışmamızda homozigotluk oranı daha yüksektir, ancak aynı araştırmacının erişkin trombozlarında saptadığı oran ile aynıdır (117,118). Hasta grubumuzda sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında FVL mutasyonu tromboz riskini 3.4 kat arttırmaktadır (p:0.009, Odds oranı 3.395, CI: 1.305-8.829).

FVL mutasyonu serebral tromboz gelişiminde önemli rol oynamaktadır (3,42, 87,100,107,119). FVL mutasyonu insidansı iskemik inme olan genç erişkin hastalarda %7 olarak bildirilmektedir (22). Ancak serebral trombozlarla ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (119). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada FVL mutasyonu taşıyan trombozlu çocukların yaklaşık 1/3'ünü serebral trombozlar oluşturmaktadır (143). Çalışmamızda bu oran yaklaşık 1/5 olup daha düşüktür. Serebral arteriyel trombozlu hastalarımızda ise % 25.9 oranında FVL mutasyonu bulunmuştur. Nowak-Göttl ve arkadaşlarının 148 serebral arteriyel trombozlu çocukta yaptıkları çalışmada ise FVL mutasyonu %20.2 olarak bulunmuştur (43).

Sağlıklı Türk çocuklarında MTHFR mutasyonunun homozigotluğu %6.3, heterozigotluğu %52.6 oranında bildirilmiştir (98). Çalışmamızda tromboz olan hastalarda MTHFR mutasyon homozigotluğu %18.6 ve heterozigotluğu %30.2 oranında bulunmuş olup, homozigot mutasyon oranı sağlıklı popülasyondan belirgin yüksektir. Homozigot MTHFR mutasyonunun tromboz için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (3,100,120-123). Ancak Bezemer ve arkadaşlarının çalışmasında ve De Stefano ve arkadaşlarının yaptığı 2225 venöz trombozlu hasta ve 2994 sağlıklı kontrolü içeren literatür derlemesinde kümülatif prevalansta MTHFR homozigot venöz trombozlu hastalarla sağlıklı bireyler arasında istatistiksel önemli fark olmadığı belirtilmiştir (50,51). Bazı çalışmalarda ise MTHFR mutasyonu tek başına venöz tromboz için risk faktörü olmamasına rağmen FVL mutasyonu ile birlikteliğinin tromboz riskini arttırdığı bildirilmiştir (124). Çalışmamızda, Türkiye'den yapılan başka bir çalışmada da olduğu gibi tek başına homozigot MTHFR mutasyonunun tromboz riskini 2.7 kat arttırdığı gösterilmiştir (119).

MTHFR, homosistein metabolizmasında rol alır. Homozigot MTHFR mutasyonu olanlarda enzim aktivitesi %50 den fazla azalmıştır. Ancak homosistein düzeyine etkisi folat alımına bağlıdır. Homozigot MTHFR mutasyonu erişkin hastalarda hiperhomosisteinemi riskini 10 kat arttırmaktadır (125). Çalışmamızda homosistein yüksekliği %16.6 saptanmış olup, %18.6 homozigot MTHFR mutasyonu ile koreledir. Çalışmamızda serebral trombozlu çocuklarda homosistein yüksekliği %18.2 oranında saptanmış olup, APCR ve FVL mutasyonu, MTHFR mutasyonundan sonra dördüncü en sık görülen trombofilik risk faktörüdür. Serebral arteriyel trombozlu hastalarımızın %23.8'inde, sino-venöz trombozlu hastalarımızın

ise %12.5'inde homosistein yüksek saptanmış olup, arteriyel ve venöz serebral trombozlar arasında farklılık bulunmamıştır (p: 0.647).

Lp(a), plazminojenin streptokinaz ile aktivasyonunu ve doku plazminojen aktivatörünü inhibe eder, ayrıca fibrine bağlanmak için plazminojenle yarışır. Bu özellikleri ve plazminojene yapısal olarak çok benzemesi nedeniyle fibrinolizi inhibe ettiği düşünülmektedir (22). Çocukluk çağında artmış Lp(a) seviyelerinin tromboz için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (3,100,126). Çalışmamızda Lp(a) yüksekliği tüm hasta grubunda %16.2 oranında bulunmuştur. Ekstraserebral trombozlu hastalarda üçüncü sıklıkta trombofilik risk faktörü olup (%33.3), serebral trombozlu hastalardan (%14.9) daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. Serebral sino-venöz trombozda altta yatan risk faktörü olduğunda Lp(a) yüksekliğinin tromboz için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (127,128). Vielhaber ve ark (4) serebral venöz trombozda Lp(a) oranını %15.6 olarak bulmuşlardır. Hastalarımızda Lp(a) düzeyi serebral sino-venöz trombozlarda (%42.9), arteriyel trombozlara (%16.7) göre belirgin yüksek saptanmasına rağmen aralarında istatistiksel fark yoktu. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olmadığı için Lp(a) yüksekliğinin tromboz için risk faktörü olup olmadığı değerlendirilememiştir. Nefrotik sendromlu çocuklarda düşük plazminojen ve yüksek Lp(a) seviyeleri ile artmış tromboz riski mevcuttur (129). Serebral tromboz olan nefrotik sendromlu bir hastamızda Lp(a) seviyesi çok yüksekti (159 mg/dL).

