

**T.C.**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

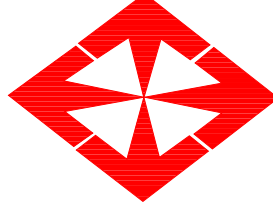
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SON 10 YILDA HASTANEMİZDE İZLENEN ÇOCUKLUK ÇAĞI  
TROMBOZLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ÇOCUK HEMATOLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**Uzm. Dr. Bülent Alioğlu**

**ANKARA 2006**



**T.C.**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SON 10 YILDA HASTANEMİZDE İZLENEN ÇOCUKLUK ÇAĞI  
TROMBOZLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ÇOCUK HEMATOLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**Uzm. Dr. Bülent Alioğlu**

**Tez danışmanı: Prof. Dr. Namık Özbek**

**ANKARA 2006**

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma hastanemiz Pediatrik Hematoloji Bölümü'nce izlenen trombozlu çocukların tanı anındaki özellikleri, risk faktörleri, tedavileri ve klinik sonuçlarını incelemek amacıyla yapıldı.

**Materyal ve metotlar:** Çalışmada 1997-2006 arasında tromboz tanısı alan 122 hasta retrospektif olarak klinik ve laboratuvar bulguları açısından incelendi.

**Sonuçlar:** Hastaneye yatan çocuk hastalar içindeki tromboz sıklığımız 88,6/10.000 idi. Hastaların %31,1'inde birden fazla bölgede tromboz vardı. Anatomik yerleşim bölgelerine göre, 42 periferik arter, 39 kalp içi, 38 karın veni, 36 periferik ven, 28 merkezi sinir sistemi trombozu saptandı.

Tanı anındaki ortalama yaşları 4,9 yıldır. Hastaların %10,7'si yenidoğan, %35,3'ü bir yaş altında, %48,4'ü iki yaş altındaydı.

Çalışma grubumuzun büyük kısmını (%43,4) doğumsal kalp hastalığı ve kendiliğinden oluşan trombozlar (%18,9) oluşturmaktaydı.

Hastaların %66,1'inde en az bir edinsel risk faktörü vardı. En sık görülen edinsel risk faktörleri, ameliyatlara (%42) ve santral venöz kateter uygulamaları idi (%39).

Doğumsal kalp hastalığı ve kardiyomyopati, kalp trombozu için tek başına bir risk faktörüydü. Doğumsal kalp hastalığı olanlarda sağ ventrikül, KMP olan hastalarda sol ventrikül trombozları sıklıkla saptandı. Ayrıca infeksiyon ve SVK olan hastalarda sağ atriyum; anjiyografi uygulanan hastalarda sağ ventrikül trombozlarının sıklıkla olduğu saptandı. Pulmoner stenoz ve aort koarktasyonu, periferik arter trombozu ile ilişkili bulundu. Merkezi sinir sistemi trombozlarının %42,9'u doğumsal kalp hastalığı olan hastalardı. Doğumsal kalp hastalığı, MSS trombozu gelişmesi için tek başına risk faktörüydü.

Kalıtsal faktörler, hastaların %54'ünde vardı. En sık görülen kalıtsal risk faktörü MTHFR 677C-T mutasyonu, ikinci sıklıkta faktör V Leiden mutasyonu saptandı. Kalp trombozu olan hastalarda faktör V Leiden mutasyonu sıklığının DKH olan hastalara göre daha sıklıkla olduğu saptandı.

Merkezi sinir sistemi trombozlarının büyük kısmının tedavi verilmeden izlendiği, kalp ve periferik arter trombozlarının büyük kısmının trombolitik tedavi yoluyla tedavi edildiği saptandı. Hastaların %75,8'inin kısmen veya tamamen

trombozu düzeldiği, %11,5'inde kanama ve %3,3'ünde majör kanama olduğu saptandı. Dokuz yıllık izlem süresince hastaların %2,5'inde trombozun yinelediği saptandı. Tüm ölüm sıklığı %16,4, tromboza bağlı ölüm sıklığı ise %1,7 idi.

**Tartışma:** Hastanemizin DKH tanı ve tedavisinde ülkemizde referans merkezi olması nedeniyle, hasta popülasyonumuzun büyük kısmını bu hastalar oluşturmaktaydı. Bu nedenle, hastanemizde tromboz sıklığı literatürde bildirilenden yüksek bulundu. Uygulanan cerrahi ve invazif girişimlerin hastanemizde fazla yapılıyor olması trombozlu hasta sayımızı artırdığını düşünüyöruz.

Çalışma grubumuzdaki hastaların ¼'ünde birden fazla bölgede tromboz saptanmıştır. Bu nedenle, hastalığın sistemik olduğunu ve trombozlu hastaların uygun yöntemlerle sistemik olarak değerlendirilmesinin faydalı olabileceğini düşünüyöruz. Edinsel ve kalıtsal risk faktörlerinin trombozlu hastalarda sistematik olarak incelenmesinin gerektiğini düşünüyöruz. Uygun hastalarda trombolitik tedavinin iyi bir seçenek olduğunu vurgulamak istiyöruz.

**Anahtar kelimeler:** Tromboz, doğumsal kalp hastalığı, çocuk, risk faktörleri, trombolitik tedavi

## ABSTRACT

**Objective:** This study was conducted in order to analyze the features, risk factors, therapy and clinical results of thrombotic children followed up in the Pediatric Hematology Department in our hospital at the time of diagnosis.

**Material and method:** Clinical and laboratory findings on 122 patients diagnosed with thrombosis during 1997-2006 were retrospectively analyzed.

**Results:** The incidence of thrombosis was 88.6/10.000 hospital admission. 31.1 percent of patients had thrombosis at more than one region. According to anatomic location, 42 peripheral arterial system, 39 intracardiac region, 38 abdominal venous system, 36 peripheral venous system, 28 cerebral vascular system thrombosis were detected.

The mean age of patients at the time of diagnosis was 4.9. 10.7 percent of patients is neonates, 35.3 percent was infants under 1 years old and 48.4 percent was infants under 2 years old.

Majority of our study group consisted of congenital cardiac disease and spontaneous thrombosis.

66.1 percent of the patients were identified with at least 1 acquired risk factor. The most frequently observed acquired risk factors have been operations (42 percent) and central venous catheter practice (39 percent).

Congenital cardiac disease and cardiomyopathy were by themselves a risk factor for cardiac thrombosis. The right ventricle thrombosis was frequent in patients with congenital cardiac disease while left ventricle thrombosis was frequent in patients with cardiomyopathy. Furthermore, right atrium thrombosis was detected in patients with infection and central venous catheter while right ventricle thrombosis was detected in patients who have previously been subject to angiography. Pulmonary stenosis and aort coarctation were found to be related to peripheral arterial thrombosis. 42.9 percent of patients with cerebral vascular system thrombosis had congenital cardiac disease. Congenital cardiac disease is by itself a risk factor for developing cerebral vascular system thrombosis.

The hereditary factors were present in 54 percent of the patients. The most frequently observed hereditary risk factor is MTHFR 677C-T mutation while

secondly most frequently observed risk factor being factor V Leiden mutation.. The incidence of factor V Leiden mutation was higher inpatients with cardiac thrombosis relative patients with congenital cardiac disease.

Majority of the patients with cerebral vascular system thrombosis has been followed up with no treatment while patients with cardiac and peripheral arterial thrombosis had been treated with thrombolytic therapy. In 75.8 percent of patients, thrombosis was partially or completely recovered while 11.5 percent of the patients was identified with hemorrhage and 3.3 percent of the patients were identified with major hemorrhage. During 9 years of follow up period, in 2.5 percent of the patients, thrombosis was repeated. Mortality incidence has been 16.4 percent and thrombosis-related mortality incidence has been 1.7 percent.

**Discussion:** Our patient population is mostly consisted of patients with congenital heart disease owing to our hospital's being a reference center in congenital heart disease diagnosis and therapy. Hence, thrombosis incidence has been above average cited in the literature. The high number of patients with thrombosis was attributed to high number of surgical and invasive procedures applied in our hospital.

¼ of our patients in our study group were identified with more than one thrombosis. Therefore, thrombosis should be considered to be systemic and thrombotic patients should be evaluated by appropriate methods. Acquired and hereditary risk factors should be analyzed systematically in thrombotic patients. We would like to emphasize that thrombolytic therapy is a good option in appropriate patients.

**Key words:** Thrombosis, congenital heart disease, children, risk factors, thrombolytic treatment

## İÇİNDEKİLER

|   | Sayfa |
|---|-------|
| <b>ÖZET</b>   | I     |
| <b>ABSTRACT</b>   | III   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>  | V     |
| <b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>                             | VIII  |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>  | X     |
| <b>TABLolar DİZİNİ</b>  | XI    |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>   | 1     |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>  | 2     |
| <b>2.1. Çocukluk çağında edinsel tromboz nedenleri</b>            | 2     |
| <b>2.1.1. Venöz trombozlar</b>                                    | 2     |
| 2.1.1.1. Santral venöz katetere bağlı trombozlar                  | 3     |
| 2.1.1.2. İnflamasyon ve infeksiyon                                | 3     |
| 2.1.1.3. Hipoksi  | 4     |
| 2.1.1.4. Böbrek hastalıkları                                      | 4     |
| 2.1.1.5. Karaciğer hastalıkları                                   | 4     |
| 2.1.1.6. Kanser   | 5     |
| 2.1.1.7. Antifosfolipid antikorlar                                | 5     |
| 2.1.1.8. Diğer nedenler   | 5     |
| <b>2.1.2. Arteriyel trombozlar</b>                                | 6     |
| <b>2.1.2.1. Kateter ile ilişkili arteriyel trombozlar</b>         | 6     |
| 2.1.2.1.1. Kalp kateterizasyonu ile ilişkili arteriyel trombozlar | 6     |
| 2.1.2.1.2. Göbek arteri kateterizasyonu ile ilişkili trombozlar   | 6     |
| <b>2.1.2.2. Kateter ile ilişkili olmayan arteriyel tromboz</b>    | 7     |
| <b>2.2. Doğumsal kalp hastalığı ile ilişkili trombozlar</b>       | 7     |
| <b>2.3. Çocukluk çağında kalıtsal tromboz nedenleri</b>           | 7     |
| 2.3.1. Antitrombin eksikliği                                      | 7     |
| 2.3.2. Protein C eksikliği  | 8     |
| 2.3.3. Protein S eksikliği  | 8     |
| 2.3.4. Aktive protein C direnci ve faktör V Leiden mutasyonu      | 9     |

|  |    |
|--|----|
| 2.3.5. <i>Protrombin 20210G-A mutasyonu</i>                | 9  |
| 2.3.6. <i>Metilentetrahidrofolat redüktaz mutasyonları</i> | 10 |
| 2.3.7. <i>Faktör düzeyi yükseklikleri</i>                  | 11 |
| 2.3.8. <i>Lipoprotein(a) yüksekliği</i>                    | 11 |
| <b>2.4. Tanı</b>   | 11 |
| <b>2.5. Tromboz tedavisi</b>                               | 12 |
| <b>2.5.1Çocuklarda antitrombotik tedavi</b>                | 12 |
| 2.5.1.1. <i>Heparin</i>                                    | 12 |
| 2.5.1.2. <i>Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin</i>          | 13 |
| 2.5.1.3. <i>Warfarin</i>                                   | 13 |
| 2.5.1.4. <i>.Antiplatelet tedavi</i>                       | 13 |
| <b>2.5.2. Trombolitik tedavi</b>                           | 14 |
| <b>2.6. Komplikasyonları</b>                               | 14 |
| <b>3. MATERYAL VE METOTLAR</b>                             | 15 |
| 3.1. <i>Hasta popülasyonu ve veri Toplanması</i>           | 15 |
| 3.2. <i>Tromboz yerleşimi ve tanı yöntemleri</i>           | 16 |
| 3.3. <i>Tromboza yatkınlık yapan nedenler</i>              | 16 |
| 3.4. <i>Analiz metotları</i>                               | 17 |
| 3.5. <i>Laboratuvar değerleri</i>                          | 17 |
| 3.6. <i>Moleküler analiz</i>                               | 18 |
| 3.7. <i>Tedavi</i>   | 18 |
| 3.8. <i>İstatistik yöntemleri</i>                          | 19 |
| <b>4. SONUÇLAR</b>   | 20 |
| <b>4.1. Demografik özellikler</b>                          | 20 |
| <b>4.2. Altta yatan hastalıklar</b>                        | 22 |
| <b>4.3. Trombozların yerleşim bölgeleri</b>                | 23 |
| 4.3.1. <i>Kalp trombozları</i>                             | 26 |
| 4.3.2. <i>Periferik arter trombozları</i>                  | 28 |
| 4.3.3. <i>Merkezi sinir sistemi trombozları</i>            | 30 |
| 4.3.4. <i>Karındaki büyük venlerin trombozları</i>         | 31 |
| 4.3.5. <i>Periferik ven trombozları</i>                    | 33 |
| <b>4.5. Soygeçmiş özellikleri</b>                          | 33 |



|  |    |
|--|----|
| <b>4.6. Koruyucu tedavi</b>                                      | 34 |
| <b>4.7. Tanı yöntemleri</b>                                      | 34 |
| <b>4.8. Tanı sırasında bakılan laboratuvar testleri</b>          | 35 |
| <b>4.9. Kalıtsal nedenler</b>                                    | 37 |
| 4.9.1. <i>Fizyolojik antikoagülanlar</i>                         | 37 |
| 4.9.2. <i>Trombofilik mutasyonlar</i>                            | 37 |
| <b>4.10. Tedavi</b>  | 40 |
| <b>4.11. Tromboz komplikasyonları</b>                            | 45 |
| <b>5. TARTIŞMA</b>   | 46 |
| <b>5.1. Tromboz sıklığı</b>                                      | 46 |
| <b>5.2. Trombozların altta yatan hastalıklarla ilişkisi</b>      | 48 |
| <b>5.3. Trombozların yerleşim bölgeleri ve kalıtsal nedenler</b> | 50 |
| 5.3.1. <i>Kalp trombozları</i>                                   | 50 |
| 5.3.2. <i>Periferik arter trombozları</i>                        | 53 |
| 5.3.3. <i>Merkezi sinir sistemi trombozları</i>                  | 56 |
| 5.3.4. <i>Karındaki büyük venlerin trombozları</i>               | 59 |
| 5.3.5. <i>Periferik ven trombozları</i>                          | 63 |
| <b>5.4 Tedavi</b>  | 63 |
| <b>5.5 Tromboz komplikasyonları</b>                              | 64 |
| <b>6. SONUÇLAR</b>   | 66 |
| <b>7. KAYNAKLAR</b>  | 68 |

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

- A, adenin  
ADP, adenzin difosfat  
AK, aort koarktasyonu  
AKA, antikardiyolipin antikor  
AMP, adenzin monofosfat  
ANA, antinükleer antikor  
APC, aktive protein C  
aPTZ, aktive parsiyel tromboplastin zamanı  
AS, aort stenozu  
ASD, atriyal septal defekt  
AT, antitrombin  
AV, arteriyovenöz  
AVSD, atriyoventriküler septal defekt  
BAT, büyük arter transpozisyonu  
BH, böbrek hastalığı  
BK, beyaz küre  
BT, Blalock Taussing  
C, sitozin  
DKH, doğumsal kalp hastalığı  
DMAH, düşük moleküler ağırlıklı heparin  
DUSG, Doppler ultrasonografi  
F, faktör  
FYÜ, fibrin yıkım ürünleri  
G, guanin  
Hb, hemoglobin  
Hct, hematokrit  
Ig, immünglobulin  
INR, international normalized ratio  
KDH, kollajen doku hastalığı  
KH, karaciğer hastalığı

KMP, kardiyomiyopati  
LA, lupus antikoagülanı  
Lp, lipoprotein  
MRI, manyetik rezonans inceleme  
MSS, merkezi sinir sistemi  
MTHFR, metilentetrahidrofolatredüktaz  
PA, pulmoner atrezi  
PAİ, plazminojen aktivatör inhibitör  
PC, protein C  
PE, pulmoner emboli  
Plt, trombosit  
PS, protein S  
PST, pulmoner stenoz  
PT, protrombin  
PVDA, pulmoner venöz dönüş anomalisi  
PZ, protrombin zamanı  
SDKH, siyanozlu doğumsal kalp hastalığı  
SLE, sistemik lupus eritematozus  
SODKH, siyanoz olmayan dokuştan kalp hastalığı  
SSS, solunumsal sıkıntı sendromu  
SVK, santral venöz kateter  
T, timidin  
TA, triküspit atrezisi  
TOF, fallot tetralojisi  
tPA, doku plazminojen aktivatörü  
TSS, tromboz sonrası sendrom  
VSD, ventriküler septal defekt  
vWF, von Willebrand faktör

**ŞEKİLLER DİZİNİ****Sayfa**

|   |    |
|---|----|
| <b>Şekil 1.</b> Yaşlara göre trombozların dağılımları (a. Tüm trombozlu hastalar, b. doğumsal kalp hastalığı olan trombozlu hastalar) | 21 |
|---|----|

## TABLOLAR DİZİNİ

|   | Sayfa |
|---|-------|
| 1. Trombüs anatomik yerleşim bölgeleri  | 23    |
| 2. Trombüs anatomik yerleşim bölgeleri ile altta yatan hastalıkların ilişkisi ve tromboz atakları           | 24    |
| 3. Tromboz anatomik yerleşim bölgelerinde edinsel risk faktörlerinin dağılımı                               | 25    |
| 4. Tromboz anatomik yerleşim bölgelerinde ameliyat tiplerinin dağılımı                                      | 25    |
| 5. Tromboz anatomik yerleşim bölgelerine göre doğumsal kalp hastalıklarının dağılımı                        | 24    |
| 6. Tanı sırasında bakılan laboratuvar testleri  | 36    |
| 7. Anatomik yerleşim yerlerine göre kalıtsal risk faktörleri  | 39    |
| 8. Tedavi yöntemleri  | 43    |
| 9. Tromboz tanısı alan hastaların klinik gidişi   | 44    |
| 10. Tedavi sırasında gelişen kanama komplikasyonları  | 45    |
| 11. Çalışmamızın altta yatan hastalıklar açısından literatürdeki hastalar ile karşılaştırılması             | 49    |
| 12. Kalıtsal nedenlerin literatürdeki çalışmalarla karşılaştırılması  | 55    |
| 13. Merkezi sinir sistemi trombozu nedenlerinin diğer yayınlarla karşılaştırılması                          | 57    |
| 14. Merkezi sinir sistemi trombozu hastalarımızda bulunan kalıtsal nedenlerin literatürle karşılaştırılması | 59    |
| 15. Karın veni trombozu saptanan hastalarımızda edinsel risk faktörlerinin literatürle karşılaştırılması    | 60    |
| 16. Karın içi ven trombozu hastalarımızda kalıtsal nedenlerin literatürle karşılaştırılması                 | 62    |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde yoğun bakım şartlarının iyileşmesi, tanı olanaklarının gelişmesi ve çeşitli kronik hastalıkları taşıyan hastaların yaşam sürelerinin uzaması sonucu çocuklarda tromboz görülme sıklığında artış ortaya çıkmıştır. Geçmişte erişkin tromboz çalışmalarından elde edilen bilgiler çocukluk çağındaki trombozlu hastalara uyarlanırken, günümüzde çocukluk çağı trombozlarının tanı ve tedavisi ile ilgili bilgilerimizin artması, çocukluklara özgü tanı ve tedavi protokollerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

Tromboz sistemik bir hastalıktır. Birçok sistemik hastalığa bağlı gelişebileceği gibi birçok sistemik hastalıkların da temel nedeni olabilir. Birçok organ ve sistem bu durumdan etkilenebileceği için klinik bulguları da çok değişkendir. Bu nedenle her hastalığın ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken, multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalıktır. Bir kez tanımlandığında vücudun diğer organ ve sistemlerinin bu durumdan etkilenebileceği unutulmamalıdır.

Tromboz multifaktöriyel bir hastalıktır. Edinsel nedenlerin yanısıra kalıtsal nedenlerin de tromboz oluşumunda katkısı vardır. Genetik bilimindeki gelişmeler, çocukluk çağı trombozlarının kalıtsal nedenlerinin daha iyi açıklanmasını sağlamıştır. Ayrıca, trombozun patofizyolojisinin daha iyi açıklanması beraberinde yeni farmakolojik ajanların geliştirilmesini de mümkün kılmıştır.

Çocukluk çağı tromboz çalışmaları literatürde bulunmakla birlikte bu çalışmalarda bulunan hasta sayısı nadiren 250'nin üzerindedir. Bu nedenle çokmerkezli çocukluk çağı tromboz çalışmalarına gereksinim vardır. Bu çalışmada, 1997-2006 tarihleri arasında tromboz tanısı alan ve tedavi edilen 122 çocukluk çağı tromboz hastası ile ilgili bilgilerimizin değerlendirmesi yapıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

Tromboz, damarlarda tıkanma ve emboliler sonucunda çeşitli organlarda dolaşım bozukluğuna bağlı işlev azalması, bozukluğu veya kaybına neden olabilen bir hastalıktır. Birçok sistem ve organ etkilenebildiği için klinik bulgular çok değişken olabilir ve bu nedenle hemen her hastalığın ayırıcı tanısında düşünülmesi gerekli bir durumdur. Tromboz, daha çok erişkin hastalığı olarak bilinirken, son 20 yılda tanı olanaklarının gelişmesi, özellikle DUSG, tomografi, MRI, sintigrafi gibi görüntüleme yöntemlerinin uygulamaya girmesi, tromboza yatkınlık için risk faktörleri taşıyan hastaların yaşam sürelerinin uzaması ve SVK gibi çeşitli girişimsel işlemlerin giderek artan oranda kullanılması çocuklarda tromboz tanısında artışa neden olmuştur.

Tromboz, prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik etkenler arasındaki hassas dengelerin bozulması sonucunda oluşur. Venöz tromboz oluşumunda 19. yüzyıl ortalarında Virchow'un tanımladığı teori halen geçerliliğini sürdürmektedir. Bu teoriye göre venöz tromboz oluşumunda üç temel unsur mevcuttur: Kan akımında oluşan değişiklikler, damar duvarında oluşan değişiklikler ve pıhtılaşma faktörleri ile bunların inhibitörlerinin kan düzeylerindeki değişiklikler. Bu unsurlardan en az birinin varlığı venöz tromboz olasılığını artırmaya yeterlidir.

Arteriyel tromboz olaylarında endotel hasarı ve trombosit işlevleri önem kazanırken, venlerde oluşan tromboz olaylarında staz ve pıhtılaşma-fibrinolitik sisteme ait bozukluklar ön plana çıkmaktadır.

### 2.1. Çocukluk çağında edinsel tromboz nedenleri

#### 2.1.1. Venöz trombozlar

Çocuklarda görülen trombozların büyük bir kısmı venöz trombozlardır. Doğum asfiksisi, solunumsal sıkıntı sendromu, diyabetik anne çocuğu, yenidoğan dönemi infeksiyonları, nekrotizan enterokolit, dehidratasyon, doğumsal nefrotik sendrom, polisitemi gibi perinatal hastalıklar; SVK ve ameliyatlar gibi tıbbi girişimler; travma, infeksiyonlar, dehidratasyon, nefrotik sendrom gibi akut hastalıklar; kanser, böbrek hastalıkları, kalp hastalıkları, romatizmal hastalıklar gibi kronik hastalıklar; L-asparaginaz ve diğer kanser ilaçları, steroidler, pıhtılaşma faktör

konsantreleri, heparin, fibrinolizi önleyen ilaçlar, doğum kontrol hapı gibi çeşitli ilaçlar çocuklarda görülen venöz tromboz nedenleri arasındadır.<sup>1-3</sup> Tromboz olgularının büyük bir kısmında bu nedenlerin birden fazlası bulunmaktadır.

#### *2.1.1.1. Santral venöz katetere bağlı trombozlar*

Santral venöz kateter uygulamaları nedeniyle gelişen endotel hücre hasarı çocukluk çağı trombozlarına en fazla katkıda bulunan nedenlerdendir.<sup>4-10</sup> Uzun veya kısa süreli ilaç ve sıvı destek tedavisi sırasında kullanılan SVK'ler, uygulandığı damar içinde tromboza neden olurlar. Santral venöz kateterlerin neden olduğu trombozlar, genellikle iki şekilde karşımıza çıkabilir: Bunlardan ilki damar duvarına zarar vermeden sadece SVK içerisinde görülen trombozlar, diğeri ise SVK'in içinde bulunduğu damar endotelinde meydana getirdiği zarara bağlı olarak damar akımının kısmen veya tamamen tıkanmasına neden olan trombozlardır. Santral venöz katetere bağlı trombozların görülme sıklığı, hastaların klinik özellikleri, uygulanan SVK'in özelliği, kullanım süresi, SVK yolu ile uygulanan sıvılar ve SVK'nin takılmasında kullanılan ameliyat tekniği gibi durumlara bağlıdır.

#### *2.1.1.2. İnflamasyon ve infeksiyon*

İnflamasyon ile pıhtılaşma sistemi birbiri ile yakın ilişki içinde olan iki sistemdir. İnfeksiyon sırasında aktive olan inflamasyon sistemi ile tromboz arasındaki ilişki günümüzde kabul gören bir görüştür.<sup>11-22</sup> İnflamasyon sırasında açığa çıkan sitokinler, özgül reseptörlerine bağlanarak ve birbirini izleyen bir takım olayların tetiklenmesine neden olarak pıhtılaşma sistemini uyarmaktadır. Sitokinler, bu etkilerini endotel yüzeyinde bulunan, pıhtılaşma ve fibrinolizide görev alan bazı proteinlerin yapımını düzenleyerek gerçekleştirmektedir. İnflamasyonda meydana gelen pıhtılaşmada temel sorumlunun doku faktörü olduğu, ayrıca tümör nekroz faktör- $\alpha$ , interlökin 1 ve diğeri bazı interlökinlerin, endotelial PC reseptörü ve kompleman bileşenlerinin önemli katkısı olduğu bilinmektedir.



### 2.1.1.3. Hipoksi

Hipoksi, damar endotel hücrelerini çeşitli yollarla etkileyerek tromboz oluşmasına neden olur. Doku faktör üretiminde artış, tromomodülin gibi fizyolojik antikoagülanların inhibisyonu, PAİ-1 sentezinde artış, p-selektin ve çeşitli sitokinler aracılığı ile polimorfonükleer hücrelerin aktivasyonu, aktive olan polimorfonükleer hücrelerden ortama salınan reaktif oksijen ürünlerinin damar duvarında oluşturduğu zarar ve subendotelyal bölgede bulunan doku faktörün uyarılması, fibrinolizisin engellenmesi gibi nedenlerle damarda fibrin pıhtısı oluşmasıdır.<sup>23-30</sup>

### 2.1.1.4. Böbrek hastalıkları

Trombozlara neden olan böbrek hastalıkları, nefrotik sendrom, glomerülonefritler ve hemolitik üremik sendromdur.<sup>1,3</sup> Böbrek hastalarında tromboza neden olan diğer bir etken kronik böbrek hastalarına uygulanan diyalizdir. Nefrotik sendrom çocukluk çağı trombozlarının önemli bir nedenidir. Fibrinojen, FV ve FVIII gibi pıhtılaşma faktörlerinin plazma düzeyinde artış, vWF düzeyinde artış, düşük AT ve FIX düzeyleri, trombositlerin agregasyon yeteneğinin artışı, fibrinolizisin baskılanması ve hiperlipidemi gibi nedenler nefrotik sendromda tromboza neden olur.<sup>31-34</sup>

### 2.1.1.5. Karaciğer hastalıkları

Karaciğer hastalıklarında görülen trombozlar sıklıkla karaciğer nakli sonrasında hepatik arter trombozu veya portal ven trombozu şeklindedir.<sup>35-41</sup> Karaciğer hastalıklarında görülen bir klinik durum olan hepatik ven trombozu çocuklarda nadir bir klinik durum olup SVK uygulaması, vena kava inferiorda tıkanma, PC eksikliği ve konjenital membran malformasyonuna bağlı olarak gelişebilir.<sup>42-45</sup> Karaciğer hastalıkları ile ilgili diğer bir klinik durum olan portal ven trombozu yenidoğanlarda görülen, sıklıkla göbek veni kateterizasyonuna, daha büyük çocuklarda ise karaciğer nakli, karın içi infeksiyonlar, splenektomi, orak hücreli anemi ve antifosfolipid antikorların varlığına bağlı gelişir.<sup>46-50</sup> Hastaların yarısında neden belli değildir.

#### 2.1.1.6. Kanser

Çocukluk çağı trombozlarına neden olan diğer bir klinik durum kanserlerdir. Kanser ile ilişkili tromboz, protrombotik durumlar, esas hastalığın etkisi (tümörün dıştan basısı sonucu damarlarda tıkanma, tümörün damara yayılması, endotel hücre hasarı, tümörle birlikte oluşan inflamasyon), tümörün pıhtılaşma sistemi üzerine etkisi (FX'un uyarılması, doku faktörü, trombin, FVIII, fibrinojen, vWF, PAI-1 düzeylerinde artış, AT düzeylerinde düşme), antikanser ilaçlar (özellikle L-asparaginaz), hormonal tedavi, SVK, ışın tedavisi, hareketsizlik ve infeksiyon nedeniyle gelişebilir.<sup>51-60</sup> L-asparaginaz ve steroid, AT ve plazminojeni baskılayarak ve FVIII/vWF bileşimini artırarak tromboza yatkınlığa neden olurlar.

#### 2.1.1.7. Antifosfolipid antikolarlar

Antifosfolipid antikolar, hücre membranı fosfolipid bileşenlerine karşı oluşan bir protein ailesidir; Protrombin ve  $\beta_2$ -glikoprotein antikoru, LA, AKA, antifosfatidilserin, antifosfatidilinozitol, antifosfatidilkolin, antifosfatidiletanolamin.<sup>1</sup> Antifosfolipid antikoların neden olduğu endotel ve trombosit membranında meydana gelen değişikliklere bağlı olarak bu hastaların tromboz olaylarına yatkınlığa sahip oldukları düşünülmektedir.<sup>3</sup> Sadece antifosfolipid antikoların varlığında tromboz olayları görülebilmekle birlikte SLE gibi hastalıkların varlığı durumlarında da tromboz görülebilir.<sup>61</sup>

#### 2.1.1.8. Diğer nedenler

Hiperlipidemi, diyabet, ameliyatlara, şişmanlık, obezite, hamilelik, yapay yüzeyler, vaskülit ve Behçet hastalığı, hipervizkozite, gebeliği önleyen ilaçlar, protrombin kompleks konsantrelerinin tedavide kullanımı, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (trombositlerde oluşan membran bozukluğu sonucu trombositlerin C3'e daha fazla bağlanarak uyarılması, etkilenen hematopoetik hücrelerin yüzeyinde ürokinaz reseptörünün eksikliği) diğer tromboz nedenleridir.<sup>1,62,63</sup>

## 2.1.2. Arteriyel trombozlar

Arteriyel trombozlar, çocukluk dönemindeki trombozların yaklaşık %26'sını oluşturur.<sup>64</sup> Çocukluk çağındaki arteriyel trombozların büyük bir kısmı arteriyel kateter girişimlerine bağlıdır: Bunlar, kalp, periferik arter ve göbek arteri kateterleridir.

### 2.1.2.1. Kateter ile ilişkili arteriyel trombozlar

#### 2.1.2.1.1. Kalp kateterizasyonu ile ilişkili arteriyel trombozlar

Kalp kateterizasyonu için sıklıkla femoral arter yolu kullanılmasına bağlı olarak trombozlar gelişebilmektedir. Bu durum arteriyel veya venöz girişim yapılan yerde oluşan damar hasarı sonrasında pıhtı oluşması ve bu pıhtının giderek büyümesi, trombositlerin kateter üzerinde yığılması sonucu oluşan pıhtının kateter çıkarılırken ilgili damarı tıkaması ve arteriyel kasılma gibi nedenlerin sonucu gelişmektedir. Kateterizasyon sırasında heparinin uygulanmadığı dönemlerde femoral arter yolu ile uygulanan kalp kateterizasyonu işlemi sonucunda arteriyel tromboz sıklığı %40'tır.<sup>1</sup> Anjiyografi uygulanan hastalarda ciddi tromboz komplikasyonlarının oluşmasında hastanın boy ve kilosu ile hemodinamik durumu, kalp kateteri takılması sırasında uygulanan teknik, arteriyel işlemin süresi, kalp kateterizasyonu için kullanılan kateterin arterin genişliğine oranı ve kullanılan kateterin özellikleri etkilidir. Bu hastalarda tromboz sıklığını etkileyen diğer nedenler koruyucu antikoagülan kullanımı, balon ile damarın genişletilmesi, yineleyen kateter girişimleri ve artmış hematokrit düzeyidir.<sup>1,65-67</sup>

#### 2.1.2.1.2. Göbek arteri kateterizasyonu ile ilişkili trombozlar

Göbek arteri kateterizasyonu sonucu gelişen trombozlar çoğunlukla klinik bulgu vermez. Buna karşın hastaların bir bölümü ekstremitte veya organ işlev bozukluğuna neden olan ağır tromboz komplikasyonu şeklinde karşımıza çıkar. Göbek arteri kateterizasyonuna bağlı ağır klinik semptom gelişmesi sıklığı süt çocukluğu döneminde %1-3'tür.<sup>68</sup> Tanı için altın standart kontrastlı anjiyografidir.

### 2.1.2.2. Kateter ile ilişkili olmayan arteriyel tromboz

Arteriyel tromboz komplikasyonları kalıtsal veya edinsel risk faktörleri ile ortaya çıkabilirler. Bunlar içinde edinsel nedenler Takayashu arteriti, nakil yapılan organların arterleri, Kawasaki hastalığı ve DKH'nın komplikasyonu olarak karşımıza çıkar.

### 2.2. Doğumsal kalp hastalığı ile ilişkili trombozlar

Doğumsal kalp hastalığı olan hastalar, ikincil eritrositoz, hipervizkoziteye bağlı olarak gelişen damar ve trombositlerde oluşan değişiklikler, kronik hipoksinin neden olduğu damar endotel hasarı, trombositlerin aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi, endotelde sentezlenen nitrojen oksit ve prostasiklin salınımının azalması nedeniyle tromboza yatkındırlar.<sup>69-82</sup> Ayrıca bu hastalarda gelişen demirden yoksun mikrosferositik hücrelerin esneklik yeteneğinin zayıf olması hipervizkozite ve buna bağlı tromboza yol açabilir.<sup>69,83,84</sup>

Çeşitli klinik durumlara bağlı olarak DKH'da tromboza yatkınlık olur: Biyolojik ve mekanik protez kapakları, Blalock-Taussig şantı, Fontan ameliyatı.<sup>85,86</sup>

### 2.3. Çocukluk çağında kalıtsal tromboz nedenleri

Çocukluk çağı trombozlarının gelişmesinde çeşitli kalıtsal nedenler etkilidir: Sık olanlar FV 1691G-A mutasyonu (FV Leiden), PT 20210G-A mutasyonu, MTHFR 677C-T mutasyonu, Lp(a) miktarında artış; nadir olanlar PC eksikliği, PS eksikliği, AT eksikliği, heparin kofaktör II eksikliği, homosistein miktarında artış; çok nadir olanlar disfibrinojenemi, plazminojenemi, homozigot homosistinüri; kalıtsal olabileceği düşünülenler de FVIII, faktör FIX veya fibrinojen düzeylerinde artıştır.<sup>87-90</sup>

#### 2.3.1. Antitrombin eksikliği

Pıhtılaşma sisteminin dengelenmesinde önemli rol oynayan AT, etkin halde bulunan serin proteazların ve fibrin oluşumunun güçlü inhibitörlerindedir. Başlıca,

trombinin etkisini önleyici görevi olmasının yanısıra diğer aktif serin proteazların da etkisini önler.<sup>2,91</sup> Sağlıklı yenidoğanlar erişkin AT değerlerinin yaklaşık yarısına sahiptir ve erişkin değerlere 6. ayda ulaşırlar.<sup>92-96</sup>

Antitrombin eksikliği çoğunlukla otozomal dominant geçiş özellik gösterir. Genel toplumda AT eksikliğinin görülme sıklığı 1/2.000-5.000'dir.<sup>1</sup>

Homozigot AT eksikliği çok nadirdir. Yenidoğan döneminde ve erken çocukluk döneminde ölümcül seyreden arteriyel ve venöz tromboz atakları görülebilir. Çeşitli patofizyolojik durumlar kandaki AT düzeylerini ikincil olarak düşürebilir: Yaygın damar içi pıhtılaşma, sepsis, yanık, intravenöz heparin uygulaması, ciddi travma, karaciğer hastalıkları, nefrotik sendrom.

### 2.3.2. Protein C eksikliği

Karaciğerde yapılan ve yapımı K vitaminine bağımlı bir plazma glikoproteinidir. Trombin ve trombomodulin molekülü tarafından etkin hale getirilir. Etkin halde bulunan PC, FV ve FVIII'i seçici bir şekilde proteolize uğratır.

Protein C eksikliği çoğunlukla otozomal dominant geçiş özellik gösterir. Genel toplumda PC eksikliğinin görülme sıklığı 3/1000'dir.<sup>3,97,98</sup> Diğer bir yayında ise 1/16.000-1/32.000 olarak bildirilmiştir.<sup>87</sup>

Homozigot PC eksikliği yenidoğanda purpura fulminansa neden olabilmektedir. Heterozigot bireylerde ise venöz trombozlar sık izlenir. Edinsel PC eksikliği çeşitli hastalıklara eşlik edebilir: Tromboz sonrası akut dönem, karaciğer fonksiyon bozukluğu, oral antikoagülan alımı, sepsis, yaygın damar içi pıhtılaşma. Tromboz sırasında PC düzeyleri düşük çıkabileceğinden PC eksikliği tanısı için akut dönem sonrası üç farklı zamanda PC ölçümü yapılmalıdır.

### 2.3.3. Protein S eksikliği

Karaciğer, endotel, megakaryosit ve Leydig hücrelerinde yapılan ve yapımı K vitaminine bağımlı diğer bir glikoproteindir. Plazmada % 40'ı serbest, geri kalanı ise komplemanın 4b (C4b) proteinine bağlı şekildedir. Protein C'nin etkinliğini göstermesi için gerekli bir kofaktördür. Protein S eksikliği otozomal dominant geçişlidir. Genel toplumdaki heterozigot PS sıklığı bilinmemektedir.<sup>3,87</sup> Tromboz

sonrası akut dönemde, oral antikoagulan kullananlarda, karaciğer yetersizliğinde, yaygın damar içi pıhtılaşmada, antifosfolipid sendromunda, oral kontraseptif kullananlarda, ameliyat sonrası dönemde ve uzun süreli hastanede yatanlarda hem serbest hem de total PS düzeyi azalmaktadır. Akut inflamasyon durumlarında PS'i plazmada taşıyan C4 bağlayıcı protein miktarının artması ve serbest PS'in bu proteine bağlanması sonucu PS düzeyleri göreceli olarak azalır.

#### 2.3.4. Aktive protein C direnci ve faktör V Leiden mutasyonu

Faktör V, karaciğerde sentezlenen, etkin şekli protrombinaz bileşiminde FXa ile beraber trombin oluşumunda rol oynayan bir pıhtılaşma proteindir. Aktive PC, FVa ve FVIIIa'yı parçalayarak antikoagulan etkisini gösterir. 1993'de Dahlback ve arkadaşları<sup>99</sup>, bazı kişilerde APC'nin bu etkisine karşı bir direnç olduğunu ve bu durumun venöz tromboza katkıda bulunduğunu göstermişlerdir. Daha sonra Faktör V geninde (1q21-25) görülen bir tek nokta mutasyonunun bu durumdan sorumlu olduğu gösterilmiştir.<sup>99-101</sup> Genin 10. ekzonunun 1691 numaralı nükleotidinde guanozin-sitozin değişimi olması, molekülde aminoasit dizisini arginin-506-glisin (FV Leiden) şeklinde değiştirmektedir. Bu mutasyon, FVa'nın APC tarafından inhibisyonunu engellemektedir. Aktive PC direncinin yaklaşık %80'inden FV Leiden mutasyonu sorumludur. Heterozigot FV Leiden mutasyonu tromboz riskini 5-10 kat, homozigot FV Leiden mutasyonu ise 50-100 kat artırmaktadır.

Genel toplumda homozigot ve heterozigot FV Leiden mutasyonu sıklığı sırasıyla 1/5000-1/8000 ve %3-7'dir.<sup>101,102</sup> Türk toplumunda sağlıklı kişilerde heterozigot FV Leiden mutasyonu sıklığı %7,1-9,2'dir.<sup>103,104</sup>

FV Leiden mutasyonunun yineleyen tromboz, purpura fulminans, Budd-Chiari sendromu ve portal ven trombozu, serebral sinus trombozu, fetus implantasyon bozukluğu, HELLP sendromu, preeklampsi ve intrauterin büyüme geriliği, fetus kaybı durumları ile ilişkisi gösterilmiştir.<sup>101,105-112</sup>

#### 2.3.5. Protrombin 20210G-A mutasyonu

1996'da Poort ve arkadaşları<sup>113</sup> tarafından tanımlanan PT 20210G-A mutasyonu diğer kalıtsal nedenlerin aksine işlev kazandıran bir mutasyondur.

Guanozin-adenin değişimi, PT sentezini, mRNA ve protein sentezi düzeyinde artırmakta ve mutasyon sonucu artmış PT düzeylerine bağlı olarak tromboz riski artmaktadır.

Genel toplumda PT 20210G-A mutasyonu sıklığı %1-1,5'tir.<sup>114,115</sup> Türk toplumunda heterozigot PT 20210G-A mutasyonu sıklığı %2-3 civarı saptanmıştır.<sup>116,117</sup>

Protrombin 20210G-A mutasyonunun serebral ven trombozu, yineleyen tromboz, inme, erken aterosklerotik hastalık, portal ven trombozu, Budd-Chiari sendromu durumları arasında ilişki vardır.<sup>118-123</sup>

### 2.3.6. Metilentetrahidrofolat redüktaz mutasyonları

Homosisteinin metiyonine remetilasyonu tepkimesinde gerekli bir enzim olan MTHFR, 5,10-metilentetrahidrofolat'ın 5-metiltetrahidrofolat'a dönüşmesinde kofaktördür. Metilentetrahidrofolat redüktazın 677C-T mutasyonu ve çeşitli polimorfizmleri tanımlanmıştır.<sup>124-127</sup> Metilentetrahidrofolat redüktaz genindeki en yaygın mutasyon 677. kodondaki sitozin-timidin değişimidir. Bu durumda alanin aminoasiti yerine valin aminoasiti şifrelenir.

Bu mutasyonun homozigot sıklığı toplumlara göre değişiklik göstermekte olup %5-10 sıklıkla görülür.<sup>128</sup> Akar ve arkadaşları<sup>129</sup> Türk toplumunda sağlıklı bireylerde heterozigot ve homozigot MTHFR 677C-T mutasyonu sıklığını %28,8 ve %10,6 olarak bulmuşlardır.

Metilentetrahidrofolatredüktaz 677C-T mutasyonu ile aterosklerotik hastalıklar, erken kalp damar hastalıkları, inme, koroner arter hastalığı, nöral tüp defekti, yarık damak ve dudak, preeklampsiye yatkınlık, böbrek arteri trombozu, venöz tromboz, yineleyen venöz tromboz, Budd-Chiari sendromu, inme, retina arteri tıkanması, Down sendromu ve intrauterin tromboz arasında ilişki vardır.<sup>130-144</sup>

### 2.3.7. Faktör düzeyi yükseklikleri

Son yıllarda derin ven trombozlu hastalarda FVIII, FIX, FXI ve trombin tarafından etkin hale getirilen fibrinolizis inhibitörü) düzeyinin yüksek olmasının da tromboz riskini artırdığı bilinmektedir.<sup>145-148</sup>

### 2.3.8. Lipoprotein(a) yüksekliği

Lipoprotein(a) hem in vivo hem de in vitro olarak antifibrinolitik özelliklere sahip ve yüksekliği durumunda çeşitli kalp damar hastalıklarına neden olan bir proteindir.<sup>149-154</sup> Serum Lp(a) seviyesinin 30 mg/dL'den daha yüksek olması çocukluk çağında tromboz riskini arttırmaktadır. Lipoprotein(a) ürokinaz ve streptokinaz ile plazminojene bağlanmak için yarışarak, plazminojen etkinliğini artıran bir protein olan tetranektine bağlanır. Böylece, plazminojenin endotel ve makrofajla etkileşimini azaltarak ve ayrıca fibrinojen ve fibrine bağlanarak fibrinolizisi bozarak tromboz neden olabilir.

## 2.4. Tanı

Tromboz tanısında kullanılacak testlerin seçimi önemlidir. Venöz tromboz tanısı için kullanılan çeşitli tanısal yöntemlerin çocukluk çağındaki duyarlılığı ve özgünlüğü ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır. Çeşitli çalışmalarda vücudun üst venöz sisteminin tromboz açısından incelendiği çalışmalarda klinik, DUSG ekokardiyografi ile anjiyografi arasında belirgin farklılıklar olduğu gösterilmiştir.<sup>10,155</sup> Günümüzde üst venöz sistem tromboz tanısında bilateral üst ekstremitte venografisi önerilmektedir. Göğüs kafesi ve klavikulanın yerleşimi burada DUSG'nin kullanımını kısıtlamaktadır. Ultrasonografi, juguler veya alt ekstremitte venöz sistem trombozlarında uygulanabilir. Buna karşın özellikle SVK uygulanan çok küçük süt çocuklarındaki kullanılabilirliği halen tartışmalıdır.

Tromboz tanısı koyduktan sonra belirli bir bozukluk saptandığında diğer olası bozuklukların aranmasından vazgeçilmemeli, trombozun çoklu nedene bağlı olabileceği unutulmamalıdır. Bu hastalara uygulanacak testlerin bir kısmı pahalı, yapılması zor ve her laboratuvar koşullarına uygun olmamasına rağmen birinci



basamak testlerinin tüm trombozlu çocuklarda yapılması gerektiği belirtilmektedir. Birinci basamak testleri: Tam kan sayımı, periferik kan yayması, işlevsel APC direnci ölçümü ve/veya FV Leiden gen araştırması, PT 20210 gen araştırması, açlık homosistein düzeyi, AT, PC, PS ve serbest PS, FVIII aktivitesi, LA testi ve AKA taraması, orak hücreli anemi düşünülüyorsa Hb elektroforezi. İkinci basamak testleri birinci basamak testleri normal olan ve yineleyen trombozlu olgularda yapılmalıdır: Öglobin erime zamanı, plazminojen aktivitesi, fibrinojen incelemesi (disfibrinojemi), trombin zamanı, reptilaz zamanı, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri taraması. Üçüncü basamak testleri (araştırma amaçlı): FXII, FXI, FIX, FVII, vWF ve multimerler, trombosit integrin polimorfizmleri, heparin kofaktör II, tPA, doku faktör yol inhibitörü, PAİ-1, trombomodulin , MTHFR geni, Lp(a).

## **2.5. Tromboz tedavisi**

### **2.5.1. Çocuklarda antitrombotik tedavi**

Çocuklarda tromboembolik olayların son 10-15 yıldır sık tanımlanması nedeniyle tedavi üzerinde görüş birliğine varılmış protokoller henüz oluşturulmamıştır. Uygulanan protokollerin çoğu erişkinlerdeki deneyimlere dayanmaktadır. Benzer şekilde tedavi süresi ve koruyucu tedavi konuları tartışmalıdır. Genel olarak tedavinin gerekli olduğu durum venöz ve arteriyel tromboz komplikasyonları, koruyucu tedavinin gerekli olduğu durum ise mekanik ve prostetik kalp kapakçığı varlığı ve kalp ya da santral arteriyel kateter kullanımı olarak belirlenmektedir.<sup>156-158</sup>

#### *2.5.1.1. Heparin*

Heparin, AT'yi katalize ederek etkisini gösterir. Yaşamın ilk üç ayında AT düzeyi düşük olduğu için heparin tedavisine yanıt düşük ve tedavi izlemi güçtür. Yarılanma süresi normalde 60 dakikadır, ancak çocuklarda heparinin vücuttan atılımı daha hızlı olduğundan erişkin hastaya göre daha fazla heparine gerek duyulur. Derin ven trombozunda minimum 5 gün, tromboz yaygın veya akciğer embolisi varsa 7-10 gün tedaviye devam edilir, bu sırada oral antikoagulanlar başlanarak hedef INR

tutturulmaya çalışılır. Tedavi sırasında amaç aPTT' yi 60-85 sn aralığında tutmaktır.<sup>159-162</sup>

Kanama, heparinin tetiklediği trombositopeni ve osteoporoz tedavinin yan etkilerindedir.<sup>163,164</sup> Kanama varlığında ilacı kesmek genellikle yeterli olur. Çünkü heparinin yarılanma süresi kısadır. Ağır kanamalarda heparini etkisizleştirmek için protamin sülfat kullanılabilir

#### 2.5.1.2. Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin

Düşük moleküler ağırlıklı hepain, klasik heparinin enzimatik veya kimyasal olarak kırılması ile elde edilen, AT ve anti FXa aktiviteleri ve molekül ağırlıklarına göre birbirlerinden ayrılan ilaçlardır.<sup>165-167</sup> Deri altı kullanılabilirler için hastaların hastanede yatma zorunluluğunun olmaması, heparine göre en büyük üstünlükleridir. Rutin izlem önerilmemekle birlikte, anti-faktör Xa düzeyi ölçümü ile izlem yapılabilmektedir. Standart heparin tedavisine göre kanama ve heparinin tetiklediği trombositopeni gelişme riski daha düşük, ancak maliyeti yüksektir.

#### 2.5.1.3. Warfarin

Etkisini K vitaminine bağlı proteinlerin plazmadaki miktarını azaltarak gösterir. Kanama riski nedeniyle yenidoğan döneminde kullanımı pek önerilmemektedir. Warfarin tedavisi sırasında hasta INR ile izlenir. Amaç INR düzeyini 2-3 arasında tutmak olmalıdır En önemli yan etkisi kanamadır. Ayrıca trakeal kalsifikasyon, saç kaybı ve osteoporoz gibi yan etkileri olabilir.<sup>168,169</sup> Antidodu K vitamindir. INR <5 ise doz atlanması yeterli olurken, kanama varsa ve INR > 5 ise K vitamini yapılmalı duruma göre taze donmuş plazma verilmelidir.

#### 2.5.1.4. .Antiplatelet tedavi

Antiplatelet tedavi için en sık ASA kullanılmaktadır. Diğer bir antiplatelet ajan ise dipiridamol'dür. Dipiridamolün, fosfodiesterazı inhibe ederek, trombosit siklik AMP seviyesini artırarak agregasyonu engellediği düşünülmektedir. Tiklopidin ve klopidogrel, ADP bağlı trombosit agregasyonunu inhibe eder. Son yıllarda

glikoprotein IIb-IIIa antagonistleri antiplatelet olarak kullanılmaktadır. Ancak çocuklardaki kullanımı konusunda henüz yeterli bilgi yoktur.

### **2.5.2. Trombolitik tedavi**

Trombolitik tedavi plazminojenin plazmine dönüşümünün hızlandırılması esasına dayanır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar ürokinaz, streptokinaz ve tPA'dır.<sup>45,170-175</sup> Aktif kanaması olanlar, son 10 gün içinde genel cerrahi ya da son 21 gün içinde beyin cerrahisi ameliyatı geçirenlere trombolitik tedavi önerilmez.

## **2.6. Komplikasyonlar**

Venöz tromboz olaylarının erken döneminde görülen ciddi komplikasyonlar kalp ve akciğer embolileri, şilotoraks, vena kava superior sendromudur. Geç dönem komplikasyonlar ise yineleyen tromboz, TSS, uzun süreli antikoagülan tedaviye bağlı kanamadır.<sup>1</sup>

Arteriyel trombozlar ise organlarda nekroz ve fonksiyon kaybına yol açabilmektedir.

### 3. MATERYAL VE METOTLAR

#### 3.1. Hasta Popülasyonu ve Veri Toplanması

Çalışmaya Ocak 1997-Mayıs 2006 arasında hastanemizde yatarak izlenen ve Pediyatrik Hematoloji Bölümü'ne danışılan, objektif yöntemlerle tromboz tanısı almış, 0–18 yaş arasında 122 hasta alındı. Aynı devrede hastanemizde yatan hastaların tümüne ait veriler Bilgi İşlem Merkezi kaynakları kullanılarak saptandı. Trombozlu hastaların tüm bilgilerine dosyaları incelenerek ulaşıldı. Cinsiyetleri, tanı anındaki yaşları ve tanıları kaydedildi. Tromboza neden olduğu düşünülen hastalıklar aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı:

1. Doğumsal kalp hastalığı olanlar: Bu hastalar majör kalp anomalisi göz önüne alınarak iki gruba ayrıldı:
  - a. Siyanozlu DKH: Pulmoner stenozla birlikte atriyal septal defekt ve/veya patent foramen ovale; büyük arterlerin transpozisyonu; pulmoner atreziyle birlikte ventriküler septal defekt veya intakt ventriküler septum; Fallot tetralojisi; triküspit atrezisi; Ebstein anomalisiyle birlikte atriyal septal defekt; total pulmoner venöz dönüş anomalisi
  - b. Siyanoz olmayan DKH: Ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt, atriyoventriküler septal defekt, aort koarktasyonu, aort stenozu
2. Tromboz nedeniyle başvuranlar: Kendiliğinden tromboz gelişen ve altta yatan bir hastalık saptanamayan hastalar bu gruba alındı.
3. Böbrek hastalığı olanlar
4. Solunumsal sıkıntı sendromu olanlar
5. İnfeksiyon nedeniyle hastaneye yatan ve izleminde tromboz gelişen hastalar
6. Kanser hastaları
7. Kardiyomiyopatisi olanlar
8. Karaciğer hastalığı olanlar
9. Kollajen doku hastalığı olanlar
10. Diğer nedenler

Hastaların tromboz gelişmeden önce antikoagülan tedavi alıp almadıkları ve alıyor ise ne tedavi aldıkları saptandı. Soygeçmişlerinde tromboza yatkınlığa katkıda bulunduğu öngörülen veriler ayrıca kaydedildi. Yenidoğan döneminde oluşan trombozlarda annede kronik bir hastalığın varlığı, yineleyen düşük öyküsü, önceki gebelikleri sırasında veya son gebeliği sırasında görülen toksemi öyküsü incelendi.

### 3.2. Tromboz Yerleşimi ve Tanı Yöntemleri

Tromboz tanısı konulmasına ve anatomik yerleşim yerlerinin gösterilmesine yardımcı olan görüntüleme yöntemleri kaydedildi. Anatomik yerleşim yerine göre trombozlu hastalar beş gruba ayrıldı:

1. Merkezi sinir sistemi: Serebral ven, serebral arter, serebral sinus
2. Kalp: Sağ atriyum, sol atriyum, sağ ventrikül, sol ventrikül
3. Karın içi venler: Portal ven, hepatik ven, vena kava inferior, böbrek veni
4. Periferik arter
5. Periferik ven

Altta yatan hastalıklarla tromboz yerleşim yerinin ilişkisi araştırıldı.

### 3.3. Tromboza yatkınlık yapan nedenler

Tromboz oluşmasına katkıda bulunan tetikleyici faktörlerin (enfeksiyon, ameliyat, SVK kullanımı, anjiyografi, hipoksi) varlığı araştırıldı. Ameliyat uygulanan hastalarda uygulanan ameliyatın tipi kaydedildi. Hastaların dosyalarından elde edilen laboratuvar testlerinden aşağıda belirtilenler kaydedilerek değerlendirmeye alındı.

1. Tam kan sayımı parametreleri: Hb, Hct, BK sayısı, trombosit sayısı
2. Pıhtılaşma testleri: PZ, INR ve aPTZ
3. Koagülasyon ve antikoagülasyonda rol oynayan proteinler: Fibrinojen düzeyi, AT, PC ve PS aktiviteleri
4. Fibrin yıkımı ile ilişkili proteinler: d-dimer ve fibrin yıkım ürünü düzeyleri
5. Antikorlar: AKA IgG ve IgM düzeyleri, ANA düzeyi
6. Diğer testler: Lipoprotein(a), açlık homosistein, açlık kolesterol, açlık trigliserid, C3 düzeyleri

### 3.4. Analiz metotları

Tam kan sayımı için kalibrasyonu günlük yapılan otomatik hemositometre (Cell Dyn 3700, Abbott, USA) kullanıldı. 0,072 ml %7,5 K3-etilendiamintetraasetik asit solüsyonü içeren standart tüplere alınan venöz kandan Hb, Hct, BK sayısı, trombosit sayısı ölçüldü. Koagulasyon testleri 2000 yılından önce IL-200 ile (Instrumentation Laboratory, Italy), 2000 yılından sonra ise Diagnostica Stago (France) her bir aletle uyumlu kitler kullanılarak bakıldı. Bu amaçla 0,5 ml (1 volüm) 0,109 M trisodyum sitrat solüsyonu içeren standart tüplere 4 ml tam kan (9 volüm) konulduktan sonra elde edilen plazma kullanıldı. Bu aletler yardımıyla her hastada hepsi birden mevcut olmamak üzere plazma PZ, aPTZ, fibrinojen, d-dimer, INR, AT, PC aktivitesi, PS aktivitesine bakıldı. Fibrin yıkım ürünleri, 2000 yılından önce Latex agglutination yöntemiyle, 2000 yılından sonra ise özel kiti kullanılarak koagulometrik yöntemle (Stago, France) bakıldı. Lupus antikoagülanı, özel kiti kullanılarak koagülometrik yöntemle (Stago, France) sitratlı plazmada bakıldı. Antikardiyolipin antikor IgM ve IgG Elisa yöntemi ile; ANA fluorescence microscope ile indirek immünfloresans yöntemi (Hep-2 cells) ile serumda çalışıldı. Lipoprotein(a), Roche Klinik Kimya Analizör'de serum veya plazmasında immünoturbidimetrik olarak kantitatif ölçüldü. Homosistein, Axsym (Abott) cihazı ile fluorescence polarization immunoassay (FPIA) yöntemi ile serum veya plazmada çalışıldı. Kantitatif kolesterol ve trigliserid düzeyleri Modüler (Roche) cihazı ile enzimatik olarak serumda çalışıldı. Kantitatif kompleman 3 düzeyi, Modüler (Roche) cihazı ile immünotubidimetrik yöntemle serum veya plazmada çalışıldı.

### 3.5. Laboratuvar değerleri

Hematokrit düzeyi yenidoğan döneminde %65, yenidoğan dönemi dışında %55'in üzerinde olan hastalara polisitemi, trombosit sayısı  $450 \times 10^9/L$  üstünde olan hastalara trombositoz, fibrinojen değeri 400 mg/dL üstünde olan hastalara da hiperfibrinojenemi tanısı kondu. Hemogloblin ve eritrosit hacmi için yaşa uygun değerler kullanıldı.<sup>176</sup> Yaşa göre antitrombin değeri, PC aktivitesi ve PS aktivitesi düşük olan hastalar eksiklik olarak kabul edildi.<sup>176</sup> Faktör VIII aktivitesi için %150, AKA IgM için 7 MPL U/L, AKA IgG için 19 GPL U/L, LA için 60 sn, Lp(a) düzeyi

için 30 mg/dL, homosistein düzeyi için 15 µM/L, total kolesterol için 200 mg/dL, trigliserid için 150 mg/dL üstünde olan değerler yüksek olarak kabul edildi. Antinükleer antikor pozitifliği ve 8 mg/dL'den düşük C3 düzeyi patolojik olarak değerlendirildi.

Akut dönemde AT, PC ve PS düzeyleri düşük olan hastalarda, akut dönemden sonra bu değerlere yeniden bakılıp bakılmadığı araştırıldı. Buna göre trombozun akut döneminden sonra yapılan incelemede AT, PC veya PS değerleri düşük bulunan hastalar ve akut dönemde bu antikoagulan proteinlerden biri eksik olup, anne veya babasından biri de taşıyıcı olan bireyler AT, PC veya PS için kalıtsal eksiklik kabul edildi.

### 3.6. Moleküler analiz

Çalışmaya katılan hastaların ailelerinden moleküler analizleri için yazılı izin alındı. Her bir hastadan analiz için tanı anında 0,072 ml %7,5 K3-etilendiamintetraasetik asit solüsyonu içeren standart tüplere 2 ml tam kan alınarak bu örnekten DNA izole edildi. Genotipleme klasik yöntemler uygulanarak yapıldı.<sup>129,177</sup> Genotipleme sonucu FV Leiden, MTHFR 677 ve PT 20210 mutasyonlarını heterozigot veya homozigot şekilde taşıyan hastalar kaydedildi.

### 3.7. Tedavi

Hastaların tedavi şekilleri ayrıntılı olarak kaydedildi. Bunlar içinde, tedavi verilmeden izlenen hastalar; klasik heparin, DMAH, ASA, warfarin, dipiridamol tedavileri uygulanan hastalar; trombolitik tedavi (tPA, streptokinaz) ve girişimsel işlemler (embolektomi) uygulanan hastalar kaydedildi. Tedavi alan hastalara uygulanan ilaç dozları (yükleme ve idame), kullanım süreleri ve bu ilaçların izleminde kullanılan laboratuvar testleri ile tedaviden gördükleri yarar; tedavi sırasında gözlenen komplikasyonlar, tromboz düzelme süresi ve hastaların son durumları ayrıntılarıyla kaydedildi. Hemogloblin değerinde 2 g/dL'den daha fazla düşme, ameliyat veya travma gibi bir neden yokken hastaya eritrosit süspansiyonu desteği uygulanmak zorunda kalacak kadar kan kaybı ve hastayı takip eden hekimin

antikoagölan tedaviyi kesmesini gerektirecek durumlar ciddi kanama olarak değerlendirildi.