Protrombin gen mutasyonu VTE için ikinci en sık kalıtsal defektir. PT G20210A mutasyonunun trombozlu hastalarda yayınlarda %4.2-6.3 oranında, serebral trombozlu hastalarda ise ülkemizden yapılan bir çalışmada % 17.8 oranında olduğu bildirilmektedir (5,42,97,119). Çalışmamızda tüm hasta grubunun %10.1'inde (10/101), ekstraserebral trombozlu hastaların %11'inde (1/9), serebral trombozlu hastaların %9.8'inde (9/92) PT G20210A mutasyonu saptanmış olup, hastalarımızın çoğunluğunu serebral trombozlar oluşturduğu için oran literatüre göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu mutasyonun tromboz riskini 4.7 kat arttırdığı saptanmış olup, diğer mutasyonlar gibi serebral arteriyel ve venöz trombozlar arasında fark bulunamamıştır.

Venöz trombozlu hastalarda PC eksikliği prevalansı %2 ile %9.2 arasında değişmektedir (4,5,130,131). Çalışma grubumuzda hastaların %10.1'inde PC

eksikliği saptandı ve ekstraserebral trombozlu hastalarda serebral trombozlulara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p: 0.032). Ancak ekstraserebral trombozlu hasta sayısının az olması nedeniyle bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

FVIII yüksekliği, trombozlu hastalarda kalıtsal trombofilinin iki sık görülen genetik defekti olan FVL ve PT G20210A mutasyonu ile kıyaslanacak kadar ciddi sıklıkta görülür. Faktör VIII düzeyi 150 IU/dl'nin üzerinde olan bireylerde tromboz riski, FVIII <100IU/dl olanlara göre 5 kat artmıştır (64). Sebire ve arkadaşlarının (131) 42 serebral venöz trombozlu çocukta yaptığı çalışmada FVIII düzeyi ölçülen 13 çocuğun yarısından fazlasında yükseklik saptanmış olup, FVIII yüksekliği en yaygın protrombotik bozukluklardan biri olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda FVIII yüksekliği trombozlu hastaların %4.5'inde (8. sıklıkta), serebral venöz trombozlu hastaların ise yaklaşık 1/3'ünde (%33.3) saptanmıştır. Bu sonuçlarla literatürde olduğu gibi FVIII yüksekliğinin serebral venöz trombozlarda önemli bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (131,132).

Venöz trombozlu hastalarda PS eksikliği prevalansı %3 ile %5.7 arasında değişmektedir (4,5,107,131). Çalışma grubumuzda %5.9 saptanmış olup bu sonuçlara oldukça yakındır.

Antifosfolipid antikorlar tüm tromboz hastalarında özellikle arteriyel trombozlarda araştırılmalıdır. Tromboz olan Türk çocuklarında %11.6 APA pozitifliği vardır (133). Bizim hasta grubumuzda AKIgM %6 (4/67), AKIgG %1.5 (1/67), APIgM %2.9 (2/68) olarak saptanmış olup Taval ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı çalışmaya göre daha düşük oranlardır.

Çalışmamızdaki hastaların %91.2'sinde (94/103) serebral, %8.8'inde ekstraserebral (9/103) tromboz bulunmaktadır. Serebral trombozlu hastaların %28.7'sinde altta yatan hastalık mevcutken, ekstraserebral trombozlu hastaların hepsinde altta yatan hastalık saptandı (p <0.001).

Venöz tromboz ile ilişkili en sık görülen kanser akut lenfoblastik lösemidir (ALL). Çocukluk çağı ALL'deki VTE oranı %1.1 ile %36.7 arasında değişmekte, ortalama %3.2 olarak saptanmaktadır (134). ALL'de tromboz, verilen kemoterapi (özellikle L-asparaginaz ve steroid), santral venöz kateter veya protrombotik mutasyonlarla (özellikle FVL daha az sıklıkla PT G20210A mutasyonu) ilgili olabilir (135). Bizim çalışmamızdaki

alt ekstremitelerde DVT olan akut lenfoblastik lösemili çocukta kemoterapi dışındaki risk faktörleri bulunmamaktaydı.

Pulmoner emboli (PE) çocukluk çağında nadir görülen ve sıklıkla gözden kaçan bir durumdur. Çocukluk çağında DVT/PE insidansı 0.07/10.000 olup mortalitesi %2.2'dir (104,136). PE için en önemli risk faktörleri immobilité, kalp hastalığı, yeni geçirilmiş ameliyat, santral venöz kateter, enfeksiyon, kanser ve ventrikülo-atrial şantlardır (138). Ayak sırtındaki hemanjioma tedavi amaçlı etanol enjeksiyonundan sonra DVT gelişen hastada, ani başlayan dispne, siyanoz nedeniyle pulmoner emboliden şüphelenildi. Spiral tomografi pulmoner emboli ile uyumlu olan hastanın ventilasyon perfüzyon sintigrafisi de orta derecede riskli pulmoner emboliyi destekledi.

Portal ven trombozu, çocuklardaki portal hipertansiyonun en önemli nedenlerinden biridir. Başlangıçta asemptomatik bireylerde splenomegali veya üst gastrointestinal sistem kanaması ile bulgu verebilir (139). Hastalarımızdan yenidoğan döneminde göbek kateteri ile kan değişimi yapılan bir hastada 6 yaşında iken splenomegali saptanması nedeniyle doppler USG yapıp, portal vende trombüs saptanmıştı. Aynı hastada PS eksikliğinin de tromboz gelişimini kolaylaştırmış olabileceği düşünüldü. Diğer hastamızda ise Budd Chiari sendromuna ek olarak homozigot FVL mutasyonu bulundu. Aynı hastada tromboz anında saptanmış olan FVIII-FIX yüksekliği ve ANA pozitifliği de tromboz gelişimine katkıda bulunmuş olabilir.

Behçet hastalığı multisistemik tutulumla giden bir hastalıktır. Örem ve arkadaşları Behçet hastalarında Lp(a) yüksekliğinin tromboz riskini arttırdığını göstermiştir (140). Behçet hastalığı tanısıyla izlenen ve DVT gelişen bir hastamızda kalıtsal risk faktörlerinden Lp(a) yüksekliği saptandı.

Pediyatrik hastalarda VTE ilişkili mortalite %14-23 arasında bildirilmekle beraber (12-14) çalışmamızdaki çocuklardan sadece biri kaybedildi (1/103, %0.9). Mortalite oranının böyle düşük olması kateter ilişkili tromboz hastamızın olmamasına bağlı olabilir.

Serebral trombozlu hastaların %87.2'sinde, ekstraserebral hastaların %100'ünde kalıtsal veya kazanılmış risk faktörü bulunmaktaydı. Serebral trombozlu hastaların % 35.1'inde tek risk faktörü, %52.1'inde iki veya daha fazla risk faktörü

mevcuttu. Serebral ve ekstraserebral trombozlu hastalarda tek risk faktörü olanlarla, iki veya daha fazla risk faktörü olan hastalar arasında anlamlı fark yoktu (p: 0.171). Bonduel ve arkadaşları serebral arteriyel trombozda %55, serebral venöz trombozda ise hemen hemen tüm hastalarda bir veya daha fazla risk faktörü bulmuşlardır (141). Bu çalışmada serebral arteriyel trombozlu hastaların %92.6'sında, serebral sino-venöz trombozlu hastaların %90'ında 1 ve daha fazla risk faktörü vardı. Serebral arteriyel ve venöz trombozlarda istatistiksel olarak tek risk faktörü olanlarla, iki veya daha fazla risk faktörü olan hastalar arasında anlamlı fark yoktu (p: 0.914). Altta yatan hastalık FVL mutasyonu, PT G20210A mutasyonu, MTHFR mutasyonu olan hastalarda sırasıyla %27.3, %30 ve %35.7 oranında bulunmasına rağmen tromboz oluşturma riskini arttırmamaktadır (sırasıyla p:0.394, p:1, p: 0.95)

Sonuç olarak çalışmamızda trombozlu çocukların trombofilik mutasyonları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında tromboz riskini FVL mutasyonunun 3.4 kat, PT G20210A mutasyonunun 4.7 kat ve homozigot MTHFR mutasyonunun 2.7 kat arttırdığı saptanmış olup, bu mutasyonların her biri altta yatan hastalık olmasa da tek başına tromboz riskini arttırmaktadır. Ayrıca tromboz olan hastalarda mutasyonlara ek olarak APCR (%49.1), homosistein yüksekliği (%16.6), PC eksikliği (%10.1), Lp(a) yüksekliği (%16.25) FVIII yüksekliğinin (%4.5) de araştırılması gerektiği bulunmuştur.