### *3.8. İstatistik yöntemleri*

Kategorik değişkenler Pearson ki-kare ve Fischer exact test ile analiz edilerek istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla Odds oranları hesaplandı. Sonuçlar gözlem sayısı (n) ve oran (%) olarak ifade edilmiştir. Tanıtıcı istatistikleri hesaplanan değişkenler için sonuçlar ortalama±standart sapma (ortanca) değer olarak ifade edilmiştir. Anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak dikkate alınmıştır. Veri setinin analizinde SPSS 11,5 istatistik paket programı kullanılmıştır.



## 4. SONUÇLAR

### 4.1. Demografik özellikler

Tromboz hastalarının tümü hastanede yatan ve Pediyatrik Hematoloji Bölümüne danışılmış hastalardı. Çalışmaya alınan toplam 122 hastada tanı sırasında toplam 183 anatomik bölgede tromboz saptandı. Bunlardan 84 hastada tek bölgede tromboz vardı. Birden fazla bölgede tromboz saptananlardan 20 hastada iki, 14 hastada 3, üç hastada 4 ve bir hastada 5 bölgede tromboz vardı. Hastaların 69'unda (%56,5) venöz, 38'inde (%31,2) arteriyel, 15'inde (%12,3) hem venöz hem de arteriyel sistemde tromboz vardı.

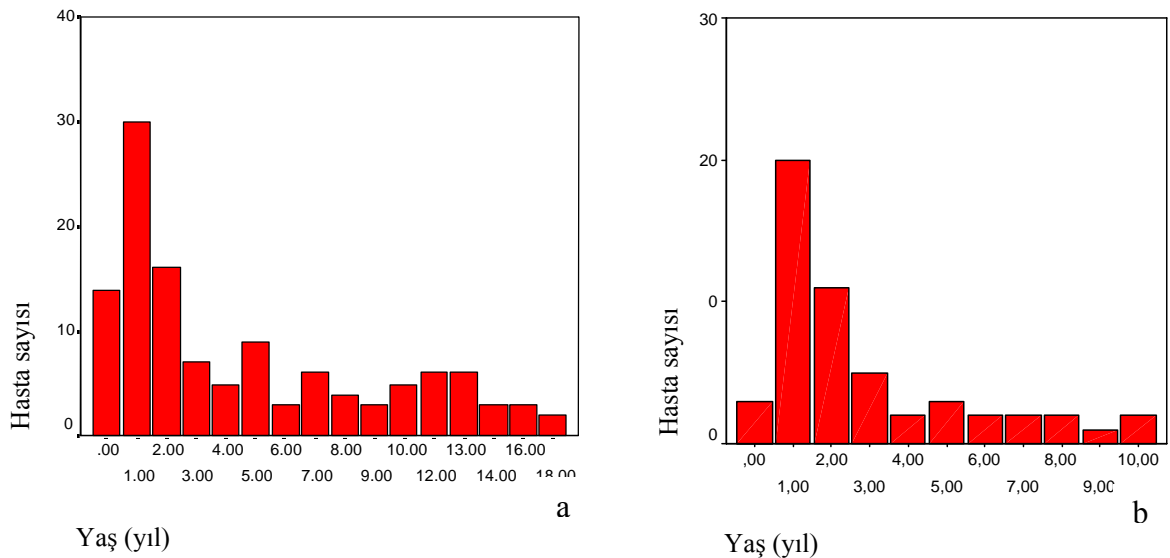
Hastaların yaşları 0-18 yıl arasında (ortalama 4,9 yıl) değişiyordu (Şekil 1). Bunların 43'ü (%35,3) bir yaş altında, 13'ü (%10,7) yenidoğan dönemindeydi. Yaş dağılımına bakıldığında hastaların yaklaşık yarısının (59 hasta, %48,3) 0-2 yaş grubunda olduğu izlendi. Hastaların 73'ü (%59,8) erkek, 49'u (%40,2) kızdı. Çalışma süresi içinde 0-18 yaş arasında olup hastanemize yatan hastaların tümünün sayısı 13762 [8273 erkek (%60), 5489 kız (%40)] olup ortalama yaş 4,81 yıl olarak belirlendi. Bunların 5175'i (%37,6) bir yaş altında, 6609'u ise (%48) 0-2 yaş arasındaydı. Hastanemizde çalışma süresince yatan hastaların tümüyle, trombozlu hastalar karşılaştırıldığında yaş, yaş dağılımı ve cinsiyet yönünden istatistiksel bir fark olmadığı saptandı.

Çalışmamızda 0-18 yaş arasında herhangi bir nedenle hastaneye yatan hastalardaki tromboz sıklığımız 88,6/10.000 olarak bulundu. Venöz tromboz sıklığı 50,1/10.000, arteriyel tromboz sıklığı ise 27,6/10.000, venöz+arteriyel tromboz sıklığı ise 10,9/10.000 olarak bulundu. Yaşlara göre baktığımızda tromboz sıklığı yenidoğan döneminde 56,8/10.000, 0-12 ay arasında 83/10.000, 0-2 yaş arasında 89/10.000, 2-18 yaş arasında 88/10.000 olarak bulundu.

Tromboz gelişen DKH'lı 53 hastanın yaşları 0-10 yıl arasında (ortalama 2,8 yıl), 25'i kız (%47,2), 28'i erkek (%52,8) olarak belirlendi. Bunların 20'si (%37,7) bir yaş altında, 33'ü (%62) 0-2 yaş grubundaydı. Çalışmaya alınan toplam 53 DKH'ını alt gruplara ayırdığımızda 32 SDKH (11 BAT, 11 TOF, 5 PST, iki PA, bir TA, bir Ebstein anomalisi, bir PVDA) ve 21 SODKH (8 VSD, 5 AK, 4 AVSD, 3 ASD, bir AS) olduğu görüldü. Tromboz gelişen SDKH ve SODKH'lı hastalar karşılaştırıldığında, SDKH grubunda trombozun daha sık olduğu görüldü ( $p=0,018$ ,  $OR=3,6$ ). Ancak anatomik yerleşim yerlerine göre karşılaştırma yapıldığında, hastalarda SDKH veya SODKH olması istatistiksel bir fark yaratmıyordu. Bu hastalarda tanı sırasında toplam 81 anatomik bölgede tromboz saptandı. Otuziki hastada tek anatomik bölgede tromboz vardı. Birden

fazla anatomik bölgede tromboz saptananlardan 15 hastada iki, 5 hastada 3, bir hastada 4 bölgede tromboz vardı. Doğumsal kalp hastalığı olan hastalarda anatomik bölgelere göre incelendiğinde 21 (%39,6) periferik arter, 19 (%35,8) kalp, 19 (30,1) periferik ven, 12 (%22,6) MSS, 10 (%18,9) karın venlerinde tromboz saptandı (Tablo 1). Tromboz anatomik yerleşim bölgeleri ile DKH arasındaki ilişki incelendiğinde MSS ( $p= 0,020$ ,  $OR= 8,9$ ) ve kalp trombozları ( $p= 0,020$ ,  $OR= 8,9$ ) ile DKH olması arasında anlamlı ilişki saptandı.

Çalışma süresince DKH tanısıyla 2580 hasta [1451 erkek (%56,3), 1129 kız (%43,7)] hastanemize yatırıldı. Bunların yaşları 0-18 yıl arasında (ortalama 3,1 yıl), 837'si bir ay altında, 1034'ü (%40,1) bir yaş altında, 1374'ü (%53,3) 0-2 yaş grubundaydı. Doğumsal kalp hastalığı nedeniyle yatan 0-18 yaş arasındaki hastalardaki tromboz sıklığımız 205/10.000 olarak bulundu. Yaşlara göre baktığımızda DKH olan hastalardaki tromboz sıklığı bir ay altında %5,7; 1-12 ay arasında %35,8; 1-2 yaş arasında %18,9, 0-2 yaş arasında %60,4 olarak bulundu. Hastanemizde çalışma süresince yatan ve DKH olan hastalarla, bunlardan tromboz geliştirenler karşılaştırıldığında yaş, yaş dağılımı ve cinsiyet yönünden istatistiksel bir fark olmadığı saptandı.



**Şekil 1. Yaşlara göre trombozların dağılımı (a. Tüm trombozlu hastalar, b. doğumsal kalp hastalığı olan trombozlu hastalar)**

## 4.2. Altta yatan hastalıklar

Doğumsal kalp hastalığı nedeniyle izlemde olan hastalarda oluşan trombozlar, çalışma grubumuzun en büyük kısmını oluşturmaktaydı (n= 53, %43,4) (Tablo 1). Bir yaş altında tromboz tanısı almış 43 hastanın 24'ünde (%55,8) DKH mevcuttu (p=0,001, OR= 4,5).

Onbir hasta (%9,0) böbrek hastalığı nedeniyle izlenmekteydi (10 kronik böbrek hastalığı, nedenleri; 6 vezikoureteral reflü, 3 fokal segmental glomerüloskleroz, bir kresentik glomerülonefrit; bir polikistik böbrek). Kronik böbrek hastalığı olanlardan vezikoureteral reflü nedeniyle izlenen 6 hasta dışındaki 4 hastada nefrotik düzeyde proteinüri vardı. Onbir hasta (%9) solunumsal sıkıntı sendromu ve bunun neden olduğu hipoksi nedeniyle izlenmekteydi. Bunlardan altısı ameliyat sonrası dönemde sepsise bağlı solunumsal sıkıntı sendromu gelişen SDKH (iki BAT, bir TA, bir TOF, bir PST, bir PA), dördü prematüre ve biri yüksekten düşme sonrası başvuran bir hastaydı. Dokuz hasta (%7,4) infeksiyon nedeniyle hastaneye yatmış (5 hasta bronkopnömoni ve sepsis, 3 hasta yenidoğan sepsisi, bir hasta menenjit) ve izleminde tromboz gelişmişti. Beş hasta (%4,1) kanser (2 hasta akut miyeloid lösemi, bir hasta akut lenfoblastik lösemi, bir hasta hepatoselüler kanser ve bir hasta non-Hodgkin lenfoma), 5 hasta (%4,1) dilate kardiyomyopati, 4 hasta (%3,3) karaciğer hastalığı (biliyer atreziye bağlı siroz, Wilson sirozu, Criggler Najjar tip 1 ve nedeni belli olmayan siroz), 4 hasta (%3,3) kollajen doku hastalığı (3 hasta vaskülit, 1 hasta SLE) nedeniyle izlenmekteydi.

Diğerleri grubuna alınan hastalar (10 hasta, %8,1) içinde 3 hastada travma (iki yüksekten düşmeye bağlı, bir araç dışı trafik kazasına bağlı çoklu vücut travması), iki hastada kronik ishal ve buna bağlı gelişen dehidratasyon, iki hastada Down sendromu, iki hastada purpura fulminans ve bir hastada da intrauterin tromboz mevcuttu.

Bunun dışında kendiliğinden tromboz gelişen hasta sayısı 23 (%18,9) olarak saptandı. Bu hastaların tamamı trombozla ilişkili semptomlar nedeniyle başvurmuştu. Bu semptomlardan en sık olanı karın çevresinde ani artış ve karın venlerinde belirginleşme (8 hasta), alt ekstremitelerde venlerinde ödem ve renk değişikliği (6 hasta), hemipleji (4 hasta), ekstremitelerde solukluk ve soğukluk (3 hasta), ateşsiz havale ve bilinç kaybı (2 hasta) idi.

Tromboz çalışma grubumuza giren 13 hastada (%10,6) altta yatan birden fazla hastalık (6 hastada solunumsal sıkıntı sendromu ve SDKH, iki hastada böbrek hastalığı ve KMP, iki hastada Down sendromu ve DKH, iki hastada DKH ve KMP, bir hastada travma ve solunumsal sıkıntısı sendromu) olduğu saptandı.

Yenidoğan döneminde tromboz saptanan 13 hastanın dördünde prematürite ve solunumsal sıkıntı sendromu, üçünde ise infeksiyon saptandı. Çalışma grubumuzdaki yenidoğan hastalarda trombozun solunumsal sıkıntı sendromu ( $p= 0,017$ ,  $OR= 6,5$ ) ve infeksiyon ( $p= 0,022$ ,  $OR= 5,15$ ) gelişen hastalarda daha sık olduğu saptandı.

#### 4.3. Trombozların yerleşim bölgeleri

Bazı hastalarda birden fazla bölgede tromboz izlense de, ana anatomik yerleşim yeri klinik ve fizyopatolojik özelliklere göre belirlendi ve buna göre sınıflama yapıldı. Anatomik yerleşim yerine göre trombozlu hastalar sınıflandığında sayıları şöyleydi (Tablo 1):

1. Kalp: 30 hasta (%24,6)
2. Periferik arter: 27 hasta (%22,1)
3. Merkezi sinir sistemi: 26 hasta (%21,4)
4. Karın içi venler: 22 hasta (%18)
5. Periferik ven: 17 hasta (13,9)

**Tablo 1. Trombüs anatomik yerleşim bölgeleri**

|                 | MSS | Kalp | Karın | Periferik arter | Periferik ven |
|-----------------|-----|------|-------|-----------------|---------------|
| MSS             | 18  | 1    | 3*    | 3               | 3             |
| Kalp            | 1   | 23   | 4     | 4               | 3†            |
| Karın           | 3*  | 4    | 8     | 2+1*            | 5+3‡          |
| Periferik arter | 3   | 4    | 2+1*  | 28              | 4             |
| Periferik ven   | 3   | 3†   | 5+3‡  | 4               | 17+1†         |
| Toplam          | 28  | 35   | 26    | 42              | 36            |

\*periferik ven; †karın veni; ‡ kalp.

Çalışmaya aldığımız 122 hastada 183 tromboz atağı saptandı. Bunlardan 28'i MSS; 39'u kalp, 38'i karın venleri, 42'si periferik arter ve 36'sı periferik ven trombozuydu (Tablo 2).

Trombüslerin anatomik yerleşim bölgelerine göre edinsel risk faktörlerinin ve ameliyat tiplerinin dağılımı Tablo 3 ve 4'te verilmiştir.

**Tablo 2.** Trombüs anatomik yerleşim bölgeleri ile altta yatan hastalıkların ilişkisi ve tromboz atakları

| TROMBÜS YERİ    |                            | ALTTA YATAN HASTALIKLAR    |           |           |                           |                           |                           |                           |            |           |                           |                     |
|-----------------|----------------------------|----------------------------|-----------|-----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------|-----------|---------------------------|---------------------|
|                 |                            | DKH                        | SSS       | KH        | Kanser                    | BH                        | KMP                       | KDH                       | İnfeksiyon | Diğer     | Nedeni bilinmeyen         | Tromboz atak sayısı |
| Kalp            | Sağ atriyum                | 6<br>37,5                  | 1<br>6,3  | 1<br>6,3  | 3<br>18,8<br><b>0,016</b> | 2<br>12,5                 | 1<br>6,3                  | 0                         | 2<br>12,5  | 1<br>6,3  | 0                         | 16                  |
|                 | Sağ ventrikül              | 8<br>66,7<br><b>0,042</b>  | 2<br>16,7 | 0         | 0                         | 2<br>16,7                 | 1<br>8,3                  | 0                         | 1<br>8,3   | 0         | 0                         | 12                  |
|                 | Sol ventrikül              | 4<br>57,1                  | 0         | 0         | 0                         | 1<br>14,3                 | 3<br>42,9<br><b>0,008</b> | 0                         | 0          | 0         | 0                         | 8                   |
|                 | Sol atriyum                | 3<br>100<br><b>0,045</b>   | 0         | 0         | 0                         | 0                         | 0                         | 0                         | 0          | 0         | 0                         | 3                   |
|                 | <b>Toplam</b>              | 19<br>54,3<br><b>0,008</b> | 3<br>8,6  | 1<br>2,9  | 3<br>8,6                  | 5<br>14,3                 | 5<br>14,3<br><b>0,024</b> | 0                         | 3<br>8,6   | 1<br>2,9  | 0<br>0<br><b>0,001</b>    | 39                  |
| Periferik arter | <b>Toplam</b>              | 21<br>50,0                 | 6<br>14,3 | 4<br>9,5  | 2<br>4,8                  | 2<br>4,8                  | 0                         | 2<br>4,8                  | 1<br>2,4   | 5<br>13,9 | 3<br>7,1                  | 42                  |
| MSS             | Ven                        | 8<br>44,4                  | 3<br>16,7 | 0         | 0                         | 0                         | 0                         | 0                         | 2<br>11,2  | 2<br>11,2 | 5<br>27,8                 | 18                  |
|                 | Arter                      | 2<br>25,0                  | 0         | 0         | 0                         | 0                         | 0                         | 3<br>37,5<br><b>0,021</b> | 0          | 0         | 3<br>37,5                 | 8                   |
|                 | Sinüs                      | 2<br>100                   | 0         | 0         | 0                         | 0                         | 0                         | 0                         | 1<br>50,0  | 0         | 0                         | 2                   |
|                 | <b>Toplam</b>              | 12<br>42,9<br><b>0,020</b> | 3<br>10,7 | 0         | 0                         | 0                         | 0                         | 3<br>10,7                 | 3<br>10,7  | 2<br>7,1  | 8<br>28,6                 | 28                  |
| Karın venleri   | Vena kava inferior         | 7<br>43,8                  | 0         | 1<br>6,3  | 1<br>6,3                  | 1<br>6,3                  | 1<br>6,3                  | 0                         | 0          | 1<br>6,3  | 5<br>31,3                 | 16                  |
|                 | Hepatik ven                | 1<br>10,0                  | 0         | 1<br>10,0 | 0                         | 0                         | 0                         | 0                         | 1<br>10,0  | 0         | 7<br>70,0<br><b>0,001</b> | 10                  |
|                 | Portal ven                 | 3<br>33,3                  | 1<br>11,1 | 0         | 1<br>11,1                 | 0                         | 0                         | 0                         | 0          | 1<br>11,1 | 3<br>33,3                 | 9                   |
|                 | Böbrek veni                | 1<br>33,3                  | 0         | 0         | 1<br>33,3                 | 0                         | 0                         | 0                         | 0          | 0         | 1<br>33,3                 | 3                   |
|                 | <b>Toplam</b>              | 10<br>38,5                 | 1<br>3,8  | 1<br>3,8  | 1<br>3,8                  | 1<br>3,8                  | 1<br>3,8                  | 0                         | 1<br>3,8   | 2<br>7,6  | 9<br>34,6<br><b>0,044</b> | 38                  |
| Periferik ven   | <b>Toplam</b>              | 16<br>44,4                 | 1<br>2,8  | 0         | 2<br>5,6                  | 9<br>25,0<br><b>0,000</b> | 2<br>5,6                  | 0                         | 2<br>5,6   | 3<br>8,4  | 6<br>16,7                 | 36                  |
| <b>Toplam</b>   | <b>Toplam hasta sayısı</b> | 53<br>43,4                 | 11<br>9,0 | 4<br>3,3  | 5<br>4,1                  | 11<br>9,0                 | 5<br>4,1                  | 4<br>3,3                  | 9<br>7,4   | 10<br>8,1 | 23<br>18,9                | 183                 |

\* Her bir bölmede en üstte yer alan satır hasta sayısını, orta satır hasta yüzdesini, alt satır ise anlamlı olan p değerlerini ifade etmektedir

**Tablo 3. Tromboz anatomik yerleşim bölgelerinde edinsel risk faktörlerinin dağılımı**

|                        | Edinsel nedenler           | Birden fazla edinsel neden | İnfeksiyon                 | Santral venöz kateter      | Anjiyografi                      | Ameliyat                   | Hipoksi    |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|------------|
| <b>Kalp</b>            | 30<br>85,6<br><b>0,040</b> | 11<br>31,4                 | 16<br>45,7<br><b>0,027</b> | 21<br>60,0<br><b>0,022</b> | <b>8</b><br>22,9<br><b>0,042</b> | 10<br>28,6<br><b>0,023</b> | 2<br>5,7   |
| <b>Periferik arter</b> | 30<br>71,4                 | 17<br>40,5                 | 11<br>26,2                 | 16<br>38                   | 10<br>23,8                       | 11<br>26,2                 | 7<br>16,7  |
| <b>MSS</b>             | 20<br>76,9                 | 11<br>39,3                 | 8<br>28,5                  | 10<br>35,7<br><b>0,021</b> | 0                                | 12<br>42,9<br><b>0,028</b> | 3<br>10,7  |
| <b>Karın venleri</b>   | 13<br>50,0                 | 7<br>26,9                  | 5<br>19,2                  | 6<br>23,1                  | 1<br>3,8                         | 9<br>34,6                  | 4<br>15,4  |
| <b>Periferik ven</b>   | 22<br>61,1                 | 14<br>38,9                 | 9<br>25,0                  | 14<br>38,8                 | 9<br>25,0                        | 14<br>38,8                 | 5<br>13,9  |
| <b>Toplam</b>          | 80<br>66,1                 | 38<br>31,7                 | 33<br>27,0                 | 39<br>32,0                 | 26<br>14,8                       | 42<br>34,4                 | 13<br>10,7 |

\* Her bir bölmede en üstte yer alan satır hasta sayısını, orta satır hasta yüzdesini, alt satır ise anlamlı olan p değerlerini ifade etmektedir.

**Tablo 4. Tromboz anatomik yerleşim bölgelerinde ameliyat tiplerinin dağılımı**

|                        | TOF düzeltme              | BT şant                   | Septektomi | Pulmoner banding | VSD kapatma               | Arteriyel switch | Fontan   | Beyin ameliyatı           | Karaciğer nakli | AV fistül |
|------------------------|---------------------------|---------------------------|------------|------------------|---------------------------|------------------|----------|---------------------------|-----------------|-----------|
| <b>Kalp</b>            | 6<br>17,1<br><b>0,045</b> | 3<br>8,6                  | 0          | 0                | 0                         | 1<br>2,9         | 0        | 0                         | 0               | 0         |
| <b>Periferik arter</b> | 1<br>2,4                  | 4<br>9,5                  | 0          | 2<br>4,8         | 2<br>4,8                  | 1<br>2,4         | 0        | 0                         | 1<br>2,4        | 0         |
| <b>MSS</b>             | 2<br>7,1                  | 2<br>7,1                  | 1<br>3,6   | 1<br>3,6         | 3<br>10,7<br><b>0,011</b> | 0                | 0        | 3<br>10,7<br><b>0,037</b> | 0               | 0         |
| <b>Karın venleri</b>   | 3<br>11,5                 | 3<br>11,5                 | 1<br>3,8   | 1<br>3,8         | 0                         | 0                | 1<br>3,8 | 0                         | 0               | 0         |
| <b>Periferik ven</b>   | 4<br>11,1                 | 7<br>19,4<br><b>0,007</b> | 0          | 0                | 1<br>2,8                  | 0                | 1<br>2,8 | 0                         | 0               | 1<br>2,8  |
| <b>Toplam</b>          | 11<br>9,0                 | 10<br>8,2                 | 1<br>0,8   | 3<br>2,5         | 3<br>2,5                  | 1<br>1,6         | 1<br>0,8 | 3<br>2,5                  | 1<br>0,8        | 1<br>0,8  |

\* Her bir bölmede en üstte yer alan satır hasta sayısını, orta satır hasta yüzdesini, alt satır ise anlamlı olan p değerlerini ifade etmektedir.

#### 4.3.1. Kalp trombozları

Kalp trombozu gelişen 35 hastanın 4'ü yenidoğan (%11,4), 8'i 1-12 ay arası (%22,8) ve 23'ü (%65,8) 12 ay üzerindedir. Kalp trombozlarının 1 yaşından büyük olanlarda anlamlı şekilde yüksek olduğu ( $p= 0,04$ ,  $OR= 4,8$ ) bulundu. Ayrıca sağ ventrikülde trombozu olan 12 hastanın 10'u ( $p= 0,044$ ,  $OR= 2,5$ ) ve sol ventrikülde trombozu olan 8 hastanın tümü ( $p= 0,002$ ,  $OR= 6,8$ ) 1 yaş üstündeydi. Kalp trombozu olan 35 hastanın 23'ünde sadece kalpte, 12 hastada ise kalp ile birlikte diğer anatomik bölgelerde de tromboz vardı (4 hasta karın venleri; 4 hasta periferik arter; 3 hasta karın venleri ve periferik ven; bir hasta MSS) (Tablo 1). Hastaların 19'ünde (%54,3) DKH vardı. On hastada SDKH (3 TOF, iki BAT, bir PST, bir PA, bir TA, bir PVDA ve bir Ebstein anomalisi) ve 9 hastada SODKH (3 VSD, 3 AVSD, bir ASD, bir AK ve bir AS) olduğu görüldü (Tablo 5). Doğumsal kalp hastalığı ile kalp trombozları arasında anlamlı ilişki mevcuttu ( $p= 0,008$ ,  $OR= 8,8$ ) (Tablo 2). Doğumsal kalp hastalığı ve kalp trombozu olan 19 hastanın 16'sında sadece DKH, 3'ünde DKH (bir TOF, bir BAT, bir TA) yanısıra solunumsal sıkıntı sendromu vardı. Doğumsal kalp hastalığı olması kalp trombozu için tek başına bir risk faktörü olmasına karşın ( $p= 0,020$ ,  $OR= 8,9$ ), hastaların siyanotik veya asiyanotik olmasıyla tromboz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı (Tablo 5). Buna karşın sağ ventrikül ( $p= 0,042$ ,  $OR= 4,3$ ) ve sol atriyum ( $p= 0,045$ ,  $OR= 4,14$ ) trombozları ile DKH arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 2). Sağ ventrikülde trombozu olan hastalar şöyleydi; 3 hasta VSD, bir hasta TOF, bir hasta Ebstein anomalisi; bir hasta ASD; bir hasta PA, bir hasta AVSD, bir hasta prematüre ve solunumsal sıkıntı sendromu, bir hasta kronik böbrek hastalığı, bir hasta bronkopnömoni ve sepsis, bir hasta kronik böbrek hastalığı ve KMP. Sol atriyum trombozu olan hastalardan bir hasta aort koarktasyonu, bir hasta AS idi. Çalışma grubumuzda kalp trombozu ile spesifik bir DKH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı (Tablo 5).

Otuzbir hastada tek kalp bölgesinde (14 sağ atriyum, 10 sağ ventrikül, 6 sol ventrikül, bir hasta sol atriyum), 4 hastada birden fazla kalp bölgesinde (iki sağ atriyum ve sağ ventrikül, iki sol atriyum ve sol ventrikül) tromboz saptandı.

Kalp trombozu olan hastalar altta yatan hastalıklar yönünden incelendiğinde DKH dışındaki 16 hastanın tanıları şöyleydi; 3 hasta kanser (2 akut miyeloid lösemi,

bir non-Hodgkin lenfoma), 3 hasta infeksiyon (iki bronkopnömoni ve sepsis, bir yenidoğan sepsisi), 3 hasta böbrek hastalığı, üç hasta KMP, iki hasta KMP ve böbrek hastalığı, bir hasta karaciğer hastalığı (nedeni belli olmayan siroz) (Tablo 2). Kalp trombozu ile KMP arasındaki ilişki anlamlı bulundu ( $p= 0,024$ ,  $OR= 11,1$ ). Ayrıca, sol ventrikül trombozu ile KMP ( $p= 0,008$ ,  $OR= 38$ ), sağ atriyum trombozu ile kanser ( $p= 0,016$ ,  $OR= 12$ ) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi. Hastalarımızda kalpte kendiliğinden gelişen tromboz gözlenmedi ( $p= 0,001$ ,  $OR=9,89$ ).

Kalp trombozları anatomik yerleşim yönünden incelendiğinde bunların 16'sının (%41,1) sağ atriyumda, 12'sinin (%30,7) sağ ventrikülde, 8'inin (%20,5) sol ventrikülde ve 3'ünün (%7,7) sol atriyumda, yer aldığı saptandı (Tablo 2). Sağ ventrikül trombozu olan 8 ve sağ atriyum trombozu olan iki hastada pulmoner arterde, sağ ventrikül trombozu olan iki ve sağ atriyum trombozu olan iki hastada vena kava süperiorde, sol ventrikülde trombozu olan iki hastada aortta tromboz eşlik ediyordu.

**Tablo 5. Tromboz yerleşim bölgelerine göre DKH dağılımı**

|                         | SDKH      |           |                         |          |          |          |          |            | ASDKH     |          |                           |          |          |            |
|-------------------------|-----------|-----------|-------------------------|----------|----------|----------|----------|------------|-----------|----------|---------------------------|----------|----------|------------|
|                         | BAT       | TOF       | PST                     | PA       | TA       | Ebst ein | PVD A    | Topla m    | VSD       | AS D     | AK                        | AV SD    | A S      | Topl am    |
| <b>Kalp</b>             | 2<br>5,8  | 3<br>8,7  | 1<br>2,9                | 1<br>2,9 | 1<br>2,9 | 1<br>2,9 | 1<br>2,9 | 10<br>29,0 | 3<br>8,7  | 1<br>2,9 | 1<br>2,9                  | 3<br>8,7 | 1<br>2,9 | 9<br>26,1  |
| <b>Periferi k arter</b> | 3<br>7,2  | 2<br>4,8  | 4<br>9,6<br><b>0,04</b> | 1<br>2,4 | 1<br>2,4 | 0        | 0        | 11<br>26,4 | 1<br>2,4  | 2<br>4,8 | 5<br>11,9<br><b>0,004</b> | 2<br>4,8 | 0        | 10<br>23,8 |
| <b>MSS</b>              | 1<br>3,6  | 3<br>10,7 | 1<br>3,6                | 0        | 1<br>3,6 | 0        | 0        | 6<br>21,4  | 4<br>14,3 | 1<br>3,6 | 0                         | 1<br>3,6 | 0        | 6<br>21,4  |
| <b>Karın venleri</b>    | 1<br>3,8  | 3<br>11,4 | 2<br>7,6                | 0        | 1<br>3,8 | 1<br>3,8 | 0        | 8<br>30,4  | 1<br>3,8  | 1<br>3,8 | 0                         | 0        | 0        | 2<br>7,6   |
| <b>Periferi k ven</b>   | 5<br>13,9 | 5         | 0                       | 0        | 2<br>5,6 | 2<br>5,6 | 0        | 14<br>39,2 | 1<br>2,8  | 0        | 0                         | 1<br>2,8 | 0        | 2<br>5,6   |

\* Her bir bölmede en üstte yer alan satır hasta sayısını, orta satır hasta yüzdesini, alt satır ise anlamlı olan p değerlerini ifade etmektedir.