6. SONUÇLAR

- 1) SB. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Ünitesi'nde Ekim 1991 ve Haziran 2007 tarihleri arasında değerlendirilen 103 çocuk çalışmaya alındı.
- 2) Çocukların ilk bulgularının ortaya çıktığı yaş 0-192 ay arasında ortalama olarak 48 ± 4.42 ay, ortanca olarak 24 aydı. Bunların %22.4'ü <2 yaş, %9.7'si yenidoğan dönemindeydi.
- 3) Takip süresi 3 gün-72 ay, ortalama 24 aydı.
- 4) Çocukların %44.6'sı kız, %55.4'ü erkekti. Trombozlu hastaların cinsiyet veya yaş dağılımı arasında anlamlı fark bulunmadı
- 5) Hastaların en çok başvuru yakınmaları nöbet geçirme iken en sık saptanan bulgu ekstremitte ödemiydi. Hastaların %2.9'unda herhangi bir yakınma veya fizik muayene bulgusu yoktu.
- 6) Çalışmadaki trombozlu çocukların %34.9'unda (serebral trombozlu çocukların % 28.7'sinde, ekstraserebral trombozlu çocukların %100'ünde) altta yatan bir hastalık saptandı. En sık altta yatan hastalıklar perinatal hipoksi (%7.7), konjenital kalp hastalığı (%7.7) ve enfeksiyon (%3.8) idi.
- 7) Hastalarda trombofilik risk faktörlerinden en sık APCR (%49.1), FVL mutasyonu (%21.3), homozigot MTHFR mutasyonu (%18.6), homosistein yüksekliği (%16.6), Lp(a) yüksekliği (%16.25), PT G20210A mutasyonu (%10.1), PC eksikliği (%10.1) olarak saptandı.
- 8) Hastaların genetik mutasyonları incelendiğinde FVL mutasyonu %4.9'unda homozigot, %16.5'inde heterozigot olmak üzere toplam %21.3'ünde, PT G20210A mutasyonu %10.1'inde heterozigot, MTHFR mutasyonu %18.6'inde homozigot, %30.2'sinde heterozigot olmak üzere toplam %48.8'inde saptandı.
- 9) Trombozlu çocukların trombofilik mutasyonları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında tromboz riskini FVL mutasyonu 3.4 kat, PT G20210A mutasyonu 4.7 kat ve homozigot MTHFR mutasyonu 2.7 kat arttırmaktadır.
- 10) Altta yatan hastalık olmasa da FVL, PT G20210A, MTHFR mutasyonları tromboz oluşumunu arttırmaktadır.

- 11) Çalışmadaki çocukların 94'ünde (%91.2) serebral, 9'unda (%8.8) ekstraserebral tromboz mevcuttu.
- 12) Serebral ve ekstraserebral hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark bulunmadı.
- 13) Ekstraserebral hastaların hepsinde altta yatan hastalık mevcuttu ve bu sonuç serebral trombozlu hastalara göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$).
- 14) Trombofilik risk faktörlerinden serebral trombozda sıklık sırasına göre APCR %50, FVL mutasyonu %22.3, homozigot MTHFR mutasyonu %18.9, homosistein yüksekliği %18.2, Lp(a) yüksekliği %14.9, PT G20210A mutasyonu %9.8; ekstraserebral trombozlu hastalarda APCR %40, PC eksikliği %37.5, Lp(a) yüksekliği %33.3, FVIII yüksekliği %20 oranında saptandı. Ekstraserebral trombozlu hastalarda PC eksikliği serebral trombozlulara göre anlamlı derecede yüksekti ($p: 0.032$).
- 15) Serebral trombozlu hastalarda anjiyografi yapılan 37 vakanın 27'sinde arteriyel (%72.9), 10'unda sino-venöz (%27.1) sistemde tromboz saptandı.
- 16) Serebral arteriyel trombozlu hastalarda sırasıyla APCR %55.6, homozigot MTHFR mutasyonu %26.1, FVL mutasyonu %25.9, APA %25, homosistein yüksekliği %23.8, Lp(a) yüksekliği %16.7 oranında saptandı. Serebral sino-venöz trombozlu hastalarda ise sıklık sırasına göre APCR ve Lp(a) %42.9, FVIII yüksekliği %33.3, homozigot MTHFR mutasyonu %22.2, homosistein yüksekliği %12.5, FVL ve PT G20210A mutasyonları %10 oranında saptandı. Her mutasyonun arteriyel ve sino-venöz sistemde karşılaştırılmasında istatistiksel fark saptanmadı.
- 17) Serebral arteriyel ve sino-venöz trombozlu çocuklarda yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, trombofilik risk faktörleri, tedavi süresi açısından istatistiksel fark saptanmadı.
- 18) Çalışmaya alınan 103 hasta tromboz gelişimine eğilim yaratan kalıtsal ve kazanılmış risk faktörleri açısından incelendiğinde ekstraserebral venöz tromboz olan hastaların %22'sinde bir, %77.8'inde iki veya daha fazla risk faktörü bulundu. Serebral trombozların %35.1'inde bir, %52.1'inde iki veya daha fazla risk faktörü vardı. Ekstraserebral ve serebral trombozlu hastalar

arasında tromboz gelişiminde trombofilik faktörler ve altta yatan hastalık birlikteliği yönünden risk faktörü açısından anlamlı fark yoktu (p: 0.171).

- 19) Serebral arteriyel trombozların 25.9'unda bir, %66.7'sinde iki veya daha fazla risk faktörü vardı. Serebral sino-venöz trombozların %20'sinde bir, %70'inde iki veya daha fazla risk faktörü vardı. Serebral arteriyel ve venöz trombozlu hastalar arasında tromboz gelişiminde trombofilik faktörler ve altta yatan hastalık birlikteliği yönünden anlamlı fark yoktu (p: 0.914).
- 20) Hastaların %12.6'sında ailede kalıtsal faktör pozitifliği bulunmaktaydı.
- 21) Hastaların %15.5'ine risk faktörü olmadığı için tedavi verilmedi. Tedavi alan hastaların birinde 1 yıl sonra tekrar tromboz, 2'sinde tedavi alırken kanama gelişti.