Kalpte tromboz olanların 30'unda (%85,6) edinsel risk faktörleri vardı ( $p=0,04$ ,  $OR= 2,6$ ) (Tablo 3,4). Bu risk faktörleri 21 hastada SVK, 16 hastada infeksiyon [5 hastada TOF düzeltme ameliyatı sonrası sepsis; 3 hastada BT şant ameliyatı sonrası sepsis; 3 hastada yenidoğan sepsisi; iki hastada (bir AS ve bir AK) anjiyografi sonrası sepsis; bir hastada pnömoni; bir hastada kanser ve nötropenik ateş; bir hastada KMP ve pnömoni], 10 hastada ameliyat (6 TOF düzeltme; 3 BT şant; bir arteriyel switch) ve 8 hastada anjiyografi girişimiydi. Bu risk faktörleri çoğu hastada birden fazlaydı (10 SVK ve infeksiyon; iki ameliyat ve anjiyografi; bir infeksiyon ve anjiyografi; bir ameliyat, SVK, infeksiyon ve anjiyografi; bir ameliyat, SVK,ve anjiyografi; bir ameliyat ve SVK). Kalp trombozları oluşması ile edinsel nedenler arasındaki ilişki incelendiğinde; ameliyat ( $p= 0,027$ ,  $OR= 5,8$ ), SVK ( $p= 0,023$ ,  $OR= 5,4$ ), infeksiyon ( $p= 0,042$ ,  $OR= 6,4$ ) ve anjiyografi ( $p= 0,022$ ,  $OR= 6,8$ ) ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Kalp trombozları anatomik yerleşimlerine göre incelendiğinde sağ atriyum trombozları ile SVK ( $p= 0,025$ ,  $OR= 3,3$ ), sağ atriyum trombozları ile infeksiyon ( $p= 0,034$ ,  $OR= 3,8$ ), sağ ventrikül trombozları ile anjiyografi ( $p= 0,04$ ,  $OR= 3,8$ ) ve yine sağ ventrikül trombozları ile infeksiyon ( $p= 0,042$ ,  $OR= 3,1$ ) arasında anlamlı ilişki saptandı. Kalp trombozları ile uygulanan ameliyatlarda arasındaki ilişki incelendiğinde bu grupta total TOF düzeltme ameliyatının tek başına risk yarattığı saptandı ( $p= 0,045$ ,  $OR= 3,4$ ).

#### 4.3.2. Periferik arter trombozları

Periferik arter trombozu olan 42 hastanın biri (%2,4) yenidoğan, 10'u (%24,0) 1-12 ay ve 31'i de (%73,6) 12 ay üzerindedir. Periferik arter trombozlarının görülmesi ile yaş arasında ilişki olmadığı saptandı. Periferik arter trombozları incelendiğinde 28 hastada sadece periferik arterde, kalan 14 hastada ise ek olarak diğer anatomik bölgelerde (4 hasta periferik ven; 4 hasta kalp; 3 hasta MSS; iki hasta karın veni; bir hasta karın veni ve periferik ven) tromboz vardı (Tablo 1).

Periferik arter trombozu saptanan hastaların yarısında DKH vardı [11 SDKH (4 PST, 3 BAT, iki TOF, bir PA ve bir TA) ve 10 SODKH (5 AK, iki VSD ve iki AVSD ve bir ASD)] (Tablo 2,5). Buna karşın periferik arter trombozu ile DKH arasında istatistiksel ilişki saptanamadı. Periferik arter trombozlarının altta yatan bir

hastalık varlığı durumunda daha sık olduğu saptandı ( $p= 0,017$ ,  $OR= 4,3$ ) (Tablo 2). Çalışma grubumuzda periferik arter trombozu gelişmesi ile diğer hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 2). Çalışma grubumuzda periferik arter trombozu ile spesifik DKH'ndan PST ( $p= 0,0047$ ,  $OR= 12,9$ ) ve AK ( $p= 0,004$ ,  $OR= 9,8$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 5). Çalışmamızda PST olan 5 hastanın 3'ünde anjiyografi, ikisinde ise ameliyat sonrasında gelişen 4 periferik arter ve bir serebral arter trombozu vardı. Aort koarktasyonu olan 5 hastanın da tümünde anjiyografi sonrasında gelişen 4 periferik arter ve bir sol atriyum ve sol ventrikül trombozu ile birlikte olan periferik arter trombozu vardı.

Periferik arter trombozları anatomik yerleşim yönünden incelendiğinde 26 hastada alt ekstremitte, 10 hastada üst ekstremitte ve 6 hastada üst ve alt ekstremitede arter trombozu saptandı.

Periferik arter trombozu olanların 30'unda (%71,4) edinsel risk faktörü olduğu saptandı (Tablo 3,4). Bu risk faktörlerinin 16 hastada (%38,0) SVK, 11 hastada (%26,2) ameliyat (4 BT şant, iki pulmoner banding, iki hasta VSD kapatma, bir hasta TOF düzeltme, bir hasta arteriyel switch ve bir hasta karaciğer nakli), 11 hastada (%26,2) infeksiyon [iki PS ve sepsis (bir ameliyat; bir ameliyat ve anjiyografi sonrası); iki BAT ve sepsis (bir ameliyat; bir ameliyat ve anjiyografi sonrası); iki prematüre, yenidoğan sepsisi ve solunumsal sıkıntı sendromu; iki AK ve sepsis (anjiyografi sonrası); bir bronkopnömoni ve sepsis; bir total TOF düzeltme ameliyatı sonrası sepsis; bir karaciğer nakli sonrası sepsis], 10 hastada ise (%23,8) anjiyografi girişimi olduğu görüldü (Tablo 3). Bu risk faktörleri 13 hastada tek (4 SVK; 4 anjiyografi; iki infeksiyon, bir ameliyat), 17 hastada ise birden fazlaydı (4 ameliyat ve SVK; 4 SVK ve infeksiyon; 3 SVK ve anjiyografi; iki ameliyat ve infeksiyon; bir ameliyat, infeksiyon ve anjiyografi; bir ameliyat, SVK, infeksiyon ve anjiyografi; bir infeksiyon ve anjiyografi; bir ameliyat ve anjiyografi). Edinsel nedenlerle ve periferik arter trombozları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Gene, periferik arter trombozları ile uygulanan ameliyat tipi arasında da bir ilişki saptanmadı.

#### 4.3.3. Merkezi sinir sistemi trombozları

Merkezi sinir sistemi trombozu olan 28 hastanın 3'ü (%10,7) yenidoğan, 15'i (%53,6) 1-12 ay arası, kalan 10 hasta ise (%35,7) 12 ay üzerindedir. Merkezi sinir sistemi trombozlarının 1 yaşından küçük olanlarda anlamlı şekilde yüksek olduğu ( $p=0,000$ ,  $OR=6,0$ ) bulundu. Ayrıca serebral ven trombozu sıklığının 1 yaş altındaki hastalarda anlamlı olarak fazla olduğu izlendi [1 yaş altı 12 ve 1 yaş üstü 6 hastada ( $p=0,000$ ,  $OR=4$ )]. Merkezi sinir sistemi trombozu olan 28 hastanın 18'inde (%64,2) sadece MSS'de, 10 hastada (%35,8) ise MSS ile birlikte diğer anatomik bölgelerde de tromboz vardı (3 hastada periferik arter, 3 hastada periferik ven, 3 hastada karın venleri ve periferik ven, bir hastada kalp) (Tablo 1). Yenidoğan dönemindeki 3 hastanın birinde infeksiyon, birinde prematürite ile birlikte solunumsal sıkıntı sendromu, diğerinde ise kendiliğinden oluşan tromboz vardı ve her üçü de serebral vende yerleşmişti.

Hastaların 8'inde (%28,6) trombozun kendiliğinden geliştiği saptandı (Tablo 2). Kalan 20 hastanın 12'sinde DKH (%42,9), 3'ünde solunumsal sıkıntı sendromu (bir TOF, bir BAT, bir TA), 3'ünde vaskülit, 3'ünde infeksiyon (iki yenidoğan sepsisi, bir menenjit), ikisinde yüksekten düşmeye bağlı çoklu vücut travması mevcuttu. Doğumsal kalp hastalığı olanlardan 6'sında SDKH (3 TOF, birer PST, BAT, TA) ve kalan 6'sında SODKH (4 VSD, bir ASD ve bir AVSD) vardı (Tablo 5). Doğumsal kalp hastalığı olması MSS trombozu için tek başına bir risk faktörü olmasına karşın ( $p=0,020$ ,  $OR=8,9$ ), hastaların siyanotik veya asiyanotik olmasıyla MSS trombozu sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Çalışma grubumuzda serebral arter trombozları ile kollajen doku hastalıkları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,021$ ,  $OR=18,6$ ) (Tablo 2). Ancak, MSS trombozu gelişmesi ile diğer hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Merkezi sinir sistemi trombozları anatomik yerleşim yönünden incelendiğinde bunların 18'inin (%64,3) serebral venlerde (11 internal serebral ven, 7 kortikal ven), 8'inin (%28,6) serebral arterlerde (5 orta serebral arter, 2 ön serebral arter, 1 arka serebral arter), 2'sinin (%7,1) sinüs venozusta (1 sagittal, 1 transvers sinüs) yer aldığı saptandı (Tablo 2).

Merkezi sinir sistemi trombozlarının 20'sinde (%67,9) görüntüleme yöntemleri ile saptanan serebral enfarkt vardı (6 frontal, 5 temporal ve parietal, 3 oksipital, 6 çoklu bölge). Serebral enfarkt olan hastaların 3'ünün (%15) yenidoğan, 12'sinin (%60) 1-12 ay arasında ve 5'inin de (%15) bir yaşın üzerinde olduğu saptandı. Bu enfarktlar 6 hastada DKH (iki TOF, iki VSD, bir AVSD, bir PST), 3 hastada DKH ve solunumsal sıkıntı sendromu (bir TOF, bir BAT ve bir TA), iki hastada infeksiyon, iki hastada travma, bir hastada vaskülit zemininde gelişmişti. Serebral enfarkt gelişen hastaların 6'sı nedeni bilinmeyen hastalar grubundaydı. Bu hastalarda serebral enfarkt görülmesi ile DKH ve diğer hastalık grupları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Merkezi sinir sistemi trombozu olan hastaların 20'sinde (%71,4) edinsel risk faktörleri vardı [12 hasta ameliyat (3 VSD kapatma, 3 beyin ameliyatı, iki TOF düzeltme, iki BT şant, bir septektomi ve bir pulmoner banding), 10 hasta SVK ve 8 hasta infeksiyon] (Tablo 3,4). Bu hastaların bir kısmında tek (4 SVK, 3 ameliyat, iki infeksiyon), bir kısmında ise birden fazla (3 ameliyat ve SVK; 3 ameliyat, SVK ve infeksiyon; iki ameliyat ve infeksiyon; iki SVK ve infeksiyon; bir ameliyat ve anjiyografi) risk faktörü vardı. Merkezi sinir sistemi trombozları ile uygulanan ameliyatlar arasındaki ilişki incelendiğinde bu grupta ameliyat olmanın tek başına risk yarattığı saptandı ( $p= 0,028$ ,  $OR= 4,8$ ) (Tablo 3,4). Ayrıca ameliyat tipi ile MSS trombozu gelişimi arasında da ilişki olduğu izlendi [VSD kapatma ameliyatı için  $p= 0,011$ ,  $OR= 11,8$ , beyin ameliyatı için  $p= 0,037$ ,  $OR= 11,3$ ]. Yine SVK uygulamaları ile MSS trombozları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,021$ ,  $OR= 6,8$ ). Serebral arter trombozlarının edinsel risk faktörü olmayan hastalarda daha sık olduğu gözlemlendi ( $p= 0,042$ ,  $OR= 3,4$ ).

#### 4.3.4. Karındaki büyük venlerin trombozları

Karın venlerinde trombozu olan 26 hastadan biri (%3,8) yenidoğan, ikisi (%7,7) 1-12 ay arası ve 23'ü (%88,5) 12 ay üzerindedir. Çalışma grubumuzda karın veni trombozlarının 1 yaşın üzerindeki hastalarda anlamlı olarak fazla olduğu saptandı ( $p= 0,022$ ,  $OR= 3,6$ ). Ayrıca, hepatik ven trombozlarının 1 yaşın üzerindeki hastalarda daha sık olduğu saptandı ( $p= 0,042$ ,  $OR= 3,8$ ). Karın veni trombozu olan

26 hastanın 8'inde sadece karın venlerinde, kalan 18 hastada ise diğer anatomik bölgelerde de tromboz vardı (5 hasta periferik ven,; 4 hasta kalp; 3 hasta MSS ve periferik ven; 3 hasta kalp ve periferik ven; 2 hasta periferik arter; bir hasta periferik arter ve periferik ven) (Tablo 1).

Hastaların 9'unda (%34,6) trombozun kendiliğinden geliştiği saptandı ( $p=0,044$ ,  $OR= 4,8$ ,) (Tablo 2). Karın venlerinde trombozu olan 26 hastanın 10'unda (%38,5) DKH saptanmasına karşın karın venlerinde tromboz ile DKH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 2, 5). Buna karşın hepatik ven trombozunun nedeni bilinmeyen hasta grubunda daha fazla olduğu ( $p=0,001$ ,  $OR=8,4$ ) saptandı. Çalışma grubumuzda karın ven trombozu gelişmesi ile diğer hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Karın ven trombozları anatomik yerleşim yönünden incelendiğinde, bunların 16'sının (%61,5) vena kava inferior, 10'unun (%38,5) hepatik ven, 9'unun (%34,6) portal ven ve 3'ünün (%11,5) böbrek veninde olduğu izlendi (Tablo 2). Hastaların 16'sında tromboz tek bölgede (7 portal ven; 6 vena kava inferior; iki hepatik ven; bir böbrek veni), 10 hastada ise birden çok bölgede (7 hasta vena kava inferior ve hepatik ven; bir hasta vena kava inferior, portal ven ve böbrek veni; bir hasta vena kava inferior, portal ven ve hepatik ven; bir hasta vena kava inferior ve böbrek veni) yer aldığı saptandı.

Karın venlerinde tromboz olanların 13'ünde (%50) edinsel risk faktörler vardı (Tablo 3,4). Bu risk faktörleri 9 hastada ameliyat (3 hasta TOF, 3 hasta BT şant, bir hasta septektomi, bir hasta pulmoner banding ve bir hasta Fontan ameliyatı), 6 hastada SVK, 5 hastada infeksiyon (iki hastada TOF düzeltme ameliyatı sonrası sepsis; iki hastada BT şant ameliyatı sonrasında sepsis; bir hastada Ebstein anomalisi için ameliyat sonrasında sepsis; bir hastada pnömoni) ve bir hastada anjiyografi girişimiydi. Birden fazla risk faktörü taşıyan hastaların (8 hasta) ikisinde ameliyat ve infeksiyon; ikisinde SVK ve anjiyografi; ikisinde SVK ve infeksiyon; birinde ameliyat, SVK ve infeksiyon mevcuttu. Edinsel nedenler ile karın venlerinde tromboz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

#### 4.3.5. Periferik ven trombozları

Periferik ven trombozu olan 36 hastanın 7'si (%19,4) yenidoğan, 10'u (%27,8) 1-12 ay arası ve 19'u da (%52,8) 12 ayın üzerindeydi. Periferik ven trombozlarının görülmesi ile yaş arasında ilişki olmadığı saptandı. Periferik ven trombozu olan hastaların 17'sinde sadece periferik venlerde, kalan 19 hastada ise birlikte diğer anatomik bölgelerde tromboz vardı (6 hasta kalp ve karın veni, 5 hasta karın veni, 4 hasta periferik arter, 3 hasta MSS ve bir hasta karın).

Periferik ven trombozu saptanan hastaların 16'sında (%44,4) DKH bulunmasına karşın aradaki ilişki anlamlı değildi (Tablo 2). Ancak, SDKH ( $p=0,027$ ,  $OR=3,4$ ) ve böbrek hastalığı ( $p=0,000$ ,  $OR=14$ ) ile periferik ven trombozları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Çalışma grubumuzda periferik ven trombozu gelişmesi ile diğer hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Periferik vende trombozu olan 36 hastanın 22'sinde (%66,1) edinsel risk faktörü vardı (Tablo 3,4). Bu risk faktörlerinin 14 hastada (%38,8) ameliyat (7 BT şant, 4 TOF düzeltme, birer hasta VSD kapatma, arteriyovenöz fistül ve Fontan ameliyatı), 9 hastada (%25,0) enfeksiyon [üç BAT (iki ameliyat, bir ameliyat ve anjiyografi sonrası) ve sepsis; iki TOF ameliyatı sonrası sepsis; iki pnömoni ve sepsis; bir TA ameliyatı sonrası sepsis; bir yüksekte düşmeye bağlı solunumsal sıkıntı sendromu ve sepsis], 14 hastada (%38,8) SVK, 9 hastada (%25,0) anjiyografi girişimi olduğu görüldü. Bu risk faktörleri 8 hastada tek (5 SVK, iki enfeksiyon, bir ameliyat) 14 hastada ise birden fazlaydı (4 ameliyat, SVK, anjiyografi; iki ameliyat ve enfeksiyon; iki ameliyat ve SVK; iki ameliyat ve anjiyografi; bir SVK ve enfeksiyon; bir ameliyat, enfeksiyon, anjiyografi; bir ameliyat, SVK, enfeksiyon ve anjiyografi; bir enfeksiyon ve anjiyografi). Çalışma grubumuzda sadece periferik ven trombozu ile BT şant ameliyatı arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,007$ ,  $OR=6,7$ ).

#### 4.5. Soygeçmiş özellikleri

Hastaların 20'sinde (%20,5) anne-baba arasında akrabalık, 2'sinde (%1,6) aile bireylerinden birinde yineleyen tromboz, birinde de aile bireylerinden birinde 40 yaşın altında kalp krizi geçirme öyküsü vardı. Hastaların soygeçmiş özellikleri ile

tromboz oluşma riski arasındaki ilişki gözden geçirildiğinde anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptandı. Tüm tromboz tanısı alan hastaların anneleri incelendiğinde annelerin 6 annede önceki gebeliklerde yineleyen düşük, 2 annede gebelik toksemisi öyküsü vardı. Yineleyen düşük olan annelerin antifosfolipid antikoları konusunda bilgi yoktu. İki anne kollajen doku hastalığı tanısı (bir romatoid artrit ve bir SLE) ile izlenmekte, bir annede ise bir kez SVO geçirme öyküsü vardı.

Yenidoğan dönemindeki tromboz hastalarının 6'sında (%46,2) akrabalık, ikisinde (%15,4) yineleyen düşük öyküsü vardı.

#### **4.6. Koruyucu tedavi**

Hastaların 16'sının (%13,1) tromboz gelişmeden önce antikoagülan veya antitrombotik tedavilerden en az birini aldığı saptandı. Klasik heparin tedavisi alırken tromboz gelişen ve DKH olan 12 hastadan 4'ünde MSS, 5'inde, periferik arter trombozu ve 3'ünde periferik ven trombozu saptandı. Aspirin tedavisi alırken tromboz gelişen 6 (3 DKH ve 3 KMP) hastada kalp trombozu geliştiği saptandı.

#### **4.7. Tanı yöntemleri**

Hastaların çoğuna (n= 82, %67,2) tek bir görüntüleme yöntemi ile tromboz tanısı konulmasına karşın, 40 hastada (%32,8) birden fazla görüntüleme yönteminin uygulandığı saptandı. Hastalara 104 kez (%52) DUSG, 28 kez beyin MRİ (%14), 28 kez (%14) ekokardiyografi, 17 kez (%8) anjiyografi, 10 kez (%5) beyin tomografisi, 5 kez (%2.5) karın tomografisi, 5 kez (%2.5) sintigrafi uygulandığı, ayrıca 4 hastaya (%2) klinik yöntemlerle [3 hasta ameliyat sırasında (1 hasta sağ ventrikül ile vena kava superior, 1 hasta sağ ventrikül ile pulmoner arter ve 1 hasta da sağ atriyumda tromboz) ve bir hasta otopsi sırasında (sağ ventrikül)] tanı konduğu görüldü. Kalp trombozu olan 35 hastanın 28'ine ekokardiyografi, 3'üne anjiyografi, 3'üne ameliyat sırasında ve birine de otopside tanı konduğu ve ayrıca 5 hastaya akciğer sintigrafisi ile pulmoner tromboz tanısı konduğu görüldü. Merkezi sinir sistemi trombozu tanısı alan hastaların tümünde MRI ile tanı konduğu ve 10 hastaya MRI öncesi beyin tomografisi uygulandığı izlendi. Karın venlerinde trombozu olan 26 hastanın tümüne

DUSG ile tanı konduğu ve 12 hastaya ek görüntüleme yöntemi uygulandığı (5 karın tomografisi ve 7 anjiyografi), periferik arter trombozu olan 42 hastanın tümüne DUSG ile tanı konduğu ve 7 hastaya ayrıca anjiyografi uygulandığı, periferik ven trombozu olan 36 hastanın tümüne DUSG ile tanı konduğu saptandı.

#### **4.8. Tanı sırasında bakılan laboratuvar testleri**

Tromboza yatkınlığa neden olabilecek diğer nedenleri incelediğimizde, hastalarımızın 23'ünde (%18,9) hiperfibrinojenemi, 13'ünde (%10,7) trombositoz, 10/61'inde LA pozitifliği, 8'inde (%6,6) polisitemi, 7/48'inde AKA IgG yüksekliği, 6/48'inde AKA IgM yüksekliği, 5/78'inde kolesterol yüksekliği, 4/78'inde hipertrigliseridemi, 2/49'unda hiperhomosisteinemi ve 2/18'inde ANA pozitifliği saptandı (Tablo 6). Siyanozlu DKH'larında mikrositoz sıklığı %9,4 idi. Kompleman 3 düzeyi bakılan 10 hastanın birinde düşük değer saptandı.

Çalışmamızda 122 hastanın 88'inde Lp(a) düzeylerinin bakıldığı ve bunların da 17'sinde düzeyin 30 mg/dL'den (36-141,8 mg/dL), bunların da 7'sinde 50 mg/dL'den yüksek olduğu saptandı (Tablo 6). Trombozun anatomik yerleşim bölgeleri ile Lp(a) arasındaki ilişki incelendiğinde fark olmadığı saptandı.



**Tablo 6. Tanı sırasında bakılan laboratuvar testleri**

|                 | Hb (g/dL)        | Hct (%)         | Polisitemi | BK (x10 <sup>9</sup> /L) | Plt (x10 <sup>9</sup> /L) | Trombosit oz | PZ (sn)        | APTZ (sn)      | FYÜ (µg/ml) | D-Dimer (µg/ml) | Fibrinojen (mg/dL) | Fibrinojen ↑ | C3 ↓ (mg/dL) | ANA (+) |
|-----------------|------------------|-----------------|------------|--------------------------|---------------------------|--------------|----------------|----------------|-------------|-----------------|--------------------|--------------|--------------|---------|
| Hasta sayısı    | 122              | 122             | 122        | 122                      | 122                       | 122          | 122            | 122            | 122         | 122             | 122                |              | 10           | 18      |
| Kalp            | 13,6±3,6<br>12,8 | 36±18<br>38     | 5*         | 11,7±6,51<br>10,3        | 254±178<br>298            | 4            | 12,4±4<br>12,8 | 28±7,6<br>29,9 | 22±14<br>20 | 6,2±6,9<br>4,8  | 312±143<br>285     | 6<br>17,1    | 0            | 0       |
| Periferik arter | 13,3±4,3<br>13,2 | 38±13<br>36,8   | 3          | 13±6,2<br>11,1           | 318±148<br>366            | 4            | 14±2,8<br>13,2 | 32±3,1<br>33   | 24±14<br>20 | 8,3±8,5<br>7,9  | 288±148<br>297     | 6<br>14,3    | 1            | 0       |
| MSS             | 13,3±3,6<br>13,5 | 36,9±12<br>37,6 | 1          | 12,6±9,2<br>5,2          | 240±131<br>265            | 1            | 12,1±3<br>13,2 | 27±9,8<br>26,8 | 21±11<br>20 | 5,5±5,6<br>4,1  | 313±152<br>253     | 6<br>21,4    | 0            | 1       |
| Karın venleri   | 11,5±3,8<br>12,6 | 34±8<br>35      | 0          | 11,6±6<br>9,4            | 278±164<br>268            | 4            | 13,2±3<br>13,7 | 33±6,8<br>34,2 | 25±16<br>20 | 5,2±3,64<br>5,6 | 388±127<br>313     | 6<br>23,1    | 1            | 1       |
| Periferik ven   | 13±3<br>12,4     | 36±12<br>38     | 2          | 12±5<br>9,6              | 328±144<br>354            | 5            | 14±213,<br>6   | 32±4<br>31     | 20±9<br>20  | 5,2±6<br>4,8    | 394±142<br>399     | 13<br>36,1†  | 0            | 0       |
| Toplam          | 13,2±4,4<br>13,1 | 38±15<br>37     | 8          | 12±4<br>11               | 263±166<br>243            | 13           | 13±3<br>13,4   | 28±8<br>28,9   | 22±20<br>13 | 5,8±5,5<br>5,5  | 304±140<br>312     | 23<br>18,9   | 1            | 2       |

|                 | Lp(a) mg/dL    | Lp(a) ↑ | AKA IgM (MPL U/L) | AKA IgM ↑ | AKA IgG (GPL U/L) | AKA IgG ↑ | LA (sn)       | LA (+) | Homosistein (mg/dL) | H.omosistein ↑ | Kolesterol (mg/dL) | Kolesterol ↑ | TG (mg/dL)    | TG ↑ |
|-----------------|----------------|---------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|---------------|--------|---------------------|----------------|--------------------|--------------|---------------|------|
| Hasta sayısı    | 88             |         | 48                |           | 48                |           | 61            |        | 49                  |                | 78                 |              | 78            |      |
| Kalp            | 16±12<br>16,8  | 3       | 3,4±1,6<br>3      | 0         | 4,8±4,8<br>3,7    | 2         | 43±18<br>43   | 2      | 8,9±3<br>8,7        | 0              | 122±401<br>13      | 2            | 109±32<br>100 | 1    |
| Periferik arter | 12±14<br>6,8   | 7       | 4,7±3,8<br>5,2    | 2         | 7,4±5,6<br>8,2    | 3         | 43±13<br>42   | 4      | 11±5,4<br>12,1      | 1              | 124±32<br>123      | 1            | 104±26<br>99  | 1    |
| MSS             | 12,5±19<br>6,9 | 2       | 4±3,3<br>3,5      | 2         | 5,4±3,7<br>4,8    | 2         | 44±18<br>44,8 | 2      | 8,1±3,8<br>7,7      | 0              | 118±35<br>110      | 1            | 97±26<br>98,5 | 0    |
| Karın venleri   | 17±30<br>8,9   | 3       | 3,5±1,5<br>2,8    | 0         | 5,2±4,2<br>4,7    | 1         | 48±16<br>46   | 2      | 10,4±6,4<br>8,9     | 0              | 117±21<br>119      | 0            | 106±27<br>108 | 0    |
| Periferik ven   | 16±26<br>7,8   | 7       | 5±3,8<br>5,2      | 3         | 5±3<br>4,8        | 1         | 48±16<br>46   | 4      | 12±6<br>8,8         | 2‡             | 132±32<br>120      | 2            | 106±37<br>98  | 2    |
| Toplam          | 16±21<br>18    | 17      | 5,9±2,7<br>6,1    | 6         | 7±4<br>6,8        | 7         | 45±40<br>34   | 10     | 8,2±7<br>6,8        | 3              | 125±66<br>98       | 5            | 106±98<br>89  | 4    |

\*p=0,043, † p= 0,002, ‡ p=0,040. İlk satır laboratuvar değerlerinin aralığını, ikinci satır ise ortalama değeri vermektedir.

Kalp trombozu ile polisitemi; periferik ven trombozu ile homosistein yüksekliği ve fibrinojen yüksekliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 6). Doğumsal kalp hastalığı olup tromboz saptanan hastaların 8'inde polisitemi, 6'sında LA pozitifliği, 4'ünde trombositoz, 3'ünde AKA IgG yüksekliği, ikişer hastada ise AKA IgM yüksekliği, homosistein yüksekliği ve kolesterol yüksekliği saptandı. Polisitemi ile tromboz geliştiren DKH'ları (n=8, p= 0,001, OR= 12,3), TOF (n= 4, p= 0,001, OR= 21,8) ve SDKH (n= 7, p= 0,000, OR= 26) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

#### **4.9. Kalıtsal nedenler**

##### *4.9.1. Fizyolojik antikoagülanlar*

Hasta grubumuzdaki 121 hastanın AT, PC ve PS düzeylerinin akut dönemde incelendiği (102 hastada AT, PC ve PS; 19 hastada sadece AT), bunlardan 26'sında akut dönemden en az 3 ay sonra bu düzeylerin tekrarlandığı, 12 hastanın ise anne ve/veya babasının AT, PC veya PS düzeyi bakıldığı saptandı. Akut dönemden sonra tetkik edilen 26 hastanın hiçbirinde AT eksikliği saptanmadı. Buna karşın bir hastada PC eksikliği ve bir hastada kombine PC ve PS eksikliği saptandı. Protein C eksikliği saptanan hastada BAT ve periferik arter trombozu; kombine PC ve S eksikliği saptanan hastada ise Ebstein anomalisi ve periferik arter trombozu vardı. Kombine PC ve PS eksikliği olan hastada trombozun sağ ventrikülde yinelediği saptandı.

##### *4.9.2. Trombofilik mutasyonlar*

Trombofilik mutasyon analizi 113 hastada mevcuttu (Tablo 7). Toplam 61 hastada bir veya birden fazla mutasyon varlığı saptandı. Tek mutasyon saptananlardan 11 hastada (%20) FV Leiden mutasyonu, 43 hastada (%78,2) MTHFR 677C-T mutasyonu, 1 hastada (%1,8) ise PT 20210G-A mutasyonu vardı. Altı hastada birden fazla mutasyon saptandı. Bunların 3'ünde heterozigot FV Leiden ve heterozigot PT 20210 mutasyonu; birinde homozigot FV Leiden ve homozigot MTHFR 677 mutasyonu; birinde heterozigot FV Leiden ve heterozigot MTHFR 677

mutasyonu; birinde (%0,8) heterozigot MTHFR 677 ve heterozigot PT 20210 mutasyonu bulundu.

Kalp trombozu olan 30 hastanın 3'ünün trombofilik mutasyonlarının çalışılmadığı saptandı (Tablo 7). Beş hastada (%18,5) sadece heterozigot FV Leiden mutasyonu; 8 hastada (29,6) sadece heterozigot MTHFR 677C-T mutasyonu; iki hastada (%7,4) heterozigot FV Leiden ile birlikte heterozigot PT 20210G-A mutasyonu saptandı. Toplamda FV Leiden mutasyonu 7 hastada (%26), MTHFR 677C-T mutasyonu 8 hastada (%29,6), PT 20210G-A mutasyonu iki hastada (%7,4) saptandı.