7. KAYNAKLAR

- 1) Nordstrom M, Lindblad B, Berqqvist D ve ark. prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. J Intern Med. 1992;232:155-60
- 2) van Ommen CH, Peters M. Venous thromboembolic disease in childhood. Semin Thromb Hemost. 2003;29:391-404.
- 3) Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A ve ark. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. Blood. 1999;94:3678-82.
- 4) Vielhaber H, Ehrenforth S, Koch HG ve ark. Cerebral venous sinus thrombosis in infancy and childhood: role of genetic and acquired risk factors of thrombophilia. Eur J Pediatr. 1998;157:555-560.
- 5) Junker R, Koch HG, Auberger K ve ark Prothrombin G20210A gene mutation and further prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:2568-2572.
- 6) Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics, 17. Baskı, Saunders, 2003;1651-52.
- 7) Heemskerk JW, Bevers EM, Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. Thromb Haemost. 2002;88:186-193.
- 8) Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 3. Baskı. San Diego: Academic Press 2000: lanzkowsky 287-332.
- 9) Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? J Thromb Haemost. 2003;1:1504-14.
- 10) Colman WR, Hirsh J, Marder JV, Salzman WE. Haemostasis. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Lippincot Company, 1994; 3. baskı: S.3-16, 29-33, 114-16.
- 11) Beutler E, Lichtman AM, Coller SB, Kipps JT. Williams Hematology. McGraw Hill Companies, 1995; 5. baskı: S.1239-50, 1219-30.

- 12)van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR ve ark. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr*. 2001;139:676-81.
- 13)Gurgey A, Aslan D. Outcome of noncatheter-related thrombosis in children: influence of underlying or coexisting factors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23:159-64.
- 14)Andrew M, David M, Adams M ve ark. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994;83:1251-7.
- 15)van Ommen CH, Peters M. Venous Thromboembolic Disease in Childhood. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29:391-404.
- 16)Bick RL. Hereditary and acquired thrombophilia. Part I. Preface. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25:251-3.
- 17)Mammen EF. Antithrombin: Its Physiological Importance and Role in DIC. *Semin Thromb Hemost*. 1998; 24:19-25.
- 18)Damus PS, Wallace GA. Immunologic measurement of antithrombin III-heparin cofactor and alpha2 macroglobulin in disseminated intravascular coagulation and hepatic failure coagulopathy. *Thromb Res*. 1975;6:27-38.
- 19)Seegers WH, Novoa E, Henry RL ve ark. Relationship of "new" vitamin K-dependent Protein C and "old" autoprothrombin II-a. *Thromb Res*. 1976;8:543-52.
- 20)Dahlback B. Protein S and C4b-Binding Protein: Components involved in the regulation of the protein C anticoagulant system. *Thromb. Haemost*. 1991;66:49-61.
- 21)Dahlback B. The protein C anticoagulant system: Inherited defects as basis for venous thrombosis. *Thromb Res*. 1995;77:1-43.77.
- 22)Fields MC, Levine SR. Thrombophilias and stroke: Diagnosis, treatment and prognosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2005;20;113-126.
- 23)Giddings JC, Sugrue A, Bloom AL. Quantitation of coagulant antigens and inhibition of activated protein C in combined factor V/VIII deficiency. *Br J Haematol*. 1982;52:495-502.
- 24)Miletich JP, Prescott SM, White R ve ark. Inherited predisposition to thrombosis. *Cell* 1993;72:477-80.

- 25)Reitsma PH, Poort SR, Bernardi F ve ark. Protein C Deficiency: A Database of Mutations. *Thromb. Haemost* 1993;69:77-84.
- 26)Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ ve ark. *Molecular Biology and Biochemistry of the coagulation factors and pathway of hemostasis*. Williams Hematology'den. Sixth Edition, Newyork, McGraw-Hill 2006;1697-1698.
- 27)Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984;64:1297-1300.
- 28)Gürgey A, Özyürek EH. *Tromboz Katkı Dergisi*. 2001;22:170-217.
- 29)Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004-1008.
- 30)Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Eng J Med*. 1994;330:517-522.
- 31)van Cott EM, Laposata M. Laboratory evaluation of hypercoagulable states. *Hematol Oncol Clin N Am* 1998;12:1141-1166.
- 32)Bertina RM, Koelman BPC, Koster T ve ark. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-67.
- 33)Majerus PW. Bad blood by mutation. *Human Genetics*. 1994;369:14-15.
- 34)Kenneth AB. Hypercoagulability a new cofactor in the protein C anticoagulant pathway. *New Eng J Med*. 1994;330: 566-7.
- 35)Atalay S, Akar N, Tutar HE. Is high levels of factor VIII a possible risk factor for intracardiac thrombosis? *International J of Cardiology*. 2001;81:289-290.
- 36)Henkens CM, Bom VJ, van der Meer J. Lowered APC-sensitivity ratio related to increased factor VIII-clotting activity. *Thromb Haemost*. 1995;74:1198-1199.
- 37)Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA ve ark. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an arg506-to-gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Eng J Med* 1997;336:399-403.
- 38)De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM ve ark. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Eng J Med* 1999;341:801-806.

- 39) Dahlback B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood*. 1995;85:607-614.
- 40) Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP ve ark. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995;85:1504-1508.
- 41) Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ ve ark. Molecular Biology and Biochemistry of the coagulation factors and pathway of hemostasis. Activated Protein C resistance. Williams Hematology'den. Sixth Edition, Newyork, McGraw-Hill 2006;1700-1701.
- 42) Akar N, Akar E, Deda G ve ark. Factor V1691 G-A, prothrombin 20210 G-A, and methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T variants in Turkish children with cerebral infarct. *J Child Neurol*. 1999;14:749-75.
- 43) Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A ve ark. for Childhood Stroke Study Group. Lipoprotein (a) and genetic polymorphism of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood*. 1999;94:3678-3682.
- 44) Poort SR, Rosendaal FR, Reistma PH ve ark. A common genetic variation in the 3-prime-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88:3698-3703.
- 45) Castaman G, Tosetto A, Simioni M ve ark. Phenotypic APC resistance in carriers of the A20210 prothrombin mutation is associated with an increased risk of venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 86:804-808, 2001.
- 46) Koenen RR, Tans G, van Oerle R ve ark. The APC-independent anticoagulant activity of protein S in plasma is decreased by elevated prothrombin levels due to the prothrombin G20210A mutation. *Blood*. 102:1686-1692, 2003.
- 47) Oner AF, Arslan S, Caksen H ve ark. A. Budd Chiari syndrome in a patient heterozygous for both factor V Leiden and the G20210A mutation on the prothrombin gene. *Thromb Haemost*. 1999;82:1366-1367.
- 48) Eldibany MM, Caprini JA. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:872-884.

- 49) Jacques PF, Bostom AG, Williams RR ve ark. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*. 1996;93:7-9.
- 50) Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL ve ark. No association between the common MTHFR 677C->T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. *Arch Intern Med*. 2007;167:497-50.
- 51) De Stefano V, Casorelli I, Rossi E ve ark. Interaction between hyperhomocysteinemia and inherited thrombophilic factors in venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26:305-11.
- 52) Undas A, Brozek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thromb Haemost*. 2005;94:907-15.
- 53) Clarke R, Daly L, Robinson K ve ark. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Eng J Med*. 1991;324:1149-55.
- 54) Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P ve ark. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood*. 2003;102:1363-1366.
- 55) den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*. 2005;3:292-9.
- 56) Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction. *Stroke*. 2004;35:345-7.
- 57) Weiss N. Mechanisms of increased vascular oxidant stress in hyperhomocysteinemia and its impact on endothelial function. *Curr Drug Metab*. 2005;6:27-36.
- 58) Homocysteine Lowering Trialists Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 1998;316:894-8.
- 59) Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ ve ark. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1567-77.
- 60) Bona KH, Njolstad I, Ueland PM ve ark NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1578-88.

- 61)Toole JF, Malinow MR, Chambless LE ve ark. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:565-75.
- 62)den Heijer M, Willems HP, Blom HJ ve ark. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Blood. 2007;109:139-44.
- 63)Hogen LW. The factor VIII complex structure and function. Blood. 1981;58:822-833.
- 64)Nossent AY, Eikenboom JCJ, Bertina RM. Plasma coagulation factor levels in venous thrombosis. Semin Hematol. 2007;44:77-84.
- 65)van Hylckama Vlieg A, van der Linden K, Bertina RM ve ark. High Levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. Blood. 2000;95:3678-82.
- 66)Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN ve ark. High Levels of Coagulation Factor XI As A Risk Factor For Venous Thrombosis. N Engl J Med. 2000;342:696-701.
- 67)Bosch T, Wendler T. State of the art of low-density lipoprotein apheresis in the year 2003. Ther Apher Dial. 2004;8:76-79.
- 68)Berube C, Mitchell L, Silverman E ve ark. The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus in children: A cross-sectional study. Pediatr Res. 1998;44:351-356.
- 69)Male C, Mitchell L, Julian J ve ark. Acquired activated protein C resistance is associated with lupus anticoagulants and thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. Blood. 2001;97:844-49.
- 70)Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid syndrome. Pediatr Clin North Am. 2005;52:469-491.
- 71)Brey RL. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke. J Thromb Thrombolysis. 2005;20:105-12.
- 72)Marsh D, Wilkerson SA, Cook LN ve ark. Right atrial thrombus formation screening using two-dimensional echocardiograms in neonates with central venous catheters. Pediatrics. 1988;81:284-6.