Periferik arter trombozu olan 27 hastanın ikisinin trombofilik mutasyonlarının çalışılmadığı saptandı (Tablo 7). Bir hastada (%4) sadece heterozigot FV Leiden mutasyonu; 4 hastada (%16) sadece heterozigot MTHFR 677C-T mutasyonu; bir hastada (%4) sadece homozigot MTHFR 677C-T mutasyonu; bir hastada (%4) heterozigot FV Leiden ile heterozigot PT 20210G-A mutasyonu; bir hastada (%4) heterozigot MTHFR 677C-T ile heterozigot PT 20210G-A mutasyonu saptandı. Toplamda MTHFR 677C-T mutasyonu 6 hastada (%24), FV Leiden mutasyonu iki hastada (%8), PT 20210G-A mutasyonu iki hastada (%8) saptandı.

Merkezi sinir sistemi trombozu olan 26 hastanın ikisinin trombofilik mutasyonlarının çalışılmadığı saptandı (Tablo 7). Üç hastada (%12,5) sadece heterozigot FV Leiden mutasyonu; 10 hastada (%41,6) sadece heterozigot MTHFR 677C-T mutasyonu; bir hastada (%4,2) homozigot MTHFR 677C-T mutasyonu saptandı. Toplamda FV Leiden mutasyonu üç hastada (%12,5), MTHFR 677C-T mutasyonu 11 hastada (%45,8) saptandı.

Karın venlerinde trombozu olan 22 hastanın ikisinin trombofilik mutasyonlarının çalışılmadığı saptandı (Tablo 7). İki hastada (%10) sadece heterozigot FV Leiden mutasyonu; 9 hastada (%56) sadece heterozigot MTHFR 677C-T mutasyonu; bir hastada (%5) sadece homozigot MTHFR 677C-T mutasyonu; bir hastada (%5) sadece heterozigot PT 20210G-A mutasyonu saptandı. Toplamda FV Leiden mutasyonu iki hastada (%10), MTHFR 677C-T mutasyonu 10 hastada (%50), PT 20210G-A mutasyonu bir hastada (%5) saptandı.

**Tablo 7. Anatomik yerleşim yerlerine göre kalıtsal risk faktörleri**

|                 |                    | TROMBOFİLİK MUTASYONLAR |           |          |           |              |              |           |            |             |           |
|-----------------|--------------------|-------------------------|-----------|----------|-----------|--------------|--------------|-----------|------------|-------------|-----------|
|                 |                    | Faktör V LEİDEN         |           |          |           | MTHFR 677C-T |              |           |            | PT 20210G-A |           |
| Trombüs yeri    |                    | Normal                  | Hetero    | Homo     | Toplam    | Normal       | Hetero       | Homo      | Toplam     | Normal      | Hetero    |
| Kalp            | Sağ atriyum        | 14<br>87,5              | 2<br>12,5 | 0        | 2<br>12,5 | 9<br>56,6    | 6<br>37,2    | 1<br>6,2  | 7<br>43,4  | 15<br>93,8  | 1<br>6,2  |
|                 | Sol atriyum        | 2<br>66,7               | 1<br>33,3 | 0        | 1<br>33,3 | 2<br>66,7    | 1<br>33,3    | 0         | 1<br>33,3  | 3<br>100    | 0         |
|                 | Sağ ventrikül      | 10<br>83,4              | 2<br>16,6 | 0        | 2<br>16,6 | 9<br>75,0    | 3<br>25,0    | 0         | 3<br>25,0  | 12<br>100   | 0         |
|                 | Sol ventrikül      | 5<br>62,5               | 3<br>37,5 | 0        | 3<br>37,5 | 6<br>75,0    | 2<br>25,0    | 0         | 2<br>25,0  | 8<br>100    | 0         |
|                 | <b>Toplam</b>      | 24<br>75                | 8<br>25   | 0        | 8<br>25   | 20<br>62,5   | 11<br>34,4   | 1<br>3,1  | 12<br>37,5 | 30<br>93,8  | 2<br>6,2  |
| Periferik arter |                    | 35<br>86                | 4<br>10   | 1<br>4   | 5<br>14   | 29<br>72,5   | 9<br>21,4    | 2<br>5    | 11<br>27,5 | 37<br>92,5  | 3<br>7,5  |
|                 |                    |                         |           |          |           |              | <b>0,021</b> |           |            |             |           |
| MSS             | Ven                | 16<br>94,4              | 2<br>5,6  | 0        | 2<br>5,6  | 11<br>60,8   | 6<br>33,6    | 1<br>5,6  | 7<br>39,2  | 18<br>100   | 0         |
|                 | Arter              | 5<br>62,5               | 3<br>37,5 | 0        | 3<br>37,5 | 4<br>50,0    | 4<br>50,0    | 0         | 5<br>50,0  | 8<br>100    | 0         |
|                 | Sinüs              | 1<br>50,0               | 1<br>50,0 | 0        | 1<br>50,0 | 2<br>100     | 0            | 0         | 0          | 2<br>100    | 0         |
|                 | <b>Toplam</b>      | 20<br>77                | 6<br>23   | 0        | 6<br>23   | 15<br>57,7   | 10<br>38,5   | 1<br>3,8  | 11<br>42,3 | 26<br>100   | 0         |
| Karın venleri   | Portal ven         | 8<br>88,9               | 1<br>11,1 | 0        | 1<br>11,1 | 8<br>88,9    | 1<br>11,1    | 0         | 1<br>11,1  | 8<br>88,9   | 1<br>11,1 |
|                 | Hepatik ven        | 9<br>90,0               | 1<br>10,0 | 0        | 1<br>10,0 | 2<br>20,0    | 8<br>80,0    | 1<br>10,0 | 9<br>90,0  | 10<br>100   | 0         |
|                 | Vena kava inferior | 15<br>93,8              | 1<br>6,2  | 0        | 1<br>6,2  | 6<br>37,6    | 9<br>56,2    | 1<br>6,2  | 10<br>62,4 | 16<br>100   | 0         |
|                 | Böbrek veni        | 3<br>100                | 0         | 0        | 0         | 3<br>100     | 0            | 0         | 0          | 3<br>100    | 0         |
|                 | <b>Toplam</b>      | 22<br>91,7              | 2<br>8,3  | 0        | 2<br>8,3  | 13<br>54,2   | 10<br>41,6   | 1<br>4,2  | 11<br>45,8 | 23<br>95,8  | 1<br>4,2  |
| Periferik ven   |                    | 32<br>91,6              | 2<br>5,6  | 1<br>2,8 | 3<br>8,4  | 16<br>44,4   | 19<br>54,3   | 1<br>2,8  | 20<br>57,1 | 34<br>97,2  | 1<br>2,8  |
|                 |                    |                         |           |          |           |              | <b>0,048</b> |           |            |             |           |

\* Her bir bölmede en üstte yer alan satır hasta sayısını, orta satır hasta yüzdesini, alt satır ise anlamlı olan p değerlerini ifade etmektedir.

Periferik ven trombozu olan 17 hastanın birinin trombofilik mutasyonlarının çalışılmadığı saptandı (Tablo 7). Bir hastada sadece heterozigot FV Leiden mutasyonu (%6,3); 11 hastada sadece heterozigot MTHFR 677C-T mutasyonu (%37,5); bir hastada homozigot MTHFR 677C-T mutasyonu ile homozigot FV Leiden mutasyonu saptandı. Toplamda MTHFR 677C-T mutasyonu 12 hastada (%75), FV Leiden mutasyonu iki hastada (%12,5) saptandı.

Çalışmamızda tromboz anatomik bölgeleriyle mutasyon ilişkisi araştırıldığında, periferik ven ( $p= 0,048$ , OR= 4,3), hepatik ven ( $p= 0,001$  OR= 15,2) ve vena kava inferior ( $p= 0,035$ , OR= 3,3) trombozları ile MTHFR 677C-T mutasyonu arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 7).

Doğumsal kalp hastalığı olan 53 hastanın 3'ünün trombofilik mutasyonları çalışılmamıştı. Heterozigot FV Leiden mutasyonu 5 hastada; heterozigot MTHFR 677C-T mutasyonu 12 hastada; heterozigot FV Leiden ve PT 20210G-A mutasyonu bir hastada; heterozigot FV Leiden ve MTHFR 677 C-T mutasyonu bir hastada; heterozigot MTHFR 677C-T mutasyonu ve PT 20210G-A mutasyonu bir hastada saptandı. Toplamda heterozigot FV Leiden mutasyonu 7 hastada (%14), heterozigot MTHFR 677C-T mutasyonu 14 hastada (%28), PT 20210G-A mutasyonu da 2 hastada (%4) saptandı. Heterozigot MTHFR 677C-T ile trombozu olan DKH arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p= 0,004$ , OR= 4,8).

#### 4.10. Tedavi

Tromboz saptanan hastaların 16'sının (%13,1) tedavi verilmeden izlendiği, 57'sinin (%46,7) klasik heparin, 84'ünün (%68,9) DMAH, 32'sinin (%26,2) warfarin, 23'ünün (%18,9) ASA, 6'sının (%4,9) dipiridamol, 3'ünün (%2,5) AT konsantresi aldığı saptandı (Tablo 8). İki hastaya vena kava inferior filtresi uygulandığı saptandı. Tedavi verilen hastalarda bir kez tromboz oluşmuş bir hastaya en az 6 ay süreyle tromboz profilaksisi yapıldı. Uzun süreli profilaksi için ya warfarin ya da ASA uygulandı. 1 yaşın altında, düşük kilolu ve uzun süre profilaksi alacak bazı hastalarda DMAH uygulandı. Tromboz tekrar etmişse ömür boyu profilaksi yapıldı.

Klasik heparin tedavisi alan 57 hastanın 2-8 gün tedavi edildiği saptandı. Hastaların tümünde tedavinin aPTZ değeri 60-85 sn arasında tutulacak şekilde ayarlandığı saptandı. Düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi alan 84 hastanın tümüne yükleme tedavisi yapıldığı (1-1,5 mg/kg, 2 doz) ve daha sonra da idame tedavisine (1 mg/kg, tek doz) devam edildiği saptandı. Düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi alan hastaların sadece 6'sına anti-FXa aktivitesi bakıldığı saptandı. Warfarin tedavisi alan hastaların 0,1-0,2 mg/kg ile tedaviye başlandığı ve INR değerinin 2-3 arasında tutulmaya çalışıldığı saptandı.

Trombolitik tedavi alan hastalarda trombüs yerleşimi şöyledi: 16 hasta periferik arter; 5 hasta sağ ventrikül; 5 hasta periferik arter ve periferik ven; 3 hasta sağ atriyum; 3 hasta periferik ven; iki hasta sol atriyum; iki hasta sol ventrikül; bir hasta hepatik ven; bir hasta hepatik ven ve vena kava inferior; bir hasta hepatik ven, vena kava inferior ve sağ atriyum; bir hasta vena kava inferior ve böbrek veni; bir hasta vena kava inferior ve sağ atriyum; bir hasta vena kava inferior, sağ atriyum ve sol ventrikül; bir hasta sağ atriyum ve periferik arter; bir hasta sağ atriyum ve sağ ventrikül. Trombolitik ajan olarak streptokinaz veya t-PA kullanıldı (Tablo 8). tPA alanlara 0,1-0,5 mg/kg/saat dozunda tedaviye başlandığı 6 saat-14 gün verildiği (ortalama 2 gün) ve beraberinde de tüm hastalara klasik heparin veya DMAH tedavisi verildiği, 4 hastaya birlikte taze donmuş plazma verildiği saptandı. Streptokinaz alanlara 4000 U/kg yükleme sonrası 2000 U/kg/s dozda, 6-12 saatte ilaç verildi. Bu hastaların tümünün Hb, trombosit, PZ, INR, aPTZ, fibrinojen, FYÜ, d-dimer değerlerinin yakından izlendiği görüldü.

Kalp trombozlarının 16'sına (%45,7) trombolitik tedavi uygulandığı saptandı (Tablo 8). Bu hastalar içinde 10'unun trombolitik tedavi (8 tPA ve 2 streptokinaz), klasik heparin ve warfarin; 10'unun sadece DMAH; 6'sının trombolitik tedavi (3 tPA ve 3 streptokinaz), klasik heparin ve DMAH; 7'sinin embolektomi ve DMAH; ikisinin klasik heparin ve DMAH ile tedavi edildiği saptandı.

Periferik arter trombozlarının hepsine tedavi uygulandığı, 17'sinde trombolitik tedavi, klasik heparin ve DMAH; 10'unda embolektomi, klasik heparin; 9'unda DMAH ve warfarin; 6'sında trombolitik tedavi, klasik heparin ve warfarin uygulandığı saptandı (Tablo 8).

Merkezi sinir sistemi trombozlarının 10'unun (%36,7) tedavi verilmeden izlendiği ( $p= 0,002$ ) ve hastaların 13'üne (%46,4) DMAH ( $p= 0,004$ ); 9'una (%32,1) ASA ( $p= 0,002$ ); 7'sine (%25,0) klasik heparin ( $p= 0,028$ ) ile tedavi uygulandığı saptandı (Tablo 8). Bu hastalar içinde 9'unun DMAH; 4'ünün klasik heparin, warfarin ve ASA; 4'ünün klasik heparin, DMAH ve ASA; birinin ASA ile tedavi edildiği saptandı. Merkezi sinir sistemi trombozlarının tedavisinde trombozun eritilmesine yönelik tedavi uygulanmadığı saptandı.

**Tablo 8. Tedavi yöntemleri**

|                        | Tedavisiz izlem | Klasik heparin | DMAH       | Varfarin   | Streptokinaz | TPA        | Toplam trombolitik tedavi | Embolektomi | Aspirin    | Drisentim | AT konsantresi | VKİ filtresi |
|------------------------|-----------------|----------------|------------|------------|--------------|------------|---------------------------|-------------|------------|-----------|----------------|--------------|
| <b>Kalp</b>            | 0               | 18<br>51,4     | 25<br>71,4 | 10<br>28,6 | 5<br>14,2    | 11<br>31,4 | 16<br>45,7                | 7<br>20,0   | 6<br>17,1  | 1<br>2,9  | 1<br>2,9       | 0            |
| <b>Periferik arter</b> | 0               | 33<br>78,5     | 26<br>62,0 | 16<br>38,0 | 13<br>31,0   | 10<br>23,8 | 23<br>54,7                | 10<br>23,8  | 7<br>16,7  | 9<br>9,5  | 0              | 0            |
| <b>MSS</b>             | 10<br>35,7      | 7<br>25,0      | 13<br>46,4 | 4<br>14,0  | 0            | 0          | 0                         | 0           | 9<br>32,1  | 0         | 0              | 0            |
| <b>Karın venleri</b>   | 3<br>11,5       | 16<br>61,5     | 18<br>69,2 | 13<br>50,0 | 4<br>15,4    | 3<br>11,5  | 7<br>26,9                 | 0           | 3<br>11,5  | 2<br>7,7  | 2<br>7,7       | 2<br>7,7     |
| <b>Periferik ven</b>   | 0               | 23<br>63,8     | 32<br>88,9 | 12<br>33,3 | 4<br>11,1    | 4<br>11,1  | 8<br>22,2                 | 0           | 6<br>16,7  | 1<br>2,8  | 0              | 0            |
| <b>Toplam</b>          | 10<br>8,0       | 57<br>46,7     | 84<br>68,9 | 32<br>26,2 | 22<br>18,0   | 21<br>17,2 | 43<br>33,6                | 12<br>9,8   | 23<br>18,9 | 6<br>4,9  | 2<br>1,7       | 2<br>1,7     |

\* Her bir bölmede en üstte yer alan satır hasta sayısını, orta satır hasta yüzdesini ifade etmektedir.



Karın ven trombozlarının 6'sının klasik heparin ve DMAH; 5'inin trombolitik tedavi (3 streptokinaz ve 2 tPA), klasik heparin ve warfarin; 5'inin DMAH ve warfarin; 3'ünün klasik heparin, DMAH ve warfarin; ikisinin trombolitik tedavi (1 streptokinaz ve 1 tPA), klasik heparin ve DMAH; birinin vena kava inferior filtresi ve DMAH; birinin DMAH ile tedavi edildiği saptandı (Tablo 8).

Periferik ven trombozlarının hepsine tedavi uygulandığı; 10'unda DMAH; 9'unda klasik heparin ve DMAH; 4'ünde trombolitik tedavi, klasik heparin ve warfarin; ikisinde trombolitik tedavi, klasik heparin, DMAH ve warfarin; 6'sında klasik heparin, DMAH ve warfarin; 3'ünde embolektomi ve DMAH; ikisinde trombolitik tedavi, klasik heparin ve DMAH uygulandığı saptandı (Tablo 8).

**Tablo 9. Tromboz tanısı alan hastaların klinik gidişi**

|                        | Tedavinin etkinliği<br>(kısmi veya tam<br>düzelme) | Tromboz veya<br>kanamadan ölen hasta<br>sayısı | Yaşayan hastaların<br>sayısı |
|------------------------|--|--|------------------------------|
| <b>Kalp</b>            | 29   | 2  | 28                           |
|                        | 82,5   | 5,7  | 80                           |
| <b>Periferik arter</b> | 34   | 1  | 36                           |
|                        | 81   | 2,4  | 86                           |
| <b>MSS</b>             | 20   | 0  | 23                           |
|                        | 72   |  | 82,1                         |
| <b>Karın venleri</b>   | 20   | 0  | 24                           |
|                        | 76   |  | 92,3                         |
| <b>Periferik ven</b>   | 28   | 0  | 32                           |
|                        | 77,7   |  | 88,8                         |
| <b>Toplam</b>          | 92   | 2  | 102                          |
|                        | 75,8)  | 1,7  | 83,6                         |

\* Her bir bölmede en üstte yer alan satır hasta sayısını, orta satır hasta yüzdesini ifade etmektedir.

Trombolitik tedavi alan hastalar incelendiğinde kalp trombozunda 16 hastanın 13'ünün (%81,3); periferik arter trombozunda 23 hastanın 19'unun (%82,6); karın veni trombozunda 7 hastanın 5'inin (%72); periferik ven trombozunda 8 hastanın 6'sının (%75) kısmen veya tamamen düzeldiği saptandı.

Merkezi sinir sisteminde trombozu olan 20 hastanın (%72) klinik olarak; kalpte trombozu olan 29 hastanın (%82,5); karın venlerinde trombozu olan 20 hastanın (%76); periferik arterde trombozu olan 34 hastanın (%81); periferik vende trombozu olan 28 hastanın (%77,7) görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen kısmi veya tam düzeldiği saptandı (Tablo 9).

Hastaların 14'ünde (%11,5) kanama komplikasyonu saptanmasına karşın, hayatı tehdit eden kanama hastaların 4'ünde (%3,3) (iki hasta akciğer, bir hasta kafa içi, bir hasta gastrointestinal sistem ve akciğer) saptandı (Tablo 10).

**Tablo 10. Tedavi sırasında gelişen kanama komplikasyonları**

|                        | Girişim yerleri | GIS      | Akciğer  | Burun    | Kafa içi | Hayatı tehdit eden |
|------------------------|-----------------|----------|----------|----------|----------|--------------------|
| <b>Kalp</b>            | 3<br>8,6        | 1<br>2,9 | 1<br>2,9 | 1<br>2,9 | 0        | 1<br>2,9           |
| <b>Periferik arter</b> | 4<br>9,5        | 1<br>2,4 | 1<br>2,4 | 0        | 1<br>2,4 | 2<br>4,8           |
| <b>MSS</b>             | 1<br>3,6        | 1<br>3,6 | 0        | 0        | 0        | 0                  |
| <b>Karın venleri</b>   | 3<br>11,5       | 0        | 1<br>3,8 | 2<br>7,7 | 0        | 1<br>3,8           |
| <b>Periferik ven</b>   | 3<br>8,3        | 0        | 0        | 2<br>5,6 | 0        | 0                  |
| <b>Toplam</b>          | 11<br>9         | 2<br>1,6 | 2<br>1,6 | 3<br>2,5 | 2<br>1,6 | 4<br>3,3           |

\* Her bir bölmede en üstte yer alan satır hasta sayısını, orta satır hasta yüzdesini ifade etmektedir.

#### 4.11. Tromboz komplikasyonları

Çalışmamızda 8 sağ ventrikül ve 2 sağ atriyum trombozu ile birlikte olmak üzere toplam 10 hastada (%8,2) pulmoner arterde tromboz vardı. Bunların yarısında pulmoner emboli klinik bulguları vardı. Herhangi bir nedenle hastaneye yatan hastalardaki pulmoner emboli sıklığımız (3,6/10.000) idi

Dokuz yıllık izlem süresince 122 hastanın 3'ünde (%2,5) trombozun yinelediği saptandı. Bunlardan ilki Ebstein anomalisi tanısı ile izlemde olup ilk tromboz atağı periferik arterde, ikincisi ise sağ ventriküldeydi ve moleküler analiz çalışılmamıştı. Ancak bu hastada kombine PC ve PS eksikliği vardı. İkinci hasta AK tanısı ile izlemde olup ilk tromboz atağı serebral vende, ikincisi ise serebral ven ve periferik arterdeydi, moleküler analiz sonucu normaldi. Üçüncü hasta VSD tanısı ile izlemde olup ilk tromboz atağı periferik arterde, ikincisi ise sağ ventriküldeydi, moleküler analiz sonucu normaldi. Çalışmamızda hastaların %16,4'ünün öldüğü, ancak tromboza bağlı ölüm sıklığının %1,7 olduğu görüldü.

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Tromboz sıklığı

Geçmişte erişkinlerin hastalığı olarak bilinen tromboz olgularının çocukluk döneminde daha az görülmesi, çocukların tromboza karşı koruyucu mekanizmalara sahip olmaları ile açıklanmaktadır. Bu koruyucu sistemlerden bazıları; çocukların trombin üretme yeteneğinin daha az olması;  $\alpha_2$ -makroglobulin düzeylerinin daha fazla olması, damar duvarlarının tromboz karşıtı yeteneklerinin daha fazla olmasıdır.<sup>178-180</sup>

Çocukluk çağında görülen trombozların büyük bir kısmı venöz trombozlardır. Arteriye trombozlar, tüm tromboz olaylarının yaklaşık %26'sını oluşturur.<sup>64</sup> Çocukluk çağında venöz tromboz sıklığı çeşitli çalışmalara göre farklılıklar göstermektedir. Andrews ve arkadaşlarının<sup>181</sup> Kanada'da yaptığı bir çalışmada derin ven trombozu sıklığı, bir ay-18 yaş arası herhangi bir nedenle hastaneye yatırılan çocuklarda 5,3/10.000, genel çocuk nüfusunda ise 0,07/10.000 sıklıkta bildirilmiştir. Bu çalışmada olguların büyük bölümünün 1 yaş altındaki çocuklar olduğu saptanmıştır (%18). Hollanda'da yapılan bir çalışmada ise 0-18 yaş arasındaki genel çocuk nüfusundaki venöz tromboz sıklığının 0,14/10.000 olduğu ve hastaların büyük bir kısmının 1 yaş altında, yaklaşık yarısının yenidoğan döneminde olduğu ve kız ve erkek hastaların oranının eşit olduğu bildirilmiştir.<sup>182</sup> Kanada'da yapılan bir başka çalışmada ise trombozlu çocuk hastaların büyük kısmının 0-2 yaş arasında olduğu ve cinsiyet farkı olmadığı bildirilmiştir.<sup>183</sup> Ülkemizde çocukluk çağında tromboz sıklığı ile ilgili kesin veriler bulunmamakla birlikte Ören ve arkadaşlarının<sup>184</sup> Türk Pediyatrik Hematoloji Derneği'nin verilerini topladığı, çok merkezli, 0-18 yaş arasındaki 271 tromboz hastanın değerlendirildiği çalışmasında, hastaların %4'ünün yenidoğan, %12'sinin süt çocukluğu ve %17'sinin ergenlik döneminde olduğu ve tanı anındaki ortanca yaşlarının 7 yıl olduğu saptanmıştır. Bu hastaların 88'i (%32,5) MSS, 65'i (%24) periferik ven, 28'i (%10,3) portal ven ve 24'ü (%8,9) kalp trombozu olmasına karşın sadece 4 hastada periferik arter trombozu izlendiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda herhangi bir nedenle hastaneye yatırılan 0-18 yaş arasındaki hastalardaki derin ven trombozu sıklığı (26/10.000) Andrews ve arkadaşlarının<sup>181</sup> yaptığı çalışmaya (5,3/10.000) göre belirgin olarak yüksekti. Aynı şekilde, arteriyel

tromboz sıklığımız da (sadece arteriyel + arter ve ven birlikte = %43,5) literatürden (%26) oldukça yüksekti.<sup>64</sup> Buna hastanemizin DKH cerrahisi yönünden referans merkezi olmasının neden olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle SDKH olanlarda polisitemi nedeniyle tromboza yatkınlığın yanısıra, DKH'nın tümünde anjiyografi, SVK, ameliyat ve kardiyopulmoner baypas gibi çeşitli girişimsel işlemlerin sık uygulanması, tromboz yönünden riski artırmaktadır. Buna uygun olarak, çalışmamızdaki hastaların yarısı DKH tanısı almış hastalardı. 0-18 yaş arasındaki tüm hastalardaki tromboz sıklığımız 88,6/10.000 iken, DKH olanlardaki sıklık 205/10.000 idi. Literatürde başka hiçbir çalışmada tromboz/DKH birlikteliği bu kadar belirgin değildi.

Literatüre uygun şekilde, tromboz hastalarımızın yaklaşık yarısını (%48,3) iki yaşından küçük hastalar, bunların da önemli bir kısmını 1 yaş altındaki hastalar oluşturmaktaydı.<sup>181-183</sup> Buna karşın çalışma süresince hastanemizde yatan hastaların tümüyle trombozlu hastalar karşılaştırıldığında yaş, yaş dağılımı ve cinsiyet yönünden istatistiksel bir fark yoktu.

Ülkemizde yoğun bakım ünitelerinde yatan yenidoğan hastalardaki tromboz sıklığı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Dış merkezli bir çalışmada Schmidt ve arkadaşları<sup>185</sup> yoğun bakım ünitelerine yatırılan yenidoğanlarda tromboz sıklığını 24/10.000 olarak bildirmiştir. Başka bir çalışmada ise, yenidoğan döneminde klinik bulgu veren tromboz sıklığı tüm doğumlar içinde 51/10.000 olarak bildirilmiştir.<sup>186</sup> Türk Pediyatrik Hematoloji Derneği'nin çalışmasında ise yenidoğan hastaların oranı (%4) bulunmuştur.<sup>184</sup> Çalışmamızda literatürle uygun olarak hastaların %10,7'si yenidoğan dönemindeydi ve yoğun bakım ünitelerimize yatırılan yenidoğanlardaki tromboz sıklığımız 56,8/10.000 olarak bulundu.

Çalışma grubumuzdaki 13 yenidoğan trombozunun dördü prematüre ve solunumsal sıkıntı sendromu olan grupta yer alırken, üçünde DKH, üçünde infeksiyon, ikisinde nedeni bilinmeyen tromboz, birinde ise intrauterin tromboz<sup>187</sup> mevcuttu. Altta yatan nedenler göz önüne alındığında hastaların dördüne SVK uygulandığı izlendi. Literatürdeki çalışmalarda yenidoğanda tromboz gelişimi ile ilgili faktörlerin değişkenlik gösterdiği izlendi; Gürgey ve arkadaşlarının<sup>188</sup> çalışmasında 26 hastada ilk sırada infeksiyon, ikinci sırada hipoksi; Novak-Göttl ve arkadaşlarının<sup>186</sup> çalışmasında 79 hastada ilk sırada SVK, ikinci sırada kendiliğinden

oluşan trombozlar, üçüncü sırada infeksiyon; van Ommen ve arkadaşlarının<sup>182</sup> 47 hastada yaptığı çalışmada ise ilk sırada SVK, ikinci sırada infeksiyon, üçüncü sırada hipoksi yer almaktaydı. Çalışmamızda, bunlarla uyumlu şekilde yenidoğanda tromboz gelişiminde en önemli faktörler olarak SVK, infeksiyon ve hipoksi ilk üç sırayı alıyordu. Ancak daha güvenilir bilgilerin, çokmerkezli ve daha fazla hastayı kapsayan çalışmalarla ortaya çıkabileceğini düşünmekteyiz.

## 5.2. Trombozların altta yatan hastalıklarla ilişkisi

Farklı ülkeler ve merkezlerde yapılan çalışmalarda tromboz hastalarında altta yatan hastalıkların sıklık sırası değişmekle birlikte, genelde ilk 3 sırada benzer hastalıkların yer aldığı görülmektedir (Tablo 11). Genelde kanser ve DKH ilk iki sırada yer almakta, solunumsal sıkıntı sendromu, travma ve doğum kontrol hapı kullanımı bu nedenleri izlemektedir. Çalışmamızdaki hastaların yaklaşık yarısı DKH (%43,4) olan hastalardı. Literatürde trombozlu hastalarda DKH sıklığı %5,5-20 arasında seyretmekte olup, DKH için referans merkezi olan hastanemiz verilerine göre çok düşüktü (Tablo 11). Ancak diğer nedenler literatüre göre farklılık göstermemekteydi. Tromboz hastalarında edinsel faktörlerin sıklığı çeşitli yayınlara göre farklılık göstermekle birlikte, ilk 3 sırada benzer faktörlerin yer aldığı görülmektedir (Tablo 11). Genellikle ameliyat, SVK, infeksiyon, ve hipoksinin tromboz gelişmesinde etken olduğu görülmektedir. Çalışmamızdaki SVK, infeksiyon ve hipoksinin sıklığı ile literatürdeki sıklıklar arasında belirgin bir fark yoktu.