- 73)Mehta S, Connors AF Jr, Danish EH ve ark. Incidence of thrombosis during central venous catheterisation of newborns: A prospective study. J Pediatr Surg. 1992;27:18-22.
- 74)David M, Andrew M. Venous thromboembolism complications in children: a critical review of the literature. J Pediatr. 1993;123:337-46.
- 75)Mocan H, Beattie TJ, Murphy AV. Renal venous thrombosis in infancy:long-term follow-up. Pediatr Nephrol. 1991;5:45-49.
- 76)Beyan C. Trombofilili hastada tanısal yaklaşım. Temel Hemostaz Tromboz Kursu. 2007;68-75.
- 77)Van Strijen MJL, de Monye W, Schiereck J ve ark. Single-detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: a multicenter clinical management study of 510 patients. Ann Intern Med. 2003;138:307-314.
- 78)Ward J, Spencer JA, Guthrie JA ve ark. Liver transplantation:dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the hepatic vasculature. Clin Radiol. 1996;51:191-7.
- 79)Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M ve ark. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Thromb Haemost. 2002;88:155-156.
- 80)Parasuraman S, Goldhaber S.Z. Venous thromboembolism in children. Circulation. 2006;113:12-16.
- 81)Andrew M, Michelson AD, Bovill E ve ark. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. J Pediatr. 1998;132:575-88.
- 82)Sutor AH, Massicotte MP, Leaker M, Andrew M. Heparin therapy in pediatric patients. Semin Thromb Hemost. 1997;23:303-19.
- 83)Faix RG.Antithrombotic therapy in pediatrics: Time for higher levels of evidence. J Pediatr. 2000;136:425-6.
- 84)Sutor AH: Heparin induced thrombocytopenia in pediatrics. Semin Thromb Hemost. 2001;27:293-9.

- 85) Monagle P, Andrew M. Acquired Disorders of Hemostasis. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood W.B. Saunders Company 6.Baskı, 2004;1631-67.
- 86) Massicotte MP. Low-molecular-weight heparin therapy in children. J Pediatr Hematol Oncol 2001;23:189-194.
- 87) Ferro A, Santos M, Costa E ve ark. Inherited and acquired risk factors and their combined effects in pediatric stroke. Pediatr Neurol. 2003;28:134-8.
- 88) Dix D, Andrew M, Marzinotto V ve ark. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: A prospective cohort study. J Pediatr. 2000;136:425-6.
- 89) Andrew M, Monagle PT, Brooker L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. BC Decker Inc., Hamilton, London, 2000;201-229.
- 90) Bonduel MM. Oral anticoagulation therapy in children. Thromb Res. 2006;118:85-94.
- 91) Revel-Vilk S, Massicotte P. Thromboembolic diseases of childhood. Blood. 2003;17:1-6.
- 92) Andrew M, Marzinotto V, Brooker LA ve ark. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. Thromb Haemost. 1994;71:265-269.
- 93) Streif W, Andrew M, Marzinotto V ve ark. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients. Blood. 1999;94:3007-3014.
- 94) Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. Chest. 2001;119:344-70.
- 95) Solymar L, Rao PS, Mardini MK ve ark. Prosthetic valves in children and adolescents. Am Heart J. 1991;121:557-568.
- 96) Gurgey A, Mesci L. The prevalence of Factor V Leiden (1691→A) mutation in Turkey. Turkish J Pediatr. 1997;39:313-315.
- 97) Gurgey A, Unal S, Okur H ve ark. Prothrombin G20210A mutation in Turkish children with thrombosis and the frequency of prothrombin C20209T. Pediatr Hematol Oncol. 2005;22:309-14.
- 98) Balta G, Gurgey A. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in Turkish patients with thrombosis. Turkish J Pediatr. 1999;41:197-199.

- 99) Streif W, Andrew ME. Venous thromboembolic events in pediatric patients. *Hematol Oncol Clin Am.* 1998;12:1283-1312.
- 100) Lynch JK, Han CJ, Nee LE ve ark. Prothrombotic factors in children with stroke or porencephaly. *Pediatrics.* 2005;116:447-53.
- 101) deVeber G, Monagle P, Chan A ve ark. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol.* 1998;55:1539-43.
- 102) Golomb MR, MacGregor DL, Domi T ve ark. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol.* 2001;50:163-168.
- 103) Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P ve ark. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost.* 1999;81:198-202.
- 104) Johal S.C, Garg B.P, Heiny M.E ve ark. Family History is a Poor Screen For Prothrombotic Genes in Children With Stroke. *J Pediatr.* 2006;148:68-71.
- 105) Barron TF, Gusnard DA, Zimmerman RA ve ark. Cerebral venous thrombosis in neonates and children. *Pediatr Neurol.* 1992;8:112-6.
- 106) Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP ve ark. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Arch Neurol.* 2006;63: 405-409.
- 107) Hagstrom JN, Walter J, Bluebond-Langner R ve ark. Prevalence of the factor V leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease. *J Pediatr.* 1998;133:777-81.
- 108) Celkan T, Apak H, Özkan A ve ark. Hastanede yatan çocuklarda saptanan tromboz etiyolojisi. *Türk Pediatri Arşivi.* 2004;39:65-70.
- 109) Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W ve ark. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood.* 2001;97:858-862.
- 110) Schafer AI. Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice. *Lancet.* 1994;344:1739-1742.
- 111) De Mitrio V, Marino R, Scaraggi FA ve ark. Influence of factor VIII/von Willebrand complex on the activated protein C-resistance phenotype and on the risk for factor V Leiden mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1999;10:409-416.

- 112) Gürgey A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1691 G-A) mutation in Turkey. *Turk J Pediatr.* 1997;39:313-315.
- 113) Ozbek U, Tangün Y. Frequency of factor V Leiden in Turkey. *Int J Hematol* 1996;64:291-292.
- 114) Akar N, Akar E, Dalgın G. Frequency of factor V 1691 G-A in the Turkish population. *Thromb Haemostas* 1997;39:313-5.
- 115) Vurkun M, Vural Ö, Demir M. The prevalence of activated protein C resistance and F V Leiden in healthy population of Edirne. *Turk J Haematol.* 2002;19:287-291.
- 116) Güneş AM, Baytan B, Günay Ü. Çocukluk çağında kalıtsal tromboz. *Güncel Pediatri.* 2004;2:91-97.
- 117) Unal S, Balta G, Duru F ve ark. Clinical and laboratory evaluation of Turkish children with thrombosis for homozygous factor V G1691A mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2004;15:343-6.
- 118) Gurgey A, Hanedaroğlu IC, Egesel T ve ark. Two common genetic thrombotic risk factors: Factor V leiden and Prothrombin G20210A in adult Turkish patients with thrombosis. *American J Hematol.* 2001;67:107-111.
- 119) Ozyurek E, Balta G, Degerliyurt A ve ark. Significance of Factor V, prothrombin, MTHFR, and PAI-1 genotypes in childhood cerebral thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007;13:154-160.
- 120) Lalouschek W, Aull S, Korninger L ve ark. 677C to T mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and plasma homocyst(e)ine levels in patients with TIA or minor stroke. *J Neurol Sci.* 1998;155:156-62.
- 121) Arruda VR, von Zuben PM, Chiaparini LC ve ark. The mutation Ala677-->Val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemostas.* 1997;77:818-21.
- 122) Margaglione M, D'Andrea G, d'Addeda M ve ark. The methylenetetrahydrofolate reductase TT677 genotype is associated with venous thrombosis independently of the coexistence of the FV Leiden and the prothrombin A20210 mutation. *Thromb Haemostas.* 1998;79:907-11.

- 123) Alluri RV, Mohan V, Komandur S ve ark. MTHFR C677T gene mutation as a risk factor for arterial stroke: a hospital based study. *European J of Neurol.* 2005;12:40-44.
- 124) Cattaneo M, Tsai MY, Bucciarelli P ve ark. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T) increases the risk for deep-vein thrombosis in patients with mutant factor V (factor V:Q506). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1662-6.
- 125) D'Angelo A, Mazzola G, Fermo I. Gene-gene and gene-environment interactions in mild hyperhomocysteinemia. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:337-41.
- 126) Nowak-Göttl U, Junker R, Hartmeier M ve ark. Increased lipoprotein (a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation.* 1999;100:743-748.
- 127) Heller C, Heinecke A, Junker R ve ark. Childhood Stroke Study Group. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation.* 2003;108:1362-1367.
- 128) von Depka M, Nowak-Göttl U, Eisert R ve ark. Ehrenforth S Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood.* 2000;96:3364-8.
- 129) Soulat T, Loyau S, Baudouin V ve ark. Effect of individual plasma lipoprotein (a) variations in vivo on its competition with plasminogen for fibrin and cell binding:an in vitro study using plasma from children with idiopathic nephrotic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:575-584.
- 130) Nathan DG, Orkin SH. Hereditary Thrombotic Disorders. *Hematology of Infancy and Childhood.* WB Saunders Company. 5.Baskı 1998;1665.
- 131) Sebire G, Tabarki B, Saunders DE ve ark. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain.* 2005;128:477-489.
- 132) Bugnicourt JM, Roussel B, Tramier B ve ark. Cerebral venous thrombosis and plasma concentrations of factor VIII and von Willebrand factor: a case control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:699-701.

- 133) Tavil B, Ozyurek E, Gumruk F ve ark. Antiphospholipid antibodies in Turkish children with thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007;18:347-52.
- 134) Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia, part I: epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res*. 2003;111:125-131.
- 135) Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia part III. Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of host environment. *Thromb Res*. 2003;111:321-327.
- 136) Maureen A, David M, Adams M ve ark. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: First analyses of the Canadian registry of VTE. *Blood*. 1994;83:1251-1257.
- 137) Monagle P, Adams M, Mahoney M ve ark. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian childhood thrombophilia registry. *Pediatr Res*. 2000;47:763-766.
- 138) Matthew DJ, Levin M. Pulmonary thromboembolism in children. *Intensive Care Med*. 1986;12:404-406.
- 139) Schettino GC, Fagundes ED, Roquete ML ve ark. Portal vein thrombosis in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:171-8.
- 140) Orem A, Değer O, Memiş O ve ark. Lp(a) lipoprotein levels as a predictor of risk for thrombogenic events in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:726-9.
- 141) Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M ve ark. Arterial ischemic stroke and cerebral venous thrombosis in children: a 12-year Argentinean registry. *Acta Haematol*. 2006;115:180-5.
- 142) Ören H, Devocioğlu Ö, Ertem M ve ark. Analysis of thrombotic patients in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21:573-583.