Tromboz oluşmasına katkıda bulunan risk faktörleri incelendiğinde çalışmamızda ameliyatların önemli bir risk faktörü olduğu saptandı (Tablo 3). Geçmiş yayınlarda, ameliyatların neden olduğu trombozların %5,5-15 arasında görüldüğü bildirilmesine karşın bu ameliyatların tipi ile ilgili bilgi verilmemiştir (Tablo 11). Çalışmamızdaki ameliyatların oranı geçmiş yayınlarda bildirilen oranlardan belirgin olarak yüksekti. Ameliyatların çoğunu total TOF düzeltme, BT şant ameliyatları oluşturmaktaydı (Tablo 4). Ancak, kan akımında yavaşlamaya yol açtığı için tromboza yatkınlık yarattığı bildirilen Fontan ameliyatı sadece 1 hastaya ve “arteriyal switch” ameliyatı ise yine 1 hastaya uygulanmıştı. Bir çalışmada, Fontan ameliyatı yapılan 592 hastanın %9’unda tromboz geliştiği bildirilmiştir.<sup>86</sup>

**Tablo 11. Çalışmamızın altta yatan hastalıklar açısından literatürdeki hastalar ile karşılaştırılması<sup>181-184,189,190</sup>**

|                                |             | Olgularımız  | Andrew <sup>181*</sup>                        | Van Ommen <sup>182*</sup>  | Monagle <sup>183**</sup> | Ören <sup>184†**</sup>   | Carter <sup>189*</sup>   | Ehrenforth <sup>190**</sup>          |
|--------------------------------|-------------|--|---|--|--------------------------|--|--------------------------|--------------------------------------|
|                                | <b>Yaş</b>  | 0-18 yıl   | 1 ay-18 yıl                                   | 1 ay-18 yıl  | 1 ay-18 yıl              | 0-18 yıl   | 1 ay-18 yıl              | 0-18 yıl                             |
|                                | <b>Sayı</b> | 122  | 137   | 115  | 405                      | 271  | 52                       | 285                                  |
| <b>Altta yatan hastalıklar</b> | <b>1.</b>   | DKH<br>(n=53,%43,4)  | Kanser<br>(n=31,%22,6)                        | DKH (n=10,%9)  | Kanser<br>(n=102,%25)    | Kanser<br>(n=47,%17,3)   | DKH<br>(n=10,%20)        | Kendiliğinden<br>tromboz (n=117,%41) |
|                                | <b>2.</b>   | Kendiliğinden<br>tromboz<br>(n=23,%18,9)                                     | DKH<br>(n=20,%14,6)<br>Travma<br>(n=20,%14,6) | Solunumsal sıkıntı<br>sendromu<br>(n=9,%3,3)                             | DKH<br>(n=75,%19)        | DKH (n=15,%5,5)  | Kanser<br>(n=6,%10)      | Kanser (n=21,%7,4)                   |
|                                | <b>3</b>    | Böbrek hastalığı<br>(n=11,%9)<br>Solunumsal sıkıntı<br>sendromu<br>(n=11,%9) | Doğum kontrol<br>hapı (n=7,%5,1)              | Aplastik anemi<br>(n=8,%2,9)<br>Antifosfolipid<br>sendromu<br>(n=7,%2,6) | Travma<br>(n=38,%10)     | Otoimmün<br>hastalık<br>(n=12,%4,4)<br>Talasemi majör<br>(n=12,%4,4) | Travma<br>(n=6,%10)      | Doğum kontrol hapı<br>(n=15,%5,3)    |
| <b>Edinsel nedenler</b>        | <b>1</b>    | Ameliyat<br>(n=42,%34,4)   | SVK<br>(n=45,%32,8)                           | İnfeksiyon<br>(n=24,%46)   | SVK<br>(n=244,%6)        | İnfeksiyon<br>(n=78,%28,8)   | İnfeksiyon<br>(n=24,%46) | SVK<br>(n=50,%18)                    |
|                                | <b>2</b>    | SVK (n=39,%32)   | İnfeksiyon<br>(n=10,%7,3)                     | SVK (n=19,%37)   | Ameliyat<br>(n=59,%15)   | Ameliyat<br>(n=21,%7,7)  | SVK<br>(n=19,3%37)       | İnfeksiyon (n=23,%8)                 |
|                                | <b>3</b>    | İnfeksiyon<br>(n=33,%27)<br>Anjiyografi<br>(n=26,%21,3)                      | Ameliyat<br>(n=8,%5,8)                        | Ameliyat (n=8,%15)   | İnfeksiyon<br>(n=46,%12) | Hipoksi<br>(n=5,%1,8)  | Ameliyat<br>(n=8,%15)    | Hipoksi (n=6,%2,2))                  |

\* venöz tromboz çalışmaları; \*\* venöz + arteriyel tromboz çalışması. †Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nin çalışmasıdır.

Merkezimizde yapılan bir çalışmada anjiyografi yapılan 819 ve ameliyat edilen 674 DKH'lı hastanın 15'inde ciddi tromboz saptandığı bildirilmiştir.<sup>191</sup> Çalışmamızda kalp ameliyatlarından sonra gelişen trombozlarda Fontan ameliyatı oranının az olmasını, bu hastalarda antikoagülan tedavinin iyi uygulanmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Merkezimizde diğer çalışmalarda yer almayan bir neden olarak anjiyografi, infeksiyonla birlikte 3. sırayı paylaşıyordu. Anjiyografi sonrasında görülen trombozların gerçek sıklığı bilinmemekle birlikte anjiyografi uygulanan 1 yaş altındaki hastalarda klinik bulgu vermeyen femoral arter tıkanmasının sık olduğu gösterilmiştir (%32).<sup>65</sup> Bir başka çalışmada anjiyografi yapılan hastaların %3,7-9,6'sında arteriyel tromboz geliştiği gösterilmiştir.<sup>66,67</sup> Tromboz nedenleri arasında ameliyatın ilk, anjiyografinin 3. sırayı almasının nedeni, yine hastanemizin DKH cerrahisi için referans merkezi olmasına bağlandı.

Daha önceki yayınlarda şişmanlık ve doğum kontrol hapı kullanımının tromboz gelişmesi için önemli bir etken olduğu saptanmasına karşın çalışmamızda şişmanlık ve doğum kontrol hapı kullanımına bağlı gelişen tromboz olgusu saptanmadı.

### **5.3. Trombozların yerleşim bölgeleri ve kalıtsal nedenler**

#### *5.3.1. Kalp trombozları*

Çocukluk çağındaki kalp trombozları ile ilgili bilgilerimiz kısıtlıdır. Ören ve arkadaşlarının<sup>184</sup> Türk Pediyatrik Hematoloji Derneği verileriyle yaptıkları çalışmada tüm hastalar içinde kalp trombozlarının oranı (%8,9) çalışmamızdaki değerden belirgin olarak düşüktü (%24,6). Çalışmamızda genel olarak tüm kalp trombozları (%65,8), ayrıca sağ ventrikül (%83,3) ve sol atriyum trombozları (%100) bir yaş üzerindeki hastalarda sıklıkla. Ülkemizden yapılan bir çalışmada benzer şekilde, çocukluk çağı kalp trombozu olan 13 hastanın tümünün bir yaşın üzerinde olduğu bildirilmiştir.<sup>192</sup> Yine ülkemizde yapılan, kalp hastalığı nedeniyle izlemde iken tromboz saptanan 9 ay-17 yaş arası 28 hastayı (21 DKH ve 7 KMP) inceleyen bir çalışmada, 12 hastada (%42,9) kalp içinde tromboz görülmüş ve bu hastaların sadece ikisinin bir yaşından küçük olduğu gözlenmiştir.<sup>193</sup> Çalışmamızda, DKH olan 53

hastanın 19'unda (%35,9) kalp içinde tromboz izlenmiştir. Bunların 15'i bir yaş üzerindedir. Bu durumun nedeninin merkezimizde kalp ameliyatlarının büyük bir kısmının bir yaşın üzerinde yapılmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda kalp içi trombozu olan hastaların tümünde literatürle uyumlu olarak altta yatan bir hastalık vardı ve bunların içinde en sık görülen hastalık DKH idi.<sup>191-193</sup> Yine çalışmamızda DKH, kalp trombozu için tek başına bir risk faktörüydü ve altta yatan istatistiksel olarak anlamlı nedenler enfeksiyon, SVK, anjiyografi ve ameliyatlardı (Tablo 3,4). Buna karşın, hastaların siyanotik veya asiyanotik olmasıyla kalp trombozu arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Çocukluk çağı kalp trombozunun az görülmesi nedeniyle siyanotik ve asiyanotik kalp hastalıklarının kalp içinde tromboza yatkınlık açısından fark yaratıp yaratmadığı tam olarak bilinmemektedir. Gürgey ve arkadaşlarının<sup>193</sup> yaptığı tek merkezli bir çalışmada DKH ve trombozu olan 21 hastanın 8'inde kalpte tromboz geliştiği, bunların 6'sının SDKH ve 2'sinin de SODKH olduğu bildirilmiştir. Ancak, bizim çalışmamızda bunun tersine kalp trombozu olan DKH içinde SODKH (9 hasta) ve SDKH (10 hasta) olanların sayısı hemen hemen eşitti. Çalışmalardaki hasta sayılarının azlığı, yine daha güvenilir sonuçlar için çokmerkezli ve daha fazla hastayı içeren yeni çalışmaları gerekli kılmaktadır.

Çalışmamızda, kalp içi trombozlarının yerleşimi incelendiğinde DKH olan hastalar, KMP olan hastalar ve kanser hastaları farklı özellikler göstermekteydi. Gürgey ve arkadaşlarının<sup>193</sup> yaptığı çalışmada dikkat çeken bir bulgu kalp trombozlarının gelişmesinde önemli bir etken olarak KMP'nin ön plana çıkmasıydı. Kardiyomiyopatisi olan 59 hastanın 5'inde (%8,5) kalp içinde tromboz izlenmiştir. Bu çalışmada DKH olanlarda kalp trombozunun daha çok sağ kalpte, KMP'si olanlarda gelişen kalp trombozlarının ise daha çok sol ventrikülde geliştiği bildirilmiştir. Tegeler ve arkadaşları<sup>194</sup>, çocukluk çağında dilate KMP olan hastaların %71'inde kalp trombozu geliştiğini bildirmiştir. Hastanemizde çalışmamız süresince izlenen 13 KMP hastasının 5'inde (%38,5) kalp trombozu geliştiği izlendi. Kardiyomiyopati olan hastalardaki tromboz oranımız, Gürgey'in<sup>193</sup> çalışmasına göre daha yüksek, Tegeler'in<sup>194</sup> çalışmasına göre daha düşüktü. Bizim çalışmamızdaki KMP olan hastaların sayısı diğer yazarlara göre belirgin az olduğundan sağlıklı bir yorumda bulunmamız zordur. Ancak yeterli sayıda hastayı içeren Gürgey<sup>193</sup> ve



Tegeler'in<sup>194</sup> çalışmaları arasında bariz fark olması, yine çok merkezli çok sayıda hasta içeren bir çalışmanın gerekliliğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızdaki literatüre uygun olarak DKH olan hastalarda kalp trombozları sağ kalpte [sağ ventrikül (8/12) ve sağ atriyumda (6/12)], KMP olan 5 hastada izlenen trombozların 3'ü sol ventriküldeydi.<sup>193,194</sup> Anjiyografi ile sağ ventrikül trombozu arasında anlamlı ilişki vardı. Kardiyomiyopati hastalarında sol ventrikül trombozlarının daha sık oluşunun nedeni, bu hastalarda özellikle sol ventrikül kasılma fonksiyonlarının bozulması<sup>195</sup>; kanser hastalarında sağ atriyum trombozlarının daha sık oluşunun nedeni SVK'in kalp içindeki lokalizasyonu; anjiyografi sonrasında görülen sağ ventrikül trombozlarının daha sık oluşunun nedeni ise hastanemizde DKH olan hastalarda öncelikle venöz kateterizasyon yolunun tercih edilmesine bağlı olabileceği düşünüldü. Bununla uygun olarak merkezimizde anjiyografinin risk faktörü olduğu 26 tromboz atağında hastaların 17'sinde venöz, 6'sında arteriyel, 3'ünde venöz+arteriyel kateterizasyon işlemi uygulandığı izlendi.

Çalışmamızda kalp trombozlarının gelişmesinde önemli bir risk faktörü SVK uygulanmasıydı. Literatürde SVK ile ilişkili trombozların incelendiği çalışmalarda kalp trombozlarının %3,5-18,3 arasında görüldüğü bildirilmiştir.<sup>4-10,149,196-205</sup> Çalışmamızda SVK ile ilişkili kalp trombozu oranı %52,1 olup literatürdeki değerlerden belirgin olarak yüksekti. Bunun SVK kullanımında ve heparinizasyonundaki hatalarımızdan kaynaklanmış olabileceği düşünülmele birlikte, kayıtlar incelendiğinde bu kateterlerin yeterli miktarda heparinize edildiği, uygun sürelerde değiştirildiği izlenmiştir.

Literatürde kalp trombozlu hasta sayısı az ve trombofilik mutasyonlar genellikle çalışılmamış olduğundan bu konudaki bilgilerimiz sınırlıdır. Çeşitli nedenlere bağlı kalp trombozu saptanan 13 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların 6'sında (%46,2) heterozigot FV Leiden mutasyonu saptanmıştır.<sup>192</sup> Faktör V Leiden mutasyonlarının klinik bulgularının incelendiği diğer bir çalışmada ise 63 tromboz hastası içinde sadece iki hastada kalp trombozu olduğu ve bunların içinde sadece birinde heterozigot FV Leiden mutasyonu olduğu bildirilmiştir.<sup>206</sup> Gürgey ve arkadaşlarının<sup>193</sup> yaptıkları bir çalışmada ise kalp trombozu nedeniyle izlemde olan 12 hastanın üçünde (%25) trombofilik mutasyon izlenmiş, bunların ikisinde heterozigot FV Leiden mutasyonu ve birinde PT 20210G-A mutasyonu saptanmıştır.

Çalışmamızdaki 30 hastadan 27'sinde trombofilik mutasyon araştırması yapılmış olup, toplam 15 hastada (%55,6) trombofilik mutasyon varlığı saptanmış, bu hastalardan 13'ünde bir, ikisinde ise birden fazla mutasyon saptanmıştır. Faktör V Leiden mutasyonu sıklığı %26, MTHFR 677C-T mutasyonu sıklığı %29,6, PT 20210G-A mutasyonu sıklığı %7,4 olarak saptandı. Türk toplumundaki sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalar ile karşılaştırdığımızda FV Leiden, MTHFR 677C-T ve PT 20210G-A mutasyonlarının kalp trombozu olan hastalarda sık görüldüğü saptandı.<sup>103,116,117,129</sup> Çalışmamızda yer alan 53 DKH'nın 48'inde trombofilik mutasyonlarla ilgili bilgi mevcuttu. Bu 48 hastanın %14'ünde FV Leiden mutasyonu izlenmişti. Buna göre çalışmamızdaki kalp trombozu olan hastaların FV Leiden mutasyonu sıklığı, trombozlu DKH hastalarının FV Leiden mutasyonu sıklığı karşılaştırıldığında, kalp trombozu olan hastalarda (%26), DKH olan hastalara (%14) göre FV Leiden mutasyonunun daha sık olduğu görüldü. Buna karşın kalp trombozu olan hastalar ve DKH olan hastaların MTHFR 677C-T ve PT 20210 G-A mutasyonlarının oranları arasında belirgin fark yoktu. Bu bulgu FV Leiden mutasyonu ile kalp trombozu arasında bir ilişkiye işaret etmektedir .

### 5.3.2. Periferik arter trombozları

Çocukluk döneminde arteriyel trombozlar, tüm çocukluk çağı trombozlarının yaklaşık %26'sını, yenidoğan dönemindeki trombozların ise %24'ünü oluşturur.<sup>64,186,207</sup> Yenidoğan ve kalp hastalığı olan çocuklar arteriyel tromboza daha yatkındır.<sup>186</sup> Çalışmamızda ise periferik arter trombozlarının büyük bir kısmının (%73,6) bir yaşın üzerinde geliştiği, sadece bir hastanın yenidoğan döneminde olduğu izlendi.

Çalışma grubumuzda periferik arter trombozlarının sıklıkla bir hastalığın varlığında geliştiği görüldü. Periferik arter trombozlarının yarısı DKH olan hastalarda saptanmasına karşın, DKH ile periferik arter trombozları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Periferik arter trombozlarına neden olabilecek diğer altta yatan hastalıklar ile de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı (Tablo 2).

Çocukluk çağındaki arteriyel trombozların büyük bir kısmı edinsel nedenlere ve çoğu arteriyel kateter girişimlerine bağlıdır.<sup>64</sup> Çalışmamızda periferik arter trombozları ile anjiyografi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmasa da hastalarımızda gözlenen periferik arter trombozlarının %23,8'inde anjiyografi işlemi uygulandığı görüldü. Anjiyografi sonrasında görülen trombozların gerçek sıklığı bilinmemekte olup %3,7-32 arasında bildirilmiştir.<sup>65-67</sup> Merkezimizde yapılan bir başka çalışmada anjiyografi yapılan 819 çocuk hastanın %12,6'sında arteriyel tromboz saptandığı bildirilmiştir.<sup>191</sup> Bizim çalışma grubumuz sadece Pediyatrik Hematoloji konsultasyonu istenen hastalardan oluştuğundan ve genellikle daha basit trombozlar ilgili bölümlerce çözüldüğünden, hastanemizdeki gerçek arteriyel tromboz sıklığını yansıtmayabilir. Ancak, çalışma grubumuzda periferik arter trombozu ile invazif girişim yapılan PST ve AK hastaları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Yapılan bir başka çalışmada, trombozun benzer şekilde, tedavi amaçlı girişimsel anjiyografi yapılan hastalarda daha sık gözleendiği bildirilmiştir.<sup>66</sup> Bunun nedeni olarak hastalarda mevcut olan polisitemi, uygulanan kateterlerin özelliği, kateterizasyon süresinin uzunluğu öne sürülmektedir.

Literatürde sadece periferik arter trombozları ve bununla ilgili kalıtsal trombofili faktörlerinin incelendiği bir çalışma bilgilerimize göre yoktur. Bununla ilgili bilgilerimiz venöz ve arteriyel trombozların birlikte değerlendirildiği çalışmalardan edinilmiştir (Tablo 12). Arter ve ven trombozlarının birlikte değerlendirildiği böyle çalışmalarda FV Leiden mutasyonu sıklığı %6,3-34,7 arasında değişmektedir. Nowak-Göttl ve arkadaşlarının<sup>152</sup> bir çalışmasında ise arteriyel trombozların %34'ünde FV Leiden mutasyonu olduğu bildirilmiştir. Bütün bu çalışmalarda MTHFR 677C-T mutasyonu ile ilgili yeterli veri bulunmamasına karşın, PT 20210G-A mutasyonu %4,2-6,3 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda periferik arter trombozu olan hastalarda FV Leiden mutasyonu %8, MTHFR 677C-T mutasyonu %24'tü. Bu değerler sağlıklı bireylerin değerleri ile uyumluydu.<sup>129</sup> Ancak PT 20210G-A mutasyonu sağlıklı bireylerden daha fazla (%8) idi.<sup>116,117</sup> Arteriyel trombozlarla trombofilik mutasyonların ilişkisinin yine çokmerkezli ve daha çok hastayı kapsayan bir grupta yapılmasının daha doğru sonuçlar elde etmemizi sağlayacağını düşünmekteyiz.

**Tablo 12. Kalıtsal nedenlerin literatürdeki çalışmalarla karşılaştırılması**<sup>114,115,118,129,149,150,152,154,184,190,208-210</sup>

|   | Çalışma grubu                | FV Leiden   |           |        | MTHFR677    |           |        | PT20210     |           |        |
|---|------------------------------|-------------|-----------|--------|-------------|-----------|--------|-------------|-----------|--------|
|   |                              | Heterozigot | Homozigot | Toplam | Heterozigot | Homozigot | Toplam | Heterozigot | Homozigot | Toplam |
| <b>Junker</b> <sup>114</sup><br>**                        | 0-18 yıl<br>n= 261           | 29,5        | 2,3       | 31,8   | -           | -         | -      | 4,2         | -         | -      |
| <b>Nowak-Göttl</b> <sup>115**</sup>                       | Yinelemeyen tromboz<br>n=237 | -           | -         | 30,0   | -           | -         | -      | -           | -         | 3,8    |
|   | Yineleyen tromboz<br>n=64    | -           | -         | 26,5   | -           | -         | -      | -           | -         | 3,1    |
|   | Toplam<br>n= 301             | -           | -         | 29,2   | -           | -         | -      | -           | -         | 3,7    |
| <b>Gürgey</b> <sup>118</sup><br>*1                        | 4 ay-18 yıl,<br>n=377        | -           | -         | -      | -           | -         | -      | -           | -         | 6,3    |
| <b>Akar</b> <sup>129**</sup>                              | Erişkin<br>n=52              | -           | -         | 28,8   | 38,5        | 13,5      | -      | -           | -         | -      |
| <b>Nowak-Göttl</b> <sup>149*</sup>                        | 1ay-18 yıl n= 318            | 6,3         | -         | 6,3    | -           | -         | -      | -           | -         | -      |
| <b>Nowak-Göttl</b> <sup>150**</sup>                       | 1 ay-18 yıl<br>n= 168        | -           | -         | 24,6   | -           | -         | -      | -           | -         | -      |
| <b>Nowak-Göttl</b> <sup>152*</sup>                        | Venöz<br>n=36                |             |           | 38,0   | -           | -         | -      | -           | -         | -      |
|   | Arteriyel<br>n=36            |             |           | 30,0   | -           | -         | -      | -           | -         | -      |
|   | Toplam                       |             |           | 34,7   |             |           |        |             |           |        |
| <b>Von Depka</b> <sup>154*</sup><br>*                     | 11-77 yıl n= 685             | 29          | 4         | 33     | 44,0        | 10,0      | 54     | 7           | -         | -      |
| <b>Oren</b> <sup>184*</sup>                               | 0-18 yıl<br>n= 271           | 21,4        | 5,6       | 27     | 0,6         | 0,6       | -      | 6,0         | 0,6       | -      |
| <b>Ehrenfort h</b> <sup>190*</sup>                        | 0-18 yıl<br>n= 285           | 24,2        | 3,5       | 27,7   | -           | -         | -      | -           | -         | -      |
| <b>Gürgey</b> <sup>208</sup><br>*                         | 1ay-10 yıl<br>n= 229         |             |           | 22,1   | -           | -         | -      | -           | -         | 3,1    |
|   | 11-18 yıl<br>n= 131          |             |           | 17,0   | -           | -         | -      | -           | -         | 4,8    |
|   | Toplam360                    |             |           | 18,8   | -           | -         | -      |             |           | 4,2    |
| <b>Schobess</b> <sup>209**</sup>                          | 0-18 yıl<br>n= 119           | -           | -         | 19,3   | -           | -         | -      | -           | -         | 8,4    |
| <b>Akar</b> <sup>210**</sup>                              | Erişkin<br>n=68              | -           | -         | 23,5   | 48,5        | 7,4       | 55,9-  | -           | -         | -      |
| <b>Sağlıklı Toplum</b> <sup>10</sup><br>3,104,116,117,129 |                              |             |           | 7,1†   | 28,8        |           | 38,8‡  |             |           | 2,2 Φ  |
| <b>Hastalarımız</b>                                       | 0-18 yıl<br>n122             | 12,2        | 0,8       | 13,0   | 34,1        | 3,3       | 37,4   | 4,1         | 0         | 4,1    |

\*venöz+arteriyel, \*\*venöz, † referans<sup>103,104</sup>, ‡ referans<sup>129</sup>, Φ referans<sup>116,117</sup>

### 5.3.3. Merkezi sinir sistemi trombozları

Serebral arter hastalıkları polisitemi, orak hücreli anemi, siyanozlu DKH, kollajen doku hastalıkları, diyabet, hiperhomosisteinemi, Lp(a) artışı gibi metabolik durumlar, travma veya yenidoğanlarda göbek arteri kateterizasyonu sonucunda gelişebilir. Serebral ven ve sinus trombozları ise yüz, ağız ve sinüslerde meydana gelen infeksiyonlar, DKH, polisitemi, dehidratasyon, lösemiler ve pıhtılaşmanın artmış olduğu durumlarda (PC ve PS eksikliği) beynin venöz akımının engellenmesi ile oluşabilir.

Çocuk yaş grubunda serebrovasküler hastalıklar 0,67/100.000 sıklıkla görülür.<sup>211</sup> Türk Pediyatrik Hematoloji Derneği verilerinin toparlandığı çalışmada MSS trombozu tüm trombozlu hastaların %32,5'inde gösterilmiştir.<sup>184</sup> Yine Türkiye'de yapılan bir çalışmada kateter ile ilişkili olmayan trombozların %34 kadarında MSS trombozu olduğu gösterilmiştir.<sup>212</sup> Çalışmamızdaki hastaların ise %26'sında MSS trombozu mevcuttu. Çalışmamızda DKH ile ilişkili olarak kalp, periferik arter ve periferik ven trombozu olan hastaların sayısındaki artışın, MSS trombozu olan hastaların oranındaki ufak miktardaki düşüklüğü açıklayabileceği düşünüldü.

Çocukluk çağı MSS trombozlarının çoğunlukla 1 yaş üzerinde geliştiği literatürde bildirilmiştir.<sup>213</sup> Çalışmamızda MSS trombozları (%64,5) ve serebral ven trombozlarının büyük kısmının (%66,7) 1 yaşından küçük hastalarda olduğu görüldü. Doğumsal kalp hastalığı olan hastalarımızın çoğunun 1 yaş altında oluşu ve DKH olan hastalarda serebral ven trombozlarının sık izlenmesinin<sup>214</sup> buna neden olduğunu düşünmekteyiz. Çalışma grubumuzda istatistiksel olarak DKH'nin MSS trombozları için önemli bir risk faktörü olduğunun ve bir yaş altındaki hastalarda DKH varlığının MSS trombozu riskini 5,4 kat artırdığının saptanması bu düşüncemizi destekleyen somut verilerdir.

Çeşitli çalışmalarda, 0–18 yaş arasında MSS trombozu olan hastalarda, DKH sıklığı %4-9 arasında değişmektedir (Tablo 13).<sup>211,215,216</sup> Bizim çalışmamızda MSS trombozu olan hastaların %46'sında DKH mevcuttu. Bunun nedeni çalışma grubumuzdaki DKH hastalarının sayıca çok oluşuydu. Literatürde DKH olan hastalarda MSS trombozlarının sıklığı ve bu hastaların özellikleri ile ilgili bilgi sınırlıdır. Ülkemizde DKH olan ve çeşitli yerlerinde tromboz saptanan 28 hastanın

sadece 7'sinde (%25) MSS trombozu geliştiği bildirilmiştir.<sup>193</sup> Çalışmamızda benzer şekilde DKH ve tromboz olan 53 hastadan 12'sinde (%22,7) MSS trombozu saptanmıştır.

**Tablo 13. Merkezi sinir sistemi trombozu nedenlerinin diğer yayınlarla karşılaştırılması**<sup>211,215,216</sup>

|   |                     | Olgularımız   | DeVeber <sup>211*</sup>   | Heller <sup>215</sup>  | Sebire <sup>216</sup>  |
|---|---------------------|---|---|--|--|
|   | <b>Yaş</b>          | 0-18 yıl  | 1 ay-18 yıl   | 0-18 yıl   | 3 hafta-13 yıl   |
| <b>Altta yatan hastalıklar ve risk faktörleri</b> | <b>Hasta sayısı</b> | 28  | 91  | 205/973<br>n=149   | 42   |
|   | <b>1.</b>           | DKH<br>(n=12,%42,9)<br>Ameliyat<br>(n=12,%42,9)               | Kollajen doku hastalığı<br>(n=21,%23)                             | Kendiliğinden tromboz<br>(n=44,%29,5)<br>İnfeksiyon<br>(n=44,%29,5)<br>Lp(a)↑ (n=44/106) | Tetikleyici neden (%100)<br>Mastoidit ve diğer infeksiyonlar<br>(n=30,%71) |
|   | <b>2.</b>           | SVK<br>(n=10,%35,7)   | Dehidratasyon<br>(n=19,%21)<br>Hematolojik bozukluk<br>(n=18,%20) | Kanser tedavisi (steroid, L-asparaginaz)<br>(n=27,%18,1)                                 | Altta yatan kronik hastalık<br>(n=17,%42)                                  |
|   | <b>3</b>            | İnfeksiyon<br>(n=8,%28,6)<br>Nedeni bilinmeyen<br>(n=8,%28,6) | Kanser<br>(n=12,%13)<br>DKH (n=8,%9)                              | Travma<br>(n=10,%6,7)  | Diyare ve dehidratasyon<br>(n=14,%33)                                      |

\* Bu çalışmanın YD dışındaki hasta verileri kullanılmıştır.

Literatürde MSS trombozlarının %45-70'inde edinsel bir neden bildirilmiştir (Tablo 13). Çalışmamızda da MSS trombozlarının edinsel nedenlerin varlığı durumlarında sık olduğu gösterilmiştir. Bu edinsel nedenlerden ameliyat ve bu ameliyatlar içinde de kalp ameliyatlarının MSS trombozu için risk faktörü olduğu görüldü. Doğumsal kalp hastalığı ameliyatlarında ameliyat öncesi hipoksi, asidoz; ameliyat sırasında kardiyopulmoner baypas; ameliyat sonrasında da düşük kalp atım volumü, arteriyel oksijen basıncında azalma ve serebral kan akımındaki değişikliklerin MSS trombozlarına yatkınlığa neden olduğu bilinmektedir.<sup>217,218</sup> Hastalarımızda da bu faktörlerin tümü geçerliydi. Doğumsal kalp hastalığı ameliyatı olan 523 hastada nörolojik sorunların özellikle aort ark anomalisi nedeniyle ameliyat olan hastalarda görüldüğü bildirilmiştir.<sup>219</sup> Bizim çalışmamızda ise MSS

trombozlarının gelişmesinde VSD kapatma ve beyin ameliyatının önemli bir risk faktörü olduğu görüldü. Beyin ameliyatı sırasında damar hasarına bağlı olarak tromboz gelişebilmesine karşın,<sup>213</sup> VSD ameliyatındaki farklılığın nedeni tam olarak açıklanamadı.

Çalışmamızda MSS trombozlarının gelişmesinde diğer bir risk faktörü SVK uygulamalarıydı. 0-18 yaş arasında MSS trombozu hastalarının incelendiği iki çalışmada SVK risk faktörü olarak bildirilmemiş,<sup>215,220</sup> bir başka çalışmada ise MSS trombozu olan hastalarda SVK sıklığı %5 olarak bildirilmiştir.<sup>211</sup> Santral venöz kateterlerin incelendiği 0-18 yaş arasındaki 76 hastada (toplam 93 SVK uygulaması) yapılan bir çalışmada SVK'e bağlı MSS trombozu görülmediği bildirilmiştir.<sup>6</sup> Çalışmamızda ise MSS hastalarının %35,7'sinde SVK varlığı gösterilmiştir. Hastanemizde SVK kullanımı sıklığının yüksek oluşunun, bu yüksek oranı açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda MSS trombozları ile polisitemi ve mikrositoz arasında anlamlı ilişki saptanmadığı gibi, SDKH ve SODKH olan hastaların MSS trombozlarına eğilimi açısından da bir fark saptanmamıştır. Sonuç olarak çalışma grubumuzdaki DKH olan hastalarda MSS trombozu geliştirmesinde ameliyat, SVK, anjiyografi ve infeksiyonların önemli altta yatan nedenler olduğu görüldü.

Merkezi sinir sistemi trombozu olan hastalarda trombofilik mutasyonlardan bir veya birden fazlasının tromboza yatkınlığa neden olduğu gösterilmiştir (Tablo 14). Bu çalışmaların tümünde artmış Lp(a) düzeyleri, AT eksikliği, PC eksikliği, PS eksikliği ve MTHFR 677C-T, FV Leiden ile PT 20210G-A mutasyonlarının tek veya birden fazla olduğu durumlarda tromboz oluşmasına neden oldukları gösterilmiştir. Literatürde MSS trombozlarında FV Leiden mutasyonu %0-23,5, MTHFR 677C-T mutasyonu %23,6-28 ve PT 20210G-A mutasyonu ise %0-6 arasında bildirilmiştir (Tablo 14). Çalışmamızdaki FV Leiden (%12,5) mutasyonu ve PT 20210G-A mutasyonlarının oranları literatür ile uyumlu olmasına karşın MTHFR 677C-T mutasyonu (%45,8) literatürdeki oranlardan daha yüksekti.

**Tablo 14. Merkezi sinir sistemi trombozu hastalarımızda bulunan kalıtsal nedenlerin literatürle karşılaştırılması**<sup>153,215,216,220,223</sup>

|                     | Hastalarımız | Nowak-Göttl <sup>153</sup> | Heller <sup>215</sup> | Sebire <sup>216</sup> | Strater <sup>220</sup> | Vielhaber <sup>221</sup> | Heller <sup>222</sup> | Strater <sup>223</sup> |
|---------------------|--------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|
| <b>Yaş</b>          | 0-18 yıl     | 6 ay-16 yıl                | 0-18 yıl              | 3 hafta-13 yıl        | 6 ay-18 yıl            | 0-18 yıl                 | 0-17 yıl              | 0-18 yıl               |
| <b>Hasta sayısı</b> | 28           | 148                        | 205/973               | 42                    | 301                    | 32                       | 26                    | 38                     |
| <b>FV Leiden</b>    | 3<br>12,5    | 20,2                       | 22/149<br>14,8        | 0                     | 14,3                   | 5/32                     | 15,4                  | 13,1                   |
| <b>MTHFR 677</b>    | 11<br>45,8   | 23,6                       | -                     | 4/14<br>28            | -                      | -                        | -                     | -                      |
| <b>PT 20210G-A</b>  | 0            | 6,0                        | 4/149<br>4,7          | 0/15                  | 4,0                    | -                        | -                     | -                      |

#### 5.3.4. Karındaki büyük venlerin trombozları

Çocukluk çağında karın içi büyük venlerde oluşan trombozlar ile bilgilerimiz kısıtlıdır. Çok merkezli bir çalışmada yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde karın içi ven trombozu sıklığının 2,9/100.000 canlı doğumda (böbrek ven trombozu 1,3/100.000; portal ven trombozu 1,1/100.000; hepatik ven trombozu 0,5/100.000) görüldüğü bildirilmiştir.<sup>224</sup> Bu çalışmada karın ven trombozu olan hastaların sıklıkla bir yaşın altında olduğu ve zamanında doğan çocuklarda yenidoğan döneminde görülen böbrek ven trombozu ile portal ven trombozunun sıklıkla yaşamın ilk 4 haftasında görüldüğü bildirilmiştir. Çocukluk çağı vena kava inferior trombozlarının incelendiği bir çalışmada da hastaların büyük bir kısmının (19/27 hasta) bir yaşından küçük olduğu bildirilmiştir.<sup>225</sup> Çocukluk çağı portal ven trombozlarının incelendiği bir çalışmada ise (14 hasta) hastaların tümü bir yaşın üzerindedir.<sup>226</sup> Çalışma grubumuzda karın venlerinde tromboz olan hastaların büyük kısmı bir yaşın üzerindedir (%88,5). Geçmiş çalışmalarla karşılaştırdığımızda karın venlerinde tromboz saptadığımız hastalarımızın büyük bir kısmının bir yaşından büyük hastalarda olması, çalışma grubumuzu oluşturan hastalarda bir yaşından önce görülme sıklığı yüksek olan böbrek ven trombozu sıklığının az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Karın ven trombozları çeşitli hastalıkların varlığında görülebilmektedir (Tablo 15).<sup>224-226</sup> Bu nedenler; asfiksi, infeksiyon, göbek infeksiyonu, göbek



kateteridir. Buna karşın hastaların yaklaşık %50-65'sinde altta yatan bir hastalık olmadan da gelişebilmektedir. Çalışma grubumuzda literatürde bildirilenlerden farklı olarak karın venleri trombozu olan hastaların %38,5'ini DKH olan hastalar oluşturmaktaydı. Bu durumun bu hastalara uygulanan çeşitli invazif girişimlere bağlı olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda DKH olan hastalarda karın venlerinde tromboz görülebilmesine karşın, DKH'nın karın venlerinde ve hepatik venlerde tromboz oluşmasında risk faktörü olmadığı gözlemlendi (Tablo 2). Ayrıca, çalışmamızda literatür ile uyumlu olacak şekilde kendiliğinden gelişen karın ven trombozları, karın ven trombozu olan 26 hastanın 9'unda (%34,6) mevcuttu ve bunların 7'si hepatik ven trombozuydu.

**Tablo 15. Karın veni trombozu saptanan hastalarımızda edinsel risk faktörlerinin literatürle karşılaştırılması<sup>224-226</sup>**

|                     | Hastalarımız                                  | Heller <sup>224</sup>                       | Münchow <sup>225</sup>      | Pinto <sup>226</sup>                        |
|---------------------|---|---|-----------------------------|---|
| <b>Yaş</b>          | 0-18 yıl                                      | 0-1 yıl                                     | YD-18 yıl                   | 21 ay-17 yıl                                |
| <b>Hasta sayısı</b> | 26  | 65  | 27                          | 14  |
| <b>Tromboz yeri</b> | (BVT+PVT+HVT +VKİ)                            | (BVT+PVT+HVT)                               | (VKİ)                       | (PVT)                                       |
| <b>1.</b>           | DKH (n=10)                                    | Kendiliğinden tromboz (n=17)                | Kendiliğinden tromboz (n=8) | Kendiliğinden tromboz (n=6)                 |
| <b>2.</b>           | Ameliyat (n=9)<br>Kendiliğinden tromboz (n=9) | Göbek infeksiyonu (n=9)<br>İnfeksiyon (n=6) | Asfiksi (n=3)               | Göbek kateteri (n=6)                        |
| <b>3.</b>           | SVK (n=6)                                     | Asfiksi (n=4)                               |                             | İnfeksiyon (n=1)<br>Göbek infeksiyonu (n=1) |

Çocukluk çağında karın içi büyük venlerde oluşan trombozlarda kalıtsal nedenler ile ilgili bilgilerimiz yine sınırlıdır. Literatürde bildirilen çalışmalarda, çalışmamızdan farklı olarak tüm karın büyük venleri değil de sıklıkla tek bir karın veninde gelişen trombozlar incelenmiştir (Tablo 16).<sup>224-228</sup> Sadece bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde portal ven, böbrek veni ve hepatik ven incelenmiş, ancak bu çalışmada da vena kava inferior trombozu olanlar çalışmaya alınmamıştır.<sup>224</sup> Çok merkezli yapılan bu çalışmada FV Leiden mutasyonu sıklığı (%21,2) çalışmamızdakinden (%10) yüksek, buna karşın MTHFR 677C-T mutasyonu sıklığı (%6,2) çalışmamızdakinden (%50) düşük olarak bulunmuştur. Bu farkın, çalışma

grubumuzda sadece 1 böbrek veni trombozu olması, çokmerkezli çalışmadaki olguların büyük kısmını oluşturan böbrek veni trombozu olgularında FV Leiden mutasyonunun sık (%45,2), buna karşın MTHFR 677C-T' mutasyonunun (%6,2) az görülmesine bağlı olabileceği düşünüldü.

Çocukluk çağı portal ven trombozlarının incelendiği çalışmalar ile çalışmamızdaki portal ven trombozları kıyaslandığında FV Leiden, MTHFR 677C-T ve PT 20210G-A mutasyonlarının oranları açısından bir fark olmadığı izlendi (Tablo 16).<sup>224-228</sup> Buna karşın çalışmamızda hepatik ven trombozunda FV Leiden sıklığı (%10) literatürde bildirilenden (%20-25,6) daha az olmasına karşın; MTHFR 677C-T mutasyonu çalışmamızda (%90), literatürde bildirilenden (%10) belirgin olarak daha yüksekti. Çalışmamızdaki vena kava inferior trombozlarında FV Leiden, MTHFR 677 C-T ve PT 20210G-A mutasyonları literatür ile uyumluydu.

Sonuç olarak karın venlerinde trombozu olan vakalarımızda MTHFR 677C-T mutasyonunun sık olduğu saptandı.

**Tablo 16. Karın içi ven trombozu hastalarımızda kalıtsal nedenlerin literatürle karşılaştırılması**<sup>224-228</sup>

|             |                 | Hastalarımız        | Heller <sup>224</sup> | Münchow <sup>225</sup>      | Pinto <sup>226</sup> | Janssen <sup>227</sup> | Uttenreuth er-Fischer <sup>228</sup> |
|-------------|-----------------|---------------------|-----------------------|-----------------------------|----------------------|------------------------|--------------------------------------|
|             | Yaş             | 0-18 yıl            | 0-1 yıl               | A= YD-6 ay,<br>B= 12-18 yıl | 21ay-17 yıl          |                        |                                      |
|             | Hasta sayısı    | 26                  | 65                    | 27                          | 14                   |                        | 23                                   |
|             | Tromboz yerleri | BVT+PVT<br>+HVT+VKİ | BVT+PVT<br>+HVT       | VKİ                         | PVT                  | HVT<br>+PVT            | PVT                                  |
| FV LEİDEN   | Heterozigot     | BVT= 0              | BVT= 29,0             | -                           | -                    | -                      | 8,7                                  |
|             |                 | PVT= 11,1           | PVT= 16,6             |                             |                      |                        |                                      |
|             |                 | HVT= 10,0           | HVT= 0                |                             |                      |                        |                                      |
|             |                 | VKİ= 0              | -                     |                             |                      |                        |                                      |
|             |                 | Toplam= 8,3         | -                     |                             |                      |                        |                                      |
|             | Homozigot       | BVT= 0              | BVT= 0                | -                           | -                    | -                      | -                                    |
|             |                 | PVT= 0              | PVT= 0                |                             |                      |                        |                                      |
|             |                 | HVT= 0              | HVT= 10               |                             |                      |                        |                                      |
|             |                 | VKİ= 0              |                       |                             |                      |                        |                                      |
|             |                 | Toplam= 0           |                       |                             |                      |                        |                                      |
|             | Toplam          | BVT= 0              | BVT= 45,2             | A= 26,3<br>B= 12,5          | 0                    | PVT=7,6<br>HVT=25,6    | 8,7                                  |
|             |                 | PVT= 11,1           | PVT= 29,2             |                             |                      |                        |                                      |
| HVT= 10,0   |                 | HVT= 20,0           |                       |                             |                      |                        |                                      |
| VKİ= 0      |                 | -                   |                       |                             |                      |                        |                                      |
| Toplam= 8,3 |                 | Toplam= 21,2        |                       |                             |                      |                        |                                      |
| MTHFR 677   | Heterozigot     | BVT= 0              | -                     | -                           | -                    | -                      | -                                    |
|             |                 | PVT= 11,1           |                       |                             |                      |                        |                                      |
|             |                 | HVT= 80,0           |                       |                             |                      |                        |                                      |
|             |                 | VKİ= 60,0           |                       |                             |                      |                        |                                      |
|             |                 | Toplam= 41,7        |                       |                             |                      |                        |                                      |
|             | Homozigot       | BVT= 0              | BVT= 6,5              | A= 15,7<br>B= 0             | -                    | -                      | -                                    |
|             |                 | PVT= 0              | PVT= 4,1              |                             |                      |                        |                                      |
|             |                 | HVT= 10,0           | HVT= 10,0             |                             |                      |                        |                                      |
|             |                 | VKİ= 6,7            | -                     |                             |                      |                        |                                      |
|             |                 | Toplam= 4,2         | Toplam= 6,2           |                             |                      |                        |                                      |
|             | Toplam          | BVT=0               | BVT=6,5               | -                           | 21,0                 | -                      | -                                    |
|             |                 | PVT=11,1            | PVT=4,1               |                             |                      |                        |                                      |
| HVT=90      |                 | HVT=10,0            |                       |                             |                      |                        |                                      |
| VKİ=66,7    |                 | -                   |                       |                             |                      |                        |                                      |
| Toplam=45,9 |                 | Toplam=6,2          |                       |                             |                      |                        |                                      |
| PT 20210    | BVT= 0          | BVT= 0              | A= 0<br>B= 37,5       | 7,0                         | -                    | -                      |                                      |
|             | PVT= 11,1       | PVT= 0              |                       |                             |                      |                        |                                      |
|             | HVT= 0          | HVT= 0              |                       |                             |                      |                        |                                      |
|             | VKİ= 0          | -                   |                       |                             |                      |                        |                                      |
|             | Toplam= 4,2     | 0                   |                       |                             |                      |                        |                                      |

### 5.3.5. Periferik ven trombozları

Çocuklardaki venöz trombozların büyük bir kısmı altta yatan bir hastalık zemininde gelişmektedir. Bunlar arasında DKH, kanser ve travma en sık nedenlerdendir. Çalışma grubumuzda görülen periferik ven trombozlarının yarısına yakını DKH zemininde gelişmişti (Tablo 1). Doğumsal kalp hastalığı olan hastaların tromboz yatkın olmalarının yanısıra diğer girişimsel işlemlerin de bu hastalarda sık uygulanması bu hastalarda görülen periferik ven trombozunun sıklığını da açıklamaktadır.

Periferik ven trombozları altta yatan bir hastalık zemininde gelişebileceği gibi edinsel nedenlerin de tromboza katkısı vardır. Geçmiş yayınlarda çocukluk döneminde SVK'e bağlı trombozların sıklığı %32 ile %37 arasında bildirilmiştir.<sup>4-10,181-183,189,190</sup> Çalışma grubumuzda benzer şekilde SVK uygulama oranı %38,8 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda venöz tromboz olan hastalardaki FV Leiden mutasyonu (%12,5) literatürde bildirilenden (%19,3-33) düşük olmasına karşın sağlıklı toplumda bildirilenden yüksekti (Tablo 12).<sup>114,115,129,150,154,209,210</sup> Çalışmamızda MTHFR 677C-T mutasyonu (%75) literatürde bildirilen değerden (%0,6-54) belirgin olarak yüksek, PT 20210G-A mutasyonu sıklığı ise literatürle uyumluydu.

## 5.4. Tedavi

Tromboz tedavisinde amaç; etkilenen organın beslenmesinin sağlanması, trombüsün büyümesinin ve yayılmasının önlenmesidir. Bu nedenle antikoagülan tedavilerin yanısıra seçilmiş olgularda trombüsün eritilmesi amacıyla da trombolitik tedavilerin de yeri vardır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar; tPA, streptokinaz ve ürokinazdır. Tromboz görülme sıklığının çok yüksek olduğu merkezimizde hastaların 43'üne trombolitik tedavi (%33,6) uygulanmıştır. Bunların yarısında tPA, kalan yarısında da streptokinaz kullanılmıştır. Merkezimizde yukarıda da belirttiğimiz gibi bazı arteriyel trombozlar, ilgili bölümler tarafından genellikle streptokinaz ile tedavi edilebilmektedir. Bu nedenle merkezimizdeki periferik arter trombozu sayısının ve bu hastalara uygulanan toplam trombolitik tedavi sayısının bu rakamın üzerinde olduğunu düşünmekteyiz. Buna rağmen, trombolitik tedavi uygulama sayımız Türk

Pediyatrik Hematoloji Derneği verilerinin (271 hasta içinde 14 hasta=%5) yaklaşık 3 katıdır.

Trombolitik tedaviler MSS trombozları dışındaki tüm tromboz gruplarında olguların özelliklerine göre uygulanmıştır. Merkezi sinir sistemi trombozlarında kullanılabilirliği tartışmalı olan trombolitik tedavinin merkezimizde hiçbir hastaya uygulanmadığı görüldü. Ancak literatürde çeşitli yayınlarda MSS'inin arteriyel trombozlarında seçilmiş olgularda sistemik veya doğrudan damar içi olarak kullanılabilirdiği görülmektedir.<sup>229,230</sup>

Trombolitik tedavi alan hastalarda kalp trombozlarının %81,3, periferik arter trombozlarının %82,6'sı, karın ven trombozlarının %72'si, periferik ven trombozlarının %75'i kısmen veya tamamen düzelme gösterdi. Trombolitik tedavi sık uygulanmasına karşın, trombolitik tedavi alan hastaların sadece dördünde (%9) ciddi kanama saptandı. Bu hastalardan birinde, nedeni bilinmeyen siroz tanısı ve sağ atriyum trombozu tanısı ile izlenen bir hastaydı. Akciğer kanaması, girişim yerlerinden kanama izlendi. Bu hastanın kanaması ilk 12 saatte rekombinan FVIIa, taze donmuş plazma ile durdurulmasına karşın 4. günde hastalığından dolayı kaybedildi.

### 5.5. Tromboz komplikasyonları

Çocukluk yaş grubunda akciğer embolisi sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Otopsi çalışmalarındaki sıklığı %0,05-4,2'dir.<sup>4,9,118,231-233</sup> Çalışmamızda 8 sağ ventrikül ve 2 sağ atriyum trombozu ile birlikte olmak üzere toplam 10 hastada (%8,2) pulmoner arterde tromboz vardı. Bunların yarısında pulmoner emboli klinik bulguları vardı. Herhangi bir nedenle hastaneye yatan hastalardaki pulmoner emboli sıklığımız (3,6/10.000), literatürde bildirilenden (0,7/10.000) daha yüksekti.<sup>181</sup> Bu da çalışmamızın büyük kısmını DKH olan hastaların oluşturması ve girişimsel işlemlerin sıklığından kaynaklanmaktaydı.

Dokuz yıllık izlem süresince 122 hastanın 3'ünde (%2,5) trombozun yinelediği ve bu değer literatürle uyumlu olduğu (%3,1-7) saptandı.<sup>212,234</sup>

Çocukluk çağı tromboz olaylarının sıklığının düşük olması nedeniyle tromboza bağlı ölüm sıklığı belli değildir. Çalışmamızda tüm ölüm sıklığı %16,4, tromboza bağlı ölüm sıklığı ise %1,7 literatürle uyumluydu. Ülkemizde yapılan bir

çalışmada tüm ölüm sıklığı %20, tromboza bağlı ölüm sıklığı ise %4,2 olarak bulunmuştur.<sup>212</sup> van Ommen ve arkadaşlarının<sup>234</sup> Kanada'da yaptıkları çalışmada ise bu değerler sırasıyla %20 ve %1 olarak bildirilmiştir.

## 6. SONUÇLAR

- 1- 1997-2006 tarihleri arasında herhangi bir nedenle hastanemize yatan 0-18 yaş arasında 122 hastada, toplam 183 anatomik bölgede tromboz saptandı (88/10.000) Bunlardan 84 hastada tek bölgede, 38 hastada birden fazla bölgede tromboz vardı. Hastaların ortalama yaşları 4,9 yıldır ve yaklaşık yarısı 0-2 yaş grubundaydı. Hastanemizde çalışma süresince herhangi bir nedenle yatan hastaların tümüyle, bunlardan tromboz geliştirenler arasında yaş, yaş dağılımı ve cinsiyet yönünden istatistiksel bir fark yoktu.
- 2- Doğumsal kalp hastalığı nedeniyle izlemde olan hastalarda oluşan trombozlar, çalışma grubumuzun yaklaşık yarısını, nedeni bilinmeyen ve trombozla ilişkili semptomlar nedeniyle başvuran hastalar ise ikinci büyük kısmını oluşturmaktaydı. Doğumsal kalp hastalığı olan tromboz hastalarının hemen hepsinde ameliyat, SVK, infeksiyon veya anjiyografi gibi bir edinsel risk faktörü vardı. Hastanemizde çalışma süresince DKH nedeniyle yatan hastaların tümüyle, bunlardan tromboz geliştirenler arasında yaş, yaş dağılımı ve cinsiyet yönünden istatistiksel bir fark yoktu.
- 3- Merkezi sinir sistemi ve serebral ven trombozları bir yaş altındaki hastalarda daha sıklıkla saptandı. Bu hastaların yaklaşık 2/3'ünde enfarkt vardı. Enfarkt 1 yaşından küçük ve DKH olan hastalarda sıklıkla saptandı. Edinsel risk faktörleri yaklaşık 2/3 hastada mevcuttu. Doğumsal kalp hastalığı, ameliyatlar ve SVK MSS trombozu için tek başına bir risk faktörüydü.
- 4- Kalp trombozları bir yaş üstündeki hastalarda daha sıklıkla saptandı. Hastaların tümünde altta yatan bir hastalık vardı. Doğumsal kalp hastalığı ve kardiyomyopati kalp trombozu için tek başına bir risk faktörüydü.
- 5- Karın veni trombozları bir yaşın üzerindeki hastalarda sıklıkla saptandı. Karın venlerinde tromboz olanların yarısında edinsel risk faktörleri olmasına karşın edinsel nedenler ile karın venlerinde tromboz arasında anlamlı bir ilişki yoktu.
- 6- Periferik arter trombozu olan hastaların yaklaşık 2/3'ü bir yaşın üzerindedir. Hastaların hemen yarısında DKH olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Genellikle altta yatan bir hastalık varlığı durumunda geliştiği saptandı. Periferik arter trombozu ile PST ve AK olan hastalar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi.

7- Periferik ven trombozu olan hastaların yaklaşık yarısı bir yaşın üzerindeydi. Hastaların yaklaşık yarısında DKH olmasına karşın, istatistiksel olarak ilişki saptanmadı. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde edinsel risk faktörü vardı. Bu nedenlerden özellikle BT şant ameliyatı ile anlamlı ilişki saptandı.

8- Hastaların çoğuna tek bir görüntüleme yöntemi ile tromboz tanısı konulmasına karşın, yaklaşık 1/3'üne birden fazla görüntüleme yönteminin uygulandı.

9- Tromboz anatomik bölgeleriyle trombofilik mutasyon ilişkisi araştırıldığında MTHFR 677C-T mutasyonu ile DKH olanlarda görülen trombozlar, ve periferik ven, hepatic ven ve vena kava inferior trombozları arasında anlamlı ilişki saptandı.

10- Hastaların %13,1'inde tromboz gelişmeden önce antikoagulan veya antitrombotik tedavilerden en az birini alırken tromboz gelişti. Merkezi sinir sistemi trombozlarının büyük kısmının tedavi verilmeden izlendiği, kalp trombozlarının büyük kısmının trombolitik tedavi veya embolektomi yoluyla tedavi edildiği saptandı. Merkezi sinir sisteminde trombozu olanların %72'sinin klinik olarak, kalpte trombozu olanların %82,5'inin, karın venlerinde trombozu olanların %76'sının, periferik arterde trombozu olanların %81'inin ve periferik venede trombozu olanların %77,7'sinin görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen kısmi veya tam düzeldiği saptandı. Hastaların 14'ünde kanama komplikasyonu saptanmasına karşın, hayatı tehdit eden kanama hastaların 4'ünde saptandı. Hastaların %8,2'inde pulmoner arterde tromboz vardı. Herhangi bir nedenle hastaneye yatan hastalardaki pulmoner emboli sıklığımız (3,6/10.000) idi. Dokuz yıllık izlem süresince 122 hastanın 3'ünde (%2,5) trombozun yinelediği saptandı. Tüm ölüm sıklığı %16,4, tromboza bağlı ölüm sıklığı ise %1,7 idi.



## 7. KAYNAKLAR

1. Monagle P, Andrew M. Acquired disorders of hemostasis. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Pennsylvania: Saunders; 2003. p. 1631-1667.
2. Segel GB, Charles WF. Anticoagulant proteins in childhood venous and arterial thrombosis: A review. *Blood Cells, Molecules, and Disease* 2000; 26: 540-560.
3. Clark DJ. Venous thromboembolism in paediatric practice. *Ped Anaesth* 1999; 9: 475-484.
4. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: Analysis of the Canadian registry of venous thromboembolic complications. *J Pediatr* 1998; 133: 770-776.
5. Male C, Chait P, Andrew M, Hanna K, Julian J, Mitchell L; PARKAA Investigators. Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. *Blood*. 2003; 101: 4273-4278.
6. Beck C, Dubois J, Grignon A, Lacroix J, David M. Incidence and risk factors of catheter related deep vein thrombosis in a pediatric intensive care unit: a prospective study. *J Pediatr* 1998; 133: 237-241.
7. Mehta S, Connors AF Jr, Danish EH, Grisoni E. Incidence of thrombosis during central venous catheterization of newborns: a prospective study. *J Pediatr Surg*. 1992; 27: 18-22.
8. Hentschel R, Wiescholek U, von Lengerke J, Harms E, Jorch G. Coagulation-associated complications of indwelling arterial and central venous catheters during heparin prophylaxis--a prospective study. *Eur J Pediatr*. 1999; 158 Suppl 3: S126-S129.
9. Derish MT, Smith DW, Frankel LR. Venous catheter thrombus formation and pulmonary embolism in children. *Pediatr Pulmonol*. 1995; 20: 349-354.
10. Andrew M, Marzinotto V, Pencharz P, et al. A cross-sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. *J Pediatr* 1995; 126: 358-363.

11. Cicala C, Cirino G. Linkage between inflammation and coagulation: an update on the molecular basis of the crosstalk. *Life Sci* 1998; 62: 1817-1824.
12. Joseph L, Fink LM, Hauer Jensen M. Cytokines in coagulation and thrombosis: a preclinical and clinical review. *Blood Coagul and Fibrinol* 2002; 13:105-116.
13. Mantovani A, Sozzani S, Vecchi A, Introna M, Allavena P. Cytokine activation of endothelial cells: new molecules for an old paradigm. *Thromb Haemost* 1997; 78: 406-414.
14. Cirino G, Napoli C, Bucci M, Cicala C. Inflammation-coagulation network: are serine protease receptors the knot? *Trends Pharmacol Sci.* 2000; 21: 170-172.
15. Esmon CT. Inflammation and coagulation. *Hematology* 2005; 10 Supp 1: 40.
16. Esmon CT. Coagulation inhibitors in inflammation. *Inflammation and haemostasis. Irish Area Section Meeting. Biochemical Society* 2005; 401-405.
17. Esmon CT. Interactions between the innate immune and blood coagulation systems. *Trends in Immunology* 2004; 25: 536-541.
18. Esmon CT. The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thromb Res* 2004; 114:321-327.
19. Esmon CT. Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1343-1348.
20. Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Hematologica* 2000; 85: 967-972.
21. Pober JS, Bevilacqua MP, Mendrick DL, Lapierre LA, Fiers W, Gimbrone MA. Two distinct monokines, interleukin-1 and tumor necrosis factor, each independently induce biosynthesis and transient expression of the same antigen on the surface of cultured human vascular endothelial cells. *Journal of Immunology* 1986; 136: 1680-1687.
22. Nawroth PP, Stern DM. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *Journal of Experimental Medicine* 1986; 163: 740-745.
23. Yan SF, Mackman N, Kiesel W, Stern DM, Pinsky DJ. Hypoxia/Hypoxemia-Induced activation of the procoagulant pathways and the pathogenesis of ischemia-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2029-2035.
24. Healy AM, Hancock WW, Christie PD, Rayburn HB, Rosenberg RD. Intravascular coagulation activation in a murine model of thrombomodulin

- deficiency: Effects of lesion size, age, and hypoxia on fibrin deposition. *Blood* 1998; 92: 4188–4197.
25. Lawson CA, Yan S-D, Yan S-F, Liao H, Chen G, Sobel J, Kisiel W, Stern DM, Pinsky DJ. Monocytes and tissue factor promote thrombosis in a urine model of oxygen deprivation. *J Clin Invest* 1997; 99: 1729–1738.
26. Pinsky DJ, Naka Y, Liao H, Oz MC, Wagner DD, Mayadas TN, Johnson RC, Hynes RO, Heath M, Lawson CA, Stern DM. Hypoxia-induced exocytosis of endothelial cell Weibel-Palade bodies. A mechanism for rapid neutrophil recruitment after cardiac preservation. *J Clin Invest* 1996; 97: 493–500.
27. Shreeniwas R, Koga S, Karakurum M, Pinsky D, Kaiser E, Brett J, Wolitzky BA, Norton C, Plocinski J, Benjamin W, Burns DK, Goldstein A, Stern D. Hypoxia-mediated induction of endothelial cell interleukin-1 $\alpha$ . An autocrine mechanism promoting expression of leukocyte adhesion molecules on the vessel surface. *J Clin Invest* 1992; 90: 2333–2339.
28. Yan S-F, Zou YS, Gao Y, Zhai C, Mackman N, Lee SL, Milbrandt J, Pinsky D, Kisiel W, Stern D. Tissue factor transcription driven by Egr-1 is a critical mechanism of murine pulmonary fibrin deposition in hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 8298–8303.
29. Ogawa S, Shreeniwas R, Brett J, Clauss M, Furie M, Stern DM. The effect of hypoxia on capillary endothelial cell function: modulation of barrier and coagulant function. *Br J Haematol* 1990; 75: 517–524.
30. Pinsky DJ, Liao H, Lawson CA, Yan S-F, Chen J, Carmeliet P, Loskutoff DJ, Stern DM. Coordinated induction of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and inhibition of plasminogen activator gene expression by hypoxia promotes pulmonary vascular fibrin deposition. *J Clin Invest* 1998; 102 :919–928.
31. Citak A, Emre S, Sairin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 138-142.
32. Mehls O, Andrassy K, Koderisch J, Herzog U, Ritz E. Hemostasis and thromboembolism in children with nephrotic syndrome: differences from adults. *J Pediatr* 1987; 110: 862-867.

33. Andrew M, Brooker L. Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatric Nephrology* 1996; 10: 88-99.
34. Sagripanti A, Barsotti G. Hypercoagulability, intraglomerular coagulation and thromboembolism in nephrotic syndrome. *Nephron* 1995; 70: 271-281.
35. Mazzaferro V, Esquivel CO, Makowka L. Hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation—a medical or surgical event? *Transplantation* 1989; 47: 971-977.
36. Rela M, Muiesan P, Bhatnagar V. Hepatic artery thrombosis after liver transplantation in children under 5 years of age. *Transplantation* 1996; 61: 1355-1357.
37. Drazan K, Shaked A, Olthoff KM, Imagava D, Jurim O, Kiai K, Shackelton O, Busuttill R. Etiology and management of symptomatic adult hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation (OLT). *Am Surg* 1996; 62: 237-240.
38. Hashikura Y, Kawasaki S, Okumura N, Ishikawa S, Matsunami H, Ikegami T, Nakazawa Y, Makuuchi M. Prevention of hepatic artery thrombosis in pediatric liver transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 1109-1112.
39. Dalen K, Day DL, Ascher NL, Hunter DW, Thompson WM, Castenada-Zuniga WR, Letourneau JG. Imaging of vascular complications after hepatic transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150: 1285-1290.
40. Sanchez-Bueno F, Robles R, Ramirez P, Acosta F, Rodriguez JM, Lujan J, Pons JA, Aquilar J, Parrilla P. Hepatic artery complications after liver transplantation. *Clin Transplant* 1994; 8: 399-404.
41. Tan KC, Yandza T, de Hemptinne B, Clapuyt P, Claus D, Otte JB. Hepatic artery thrombosis in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 927-930.
42. Yonekura T, Kubota A, Hoki M, Asano S, Nakayama T, Kato M, Oyanagi M. Intermittent obstruction of the inferior vena cava by congenital anteromedial diaphragmatic hernia: an extremely rare case of Budd-Chiari syndrome in an infant. *Surgery* 1998; 124: 109-111.
43. Menon KVN, Shah V, Kamath PS. The Budd–Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350:578–585.

44. Graham ML, Rosse WF, Halperin EC, Miller CR, Ware RE. Resolution of Budd-Chiari syndrome following bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1996; 92: 707-710.
45. Alioglu B, Avci Z, Aytekin C, Mercan S, Ozcay F, Kurekci E, Ozbek N. Budd-Chiari syndrome in a child due to a membranous web of the inferior vena cava resolved by systemic and local recombinant tissue plasminogen activator. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17: 209-12.
46. Rehan V, Seshia MM. Complications of umbilical vein catheter. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 141.
47. Schwartz DS, Gettner PA, Konstantino MM, Bartley CL, Keller MS, Ehrenkranz RA, Jacobs HC. Umbilical venous catheterization and the risk of portal vein thrombosis. *J Pediatr* 1997; 131: 760-762.
48. Brady L, Magilvy D, Black DD. Portal vein thrombosis associated with antiphospholipid antibodies in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 470-473.
49. Arav-Boger R, Reif S, Bujanover Y. Portal vein thrombosis caused by protein C and protein S deficiency associated with cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 1995; 126: 586-588.
50. Skarsgard E, Doski J, Jaksic T, Wesson D, Shandling B, Ein S, Babyn P, Heiss K, Hu X. Thrombosis of the portal venous system after splenectomy for pediatric hematalogic disease. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 1109-1112.
51. Andrew M, Brooker L, Mitchell L. Acquired antithrombin III deficiency secondary to asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Coagul Fibrinol* 1994; 5 (Suppl 1): S24-S36.
52. Mitchell LG, Halton JM, Vegh PA, Barr RD, Venneri T, Pai KM, Andrew ME. Effect of disease and chemotherapy on hemostasis in children with acute lymphoid leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16: 120-126.
53. Priest JR, Ramsay NK, Bennetr AJ, Krivit W, Edson JR. The effect of L-asparaginase on antithrombin, plasminogen, and plasma coagulation during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1982; 100: 990-995.
54. Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, Vegh P, Andrew M. Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: risk

of thrombotic complications in L Asparaginase- induced antitrombin III deficiency. *Blood* 1994; 83: 386-391.

55. Semeraro N, Montemurro P, Giordano p, Schettini F, Santoro N, De Mattia D, Giordano D, Conese M, Colucci M. Unbalanced coagulation-fibrinolysis potential during L-asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Thromb Haemost* 1990; 64: 38-40.

56. Kubota T, Andoh K, Sadakata H, Tanaka H, Kobayashi N. Tissue factor released from leukemic cells. *Thromb Haemost* 1991; 65: 59-63.

57. Falanga A, Gordon SG. Isolation and characterization of cancer procoagulant: a cysteine proteinase from malignant tissue. *Biochem* 1985; 24: 5558-5567.

58. Abshire TC, Gold SH, Odom LF Ford DM, Lum GM, Ambruso DR. The coagulopathy of childhood leukemia. Thrombin activation or primary fibrinolysis? *Cancer* 1990; 66: 716-721.

59. Korones DN, Buzzard CJ, Asselin B, Haris JP. Spontaneous deep vein thrombi in children with cancer and indwelling catheters. *J Pediatr* 1996; 128: 841-846.

60. Nguyen LT, Laberge JM, Guttman FM, Albert D. Spontaneous deep vein thrombosis in childhood and adolescence. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 640-643.

61. Montes de Oca MA, Babron MC, Bletry O, Broyer M, Courtecuisse V, Fontaine JL, Loirat C, Mery JP, Reinert P, Wechsler B, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematousus: a French collaborative study. *Arch Dis Child* 1991; 66: 713-717.

62. Ware RE. Autoimmune hemolytic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Pennsylvania: Saunders; 2003. p. 540-545.

63. Ploug M, Plesner T, Ronne E. The receptor for urokinase type plasminogen activator is deficient on peripheral blood leukocytes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1992; 79: 1447.

64. Price V, Massicotte MP. Arterial thromboembolism in the pediatric population. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 557-565.

65. Kocis KC, Snider AR, Vermilion RP, Beekman RH. Two-dimensional and Doppler ultrasound evaluation of femoral arteries in infants after cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 1995 15; 75: 642-645.

66. Vitiello R, McCrindle BW, Nykanen D, Freedom RM, Benson LN. Complications associated with pediatric cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1433-1440.
67. Saxena A, Gupta R, Kumar RK, Kothari SS, Wasir HS. Predictors of arterial thrombosis after diagnostic cardiac catheterization in infants and children randomized to two heparin dosages. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 41: 400-403.
68. Cohen RS, Ramachandran P, Kim EH, Glasscock GF. Retrospective analysis of risks associated with an umbilical artery catheter system for continuous monitoring of arterial oxygen tension. *J Perinatol* 1995; 15: 195-198.
69. Tempe DK, Virmani SJ. Coagulation abnormalities in patients with cyanotic congenital heart disease. *J Cardiothorac and Vasc Anest* 2002; 16: 752-765.
70. Levin E, Wu J, Devine DV, Alexander J, Reichart C, Sett S, Seear M. Hemostatic parameters and platelet activation marker expression in cyanotic and acyanotic pediatric patients undergoing cardiac surgery in the presence of tranexamic acid. *Thromb Haemost* 2000; 83: 54-59.
71. Adatia , Barrow SE, Stratton P, Ritter JM, Haworth SG. Abnormalities in the biosynthesis of thromboxane A<sub>2</sub> and prostacyclin in children with cyanotic congenital heart disease. *Br Heart J* 1993; 69: 179-182.
72. Olgun N, Uysal KM, Irken G, Unal N, Undar B, Akkoc, Akcoral A; Sarialioglu F, Cevik N. Platelet activation in congenital heart diseases. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 566-569.
73. Sakariassen KS, Holme PA, Orvim U, Barstad RM, Solum NO, Brosstad FR. Shear-induced platelet activation and platelet microparticle formation in native human blood. *Thromb Res* 1998; 92: S33-S41.
74. Ferreiro CR, Chagas AC, Carvalho MH, Dantas AP, Jatene MB, Bento De Souza LC, Lemos D Luz P. Influence of hypoxia on nitric oxide synthase activity and gene expression in children with congenital heart disease. A novel pathophysiological adaptive mechanism. *Circulation* 2001; 103: 2272-2276.
75. McLeod KA, Martin P, Williams G, Walker DR. Neutrophil activation and morbidity in young adults with cyanotic congenital heart disease. *Blood Coagu. Fibrinolysis* 1994; 5: 17-22.

76. Perloff JK, Marelli AJ, Miner PD. Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1954–1959.
77. Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 768–772.
78. Starnes SL, Duncan BW, Kneebone JM, Rosenthal GL, Jones TK, Grifka RG. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in children with cyanotic congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 534–539.
79. Occhsin E. Hematological management of the cyanotic adult with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2004; 97: 109-115.
80. Horigome H, Murakami T, Isobe T, Nagasawa T, Matsui A. Soluble P-selectin and thrombomodulin-protein C-Protein S pathway in cyanotic congenital heart disease with secondary erythrocytosis. *Thromb Res* 2003; 112: 223-227.
81. Nowak-Gottl U, Kotthoff S, Hagemeyer E, Junker R, Kehl HG, Vielhaber H, Kececioglu D. Interaction of fibrinolysis and prothrombotic risk factors in neonates, infants and children with and without thromboembolism and underlying cardiac disease. a prospective study. *Thromb Res* 2001; 103: 93-101.
82. Horigome H, Hiramatsu Y, Shigeta O, Nagasawa T, Matsui A. Overproduction of platelet microparticles in cyanotic congenital heart disease with polycythemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1072–1077.
83. Giddings SS, Stockman JA. Effect of iron deficiency on tissue oxygen delivery in cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1988; 61: 605-607.
84. Gaiha M, Sethi HP, Sudha R. A clinicopathological study with hyperviscosity symptoms in cyanotic heart disease. *Ind Heart J* 1993; 45: 53-55.
85. Mullen JC, Lernermeier G, Bentley MJ. Modified Blalock-Taussig shunts: to heparinize or not to heparinize? *Can J Cardiol*. 1996; 12: 645-647.
86. Coon PD, Rychik J, Novello RT, Ro PS, Gaynor JW, Spray TL. Thrombus formation after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 1990-1994.
87. Bauer KA. Inherited disorders of thrombosis and fibrinolysis. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Pennsylvania: Saunders; 2003. p. 1583-1596.
88. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000; 95: 1517-1532.



89. Marz W, Nauck M, Wieland H. The molecular mechanisms of inherited thrombophilia. *Z Kardiol* 2000; 89: 575-586.
90. Nowak-Gottl U, Duering C, Kempf-Bielack B, Strater R. Thromboembolic diseases in neonates and children. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003; 33: 269-274.
91. Esmon CT. Blood coagulation. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Pennsylvania: Saunders; 2003. p. 1475-1496.
92. McDonald MM, Hathaway WE, Reeve EB, Leonard BD. Biochemical and functional study of antithrombin III in newborn infants. *Thromb Haemost* 1982; 47: 56-58.
93. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Powers P.. Development of the human coagulation system in the full term infant. *Blood* 1987; 70: 165-172.
94. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Castle V, Powers P. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; 72: 1651-1657.
95. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the haemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 95-104.
96. Andrew M, Vegh P, Johnson M, Bowker J, Ofori Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80: 1998-2005.
97. Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, Gangrille S, Ireland H, Krawczak M, Lind B, Long GL, Poort SR, Saito H, Sala N, Witt I, Cooper DN. Protein C deficiency: A database of mutations, 1995 update: On behalf of the Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 73: 876-889.
98. Reitsma PH, Poort SR, Bernardi F, Gangrille S, Long GL, Sala N, Cooper DN. A database of mutations-For the protein C deficiency C & S subcommittee of the scientific and standardization committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1993; 69: 77-84.
99. 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: 1 004-1 008.

100. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 517-522.

101. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma P. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-67.

102. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-1134.

103. Gürgey A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1691 G-A) mutation in Turkey. *Turk J Pediatr* 1997; 39: 313-315.

104. Akar N, Akar E, Dalgin G, Sozuoç A, Omurlu K, Cin S. Frequency of Factor V (1691 G-A) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1527-1528.

105. Gurgey A, Haznedaroglu IC, Egesel T, Buyukasik Y, Ozcebe OI, Sayinalp N, Dundar SV, Bayraktar V. Two common thrombotic genetic risk factors: FV Leiden and prothrombin G20210A in adult Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol* 2001; 67: 107-111.

106. Pipe SW, Schmaier AH, Nichols WC, Ginsburg D, Bozynski MEA, Castle VP. Neonatal purpura fulminans in association with factor V R506Q mutation. *J Pediatr* 1996; 128:706-709.

107. Mahmoud AEA, Elias E, Beauchamp N, Wilde JT. Prevalence of the factor V Leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis. *Gut* 1997; 40: 798-800.

108. de Bruijn SFTM, Stam J, Koopman MMW, Vandenbroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions. *Brit Med J* 1998; 316: 589-592.

109. Majerus PW. Bad blood by mutation. *Nature* 1994; 369: 14-15.

110. Brenner B, Lanir N, Thaler I. HELLP syndrome associated with factor V R506Q mutation. *Brit J Haemat* 1996; 92: 999-1001.

111. Lindqvist PG, Svensson PJ, Dahlback B, Marsal K. Factor V Q-506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss: a possible evolutionary selection mechanism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 69-73.

112. Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Marinoni A, Gerosa S, Villa MV, Bozzo M, Mannucci PM. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *New Eng J Med* 2000; 343: 1015-1018.
113. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. 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.
114. Junker R, Koch HG, Auberger K, Munchow N, Ehrenforth S, Nowak-Gottl U. Prothrombin G20210A gene mutation and further prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2568-2572.
115. Nowak-Gottl U, Junker R, Kreuz W, von Eckardstein A, Kosch A, Nohe N, Schobess R, Ehrenforth S; Childhood Thrombophilia Study Group. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001; 97: 858-862.
116. Akar N, Mısırlıoğlu M, Akar E, Avcu F, Yalçın A, Sözüöz A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *Am J Hematol* 1998; 58: 249.
117. Gürgey A, Hiçsönmez G, Parlak H, Balta G, Çeliker A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol* 1998; 59: 179-180.
118. Gürgey A, Unal S, Okur H, Duru F, Gumruk F. Prothrombin G20210A mutation in Turkish with thrombosis and the frequency of prothrombin C20209T. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22: 309-314.
119. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *New Eng J Med* 1998; 338: 1793-1797.
120. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli I, Rossi E, Leone G. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *New Eng J Med* 1999; 341: 801-806.
121. Franco RF, Trip MD, ten Cate H, van den Ende A, Prins MH, Kastelein JJP, Reitsma PH. The 20210G-A mutation in the 3-prime-untranslated region of the

- prothrombin gene and the risk for arterial thrombotic disease. *Brit J Haemat* 1999; 104: 50-54.
122. Chamouard P, Pencreach E, Maloisel F, Grunebaum L, Ardizzone JF, Meyer A, Gaub MP, Goetz J, Baumann R, Uring-Lambert B, Levy S, Dufour P, Hauptmann G, Oudet P. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. *Gastroenterology* 1999; 116: 144-148.
123. Oner AF, Arslan S, Caksen H, Ceylan 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.
124. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJH, den Heijer M, Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LP, Rozen R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genet* 1995; 10: 111-113.
125. Kluijtmans LAJ, Wendel, U, Stevens EMB, van den Heuvel LPWJ, Trijbels FJM, Blom HJ. Identification of four novel mutations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Europ J Hum Genet* 1998; 6:257-265.
126. Selzer RR, Rosenblatt DS, Laxova R, Hogan K. Adverse effect of nitrous oxide in a child with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *New Eng J Med* 2003; 349: 45-50.
127. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AMV, Rosenblatt DS, Matthews RG, Rozen R. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature Genet* 1994; 7: 195-200.
128. Wilcken B, Bamforth F, Li Z, Zhu H, Ritvanen A, Redlund M, Stoll C, Alembik Y, Dott B, Czeizel AE, Gelman-Kohan Z, Scarano G and 19 others. Geographical and ethnic variation of the 677C-T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *J Med Genet* 2003; 40: 619-625.
129. Akar N, Akar E, Akçay R, Avcu F, Yalcin A, Cin S. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep vein thrombosis patients. *Thromb Res* 2000; 97: 163-167.

130. Fletcher O, Kessling AM. MTHFR association with arteriosclerotic vascular disease? *Hum.Genet* 1998; 103: 11-21.
131. Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LPWJ, Boers GHJ, Frosst P, Stevens EMB, van Oost BA, den Heijer M, Trijbels FJM, Rozen R, Blom HJ, Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 35-41.
132. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, Shih VE, Silveira S, Plomaritoglou A, Furie KL. Homocysteine, MTHFR 677C-T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology* 2002; 59: 529-536.
133. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG. MTHFR Studies Collaboration Group : MTHFR 677C-T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2023-2031.
134. Ou CY, Stevenson RE, Brown VK, Schwartz CE, Allen WP, Khoury MJ, Rozen R, Oakley GP, Jr, Adams MJ, Jr. 5,10 Methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism as a risk factor for neural tube defects. *Am J Med Genet* 1996; 63: 610-614.
135. Shaw GM., Rozen,R, Finnell RH, Todoroff K, Lammer EJ. Infant C677T mutation in MTHFR, maternal periconceptional vitamin use, and cleft lip. *Am J Med Genet* 1998; 80: 196-198.
136. Sohda S, Arinami T, Hamada H, Yamada N, Hamaguchi H, Kubo T. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and pre-eclampsia. *J Med Genet* 1997; 34: 525-526.
137. Queffeuilou G, Michel C, Vrtovsnik F, Philit JB, Dupuis E, Mignon F, Hyperhomocysteinemia, low folate status, homozygous C677T mutation of the methylene tetrahydrofolate reductase and renal arterial thrombosis. *Clin Nephrol* 2002; 57: 158-162.
138. Zalavras CG, Giotopoulou S, Dokou E, Mitsis M, Ioannou HV, Tzolou A, Kolaitis N, Vartholomatos G. Lack of association between the C677T mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and venous thromboembolism in Northwestern Greece. *Int Angiol* 2002; 21: 268-271.

139. Keijzer MBAJ, den Heijer M, Blom HJ, Bos GMJ, Willems HPJ, Gerrits WBJ, Rosendaal FR.. Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis. *Thromb Hemost* 2002; 88:723-728.
130. Li XM, Wei YF, Hao HL, Hao YB, He LS, Li JD, Mei B, Wang SY, Wang C, Wang JX, Zhu JZ, Liang JQ. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T mutation in Budd-Chiari syndrome. *Am J Hemat* 2002; 71: 11-14.
141. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18000 cases and 58000 controls. *Arch Neurol* 2004; 61: 1652-1662.
142. Weger M, Stanger O, Deutschmann H, Leitner FJ, Renner W, Schmut O, Semmelrock J, Haas A. The role of hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in patients with retinal artery occlusion. *Am J Ophthal* 2002; 134: 57-61.
143. Hobbs CA, Cleves MA, Lauer RM, Burns TL, James SJ. Preferential transmission of the MTHFR 677T allele to infants with Down syndrome: implications for a survival advantage. *Am J Med Genet* 2002; 113: 9-14.
144. Alioglu B, Ozyurek E, Tarcan A, Atac FB, Gurakan B, Ozbek N. Heterozygous methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T gene mutation with mild hyperhomocysteinemia associated with intrauterine iliofemoral artery thrombosis. *Blood Coagul Fibrinol* 2006; 17: 495-498.
145. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, Buller HR. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000; 83: 5-9.
146. Kurekci AE, Gokce H, Akar N. Factor VIII levels in children with thrombosis. *Ped Int* 2003; 45: 159-162.
147. Meijers JCM, Tekelenburg WLH, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Eng J Med* 2000; 342: 696-701.
148. van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000; 95: 3678-3682.

149. Nowak-Gottl U, Dubbers A, Kececioglu D, Koch HG, Kotthoff S, Runde J, Vielhaber H. Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood: a prospective study. *J Pediatr* 1997; 131: 608-612.
150. Nowak-Gottl U, Junker R, Hartmeier M, Koch HG, Munchow N, Assmann G, von Eckardstein A. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation*. 1999; 100: 743-748.
151. Nowak-Gottl U, Kosch A, Schlegel N, Salem M, Manco-Johnson M. Thromboembolism in children. *Curr opin Hematol* 2002; 9: 448-453.
152. Nowak-Gottl U, Debus O, Findeisen M, Kassenbohmer R, Koch HG, Pollmann H, Postler C, Weber P, Vielhaber H. Lipoprotein(a): its role in childhood thromboembolism. *Pediatrics* 1997; 99: E11.
153. Nowak-Gottl U, Strater R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, von Eckardstein A. 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: 3678-3682.
154. von Depka M, Nowak-Gottl U, Eisert R, Dieterich C, Barthels M, Scharrer I, Ganser A, Ehrenforth S. Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood*. 2000; 96: 3364-3368.
155. Male C, Chait P, Ginsberg JS, Hanna K, Andrew M, Halton J, Anderson R, McCusker P, Wu J, Abshire T, Cherrick I, Mahoney D, Mitchell L. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. *Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with Asparaginase. Thromb Haemost* 2002; 87: 593-598.
156. Revel-Vilk S, Massiotte P. Thromboembolic diseases of childhood. *Blood Reviews* 2003; 17: 1-6.
157. Sade RM, Crawford Jr FA, Fyfe DA, Stroud MR. Valve prostheses in children: a reassessment of anticoagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 553-561.
158. Solymar L, Rao PS, Mardini MK, Fawzy ME, Guinn G. Prosthetic valves in children and adolescents. *Am Heart J* 1991; 121: 557-68

159. Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Blanchette V, Ginsberg J, Brill-Edwards P, Burrows P, Benson L, Williams W, David M, et al. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatr Res* 1994; 35: 78–83.
160. Streif W, Mitchell LG, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 56–64.
161. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119 (suppl): 344-370.
162. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119: S64–S94.
163. Ranze O, Ranze P, Magnani HN, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in paediatric patients – a review of the literature and a new case treated with danaparoid sodium. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (suppl 3): S130–S133.
164. Barbour LA, Kick SD, Steiner JF, LoVerde ME, Heddleston LN, Lear JL, Baron AE, Barton PL. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 862-869.
165. Weitz JI. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688– 98.
166. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, Charpentier K, Bridge S, Monagle P, deVeber G, Leaker M, Chan AK, Massicotte MP. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2000; 136: 439– 45.
167. Punzalan RC, Hillery CA, Montgomery RR, Scott JP, Gill JC. Low-molecular-weight heparin in thrombotic disease in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 137–142.
168. Hooshang T, Capitanio M. Tracheobronchial calcification: an observation in three children after mitral valve replacement and warfarin sodium therapy. *Radiology* 1990; 176: 728–730.
169. Massicotte P, Julian J, Webber C, Charpentier K. Osteoporosis: a potential complication of long term warfarin therapy. *Thromb Haemost* 1999; Suppl. 1333 a.
170. Chalmers EA, Gibson BE. Thrombolytic therapy in the management of paediatric thromboembolic disease. *Br J Haematol* 1999; 104: 14–21.



171. Robinson A, Fellows KE, Bridges ND, Rome JJ. Effectiveness of pharmacomechanical thrombolysis in infants and children. *Am J Cardiol* 2001; 87: 496–499.
172. Choi M, Massicotte MP, Marzinotto V, Chan AK, Holmes JL, Andrew M. The use of alteplase to restore patency of central venous lines in pediatric patients: a cohort study. *J Pediatr* 2001; 139: 152–156.
173. Leaker M, Massicotte MP, Brooker LA, Andrew M. Thrombolytic therapy in pediatric patients: a comprehensive review of the literature. *Thromb Haemost* 1996; 76: 132–134.
174. Gupta AA, Leaker M, Andrew M, Massicotte P, Liu L, Benson LN, McCrindle BW. Safety and outcome of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr* 2001; 139: 682–688.
175. Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatell R, Gruppo R, Grabowski EF, Valentino LA, Tsao-Wu G, Manco-Johnson MJ; Pediatric Coagulation Consortium. Low dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *J Ped Hem Oncol* 2003; 25: 379-386.
176. Brugnara C. Reference values in infancy and childhood. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Pennsylvania: Saunders; 2003. p. 1835-1864.
177. De Stefano V, Zappacosta B, Persichilli S. Prevalence of mild hyperhomocysteinaemia and association with thrombophilic genotypes (Factor V Leiden and prothrombin G20210A) in Italian patients with venous thromboembolic disease. *Br J Haematol* 1999; 106: 564-568.
178. Andrew M, Schmidt B, Mitchell L, Paes B, Ofosu F. Thrombin generation in newborn plasma is critically dependent on the concentration of prothrombin. *Thromb Haemost* 1990; 63: 27-30
179. Ling X, Delorme M, Berry L, Ofosu F, Mitchell L, Paes B, Andrew M. Alpha 2-macroglobulin remains as important as antithrombin III for thrombin regulation in cord plasma in the presence of endothelial cell surfaces. *Pediatr Res* 1995;37: 373-378.
180. Mitchell L, Piovella F, Ofosu F, Andrew M. Alpha 2-macroglobulin may provide protection from thromboembolic events in antithrombin III-deficient children. *Blood* 1991; 78: 2299-2304.

181. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, Cairney B, DeSai D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251-1257.
182. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001; 139: 676-681.
183. Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, David M, Desai S, Scully MF, Halton J, Israels S, Jardine L, Leaker M, McCusker P, Silva M, Wu J, Anderson R, Andrew M, Massicotte MP. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000; 47: 763-766.
184. Oren H, Devecioglu O, Ertem M, Vergin C, Kavakli K, Meral A, Canatan D, Toksoy H, Yildiz I, Kurekc i E, Ozgen U, Oniz H, Gurgey A. Analysis of pediatric thrombotic patients in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 21: 573-583.
185. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995; 96: 939-943.
186. Nowak-Gottl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76: F163-167.
187. Alioglu B, Ozyurek E, Tarcan A, Atac FB, Gurakan B, Ozbek N. Heterozygous methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T gene mutation with mild hyperhomocysteinemia associated with intrauterine iliofemoral artery thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17: 495-498.
188. Gurgey A, Tekinalp G, Cinar A, Cakmak F. Symptomatic thrombosis in Turkish neonates. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 417-420.
189. Carter C, Gent M. The epidemiology of venous thrombosis. In Colman R, Hirsh J, Marder V, Salzman E (eds): *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia, JB Lippincott, 1982, pp 805-819.
190. Ehrenforth S, Junker R, Koch HG, Kreuz W, Munchow N, Scharrer I, Nowak-Gottl U. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with

- thrombophilia in childhood. Childhood Thrombophilia Study Group. *Eur J Pediatr* 1999; 158 Suppl 3: S97-S104.
191. Ozbek N, Atac FB, Yildirim SV, Verdi H, Yazici C, Yilmaz BT, Tokel NK. Analysis of prothrombotic mutations and polymorphisms in children who developed thrombosis in the perioperative period of congenital cardiac surgery. *Cardiol Young* 2005; 15: 19-25.
192. Atalay S, Akar N, Tutar HE, Yilmaz E. Factor V 1691 G-A mutation in children with intracardiac thrombosis: a prospective study. *Acta Paediatr* 2002; 91: 168-171.
193. Gurgey A, Ozyurek E, Gumruk F, Celiker A, Ozkutlu S, Ozer S, Bilgic A. Thrombosis in children with cardiac pathology: frequency of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations. *Pediatr Cardiol.* 2003; 24: 244-248.
194. Tegeler CH, Downes TR. Thrombosis and the heart. *Semin Neurol* 1991; 11: 339-352.
195. Towbin JA. Pediatric myocardial disease. *The Pediatric Clinics of North America* 1999; 46: 289-312
196. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al: Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 423-428.
197. Mirro J, Jr., Rao BN, Stokes DC, et al: A prospective study of Hickman/Broviac catheters and implantable ports in pediatric oncology patients. *J Clin Oncol* 1989; 7: 214-222.
198. Male C, Julian JA, Masicotte P, Gent M, Mitchell L; PROTEKT Study Group. Significant association with location of central venous line placement and risk of venous thrombosis in children. *Thromb Haemost* 2005; 94: 516-521.
199. Neubauer AP. Percutaneous central i.v. access in the neonate: experience with 535 silastic catheters. *Acta Paediatr* 1995; 84: 756-760.
200. M Salonvaara, P Riikonen, R Kekomäki, K Heinonen. Clinically symptomatic central venous catheter-related deep venous thrombosis in newborns *Acta Paediatrica* 199; 88: 642-646.
201. Goutail-Flaud MF, Sfez M, Berg A, Laguenie G, Couturier C, Barbotin-Larrieu F, Saint-Maurice C. Central venous catheter-related complications in newborns and infants: a 587-case survey. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 645-650.

202. Raad II, Luna M, Khalil SA, Costerton JW, Lam C, Bodey GP. The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *JAMA* 1994; 271: 1014-1016.
203. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 1998; 113: 165-171.
204. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Brun-Buisson C. Tunneling short-term central venous catheters to prevent catheter-related infection: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med* 1998; 26: 1452-1457.
205. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. Benefit of heparin in peripheral venous and arterial catheters: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998; 316: 969-975.
206. Gurgey A. Clinical manifestations in thrombotic children with factor V Leiden mutation. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16: 233-237.
207. Kuhle S, Massicotte P, Chan A, Adams M, Abdolell M, de Veber G, Mitchell L. Systemic thromboembolism in children. Data from the 1-800-NO-CLOTS Consultation Service. *Thromb Haemost*. 2004; 92: 722-728.
208. Gurgey A, Balta G, Gumruk F, Altay C. Analysis of some clinical and laboratory aspects of adolescent patients with thrombosis. *Blood Coagul Fibrinol* 2004; 15: 657-662.
209. Schobess R, Junker R, Auberger K, Münchow N, Burdach S, Nowak Gottl U. Factor V G1691A and prothrombin G20210A in childhood spontaneous venous thrombosis-Evidence of an age-dependent thrombotic onset in carriers of factor V G1691A and prothrombin G20210A mutation. *Eur J Pediatr* 1999; 158 : S105-S108.
210. Akar N, Akar E, Mısırlıoğlu M, Avcu F, Yalçın A, Cin Ş. Search for genetic factors favoring thrombosis in Turkish population. *Thromb Res* 1998; 92: 79-82.
211. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Bucklery D, Camfield C, David M, Humphreys P, Langevin P, MacDonald A, Gillett J, for The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. *N Eng J Med* 2001; 345: 417-423.
212. Gürgey A, Aslan D. Outcome of noncatheter-related thrombosis in children. Influence of underlying or coexisting factors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23:159-164.

213. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002; 109: 116-123.
214. Lanska MJ, Lanska DJ, Horwitz SJ, Aram DM. Presentation, clinical course, and outcome of childhood stroke. *Pediatr Neurol* 1991; 7 :330–333
215. Heller C, Heinecke A, Junker R, Knofler R, Kosch A, Kurnik K, Schobess R, von Eckardstein A, Strater R, Zieger B, Nowak-Gottl U; Childhood Stroke Study Group. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation* 2003; 108: 1362-1367.
216. Sebire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C, Husson B, Williams AN, Wade A, Kirkham FJ. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005; 128: 477-489.
217. Mahle WT. Neurological and cognitive outcomes in children with congenital heart disease. *Current Opinion in Pediatrics* 2001; 13; 482-486.
218. Linden MD. The hemostatic defect of cardiopulmonary bypass. *J Thrombosis and Thrombolysis* 2003; 16: 129-147.
219. Fallon P, Aparicio JM, Elliott MJ, Kirkham FJ. Incidence of neurological complications of surgery for congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1995; 72: 418-422.
220. Strater R, Becker S, von Eckardstein A, Heinecke A, Gutsche S, Junker R, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Gottl U. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood—a 5-year follow-up study. *Lancet* 2002; 360: 1540-1545.
221. Vielhaber H, Ehrenforth S, Koch HG, Scharrer I, van der Werf N, Nowak-Gottl U. Cerebral venous sinus thrombosis in infancy and childhood: role of genetic and acquired risk factors of thrombophilia. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 555-560.
222. Heller C, Becker S, Scharrer I, Kreuz W. Prothrombotic risk factors in childhood stroke and venous thrombosis. *Eur J Pediatr* 1999; 158 Suppl: S117-S121.
223. Strater R, Vielhaber H, Kassenbohmer R, von Kries R, Gobel U, Nowak-Gottl U. Genetic risk factors of thrombophilia in ischaemic childhood stroke of cardiac origin. A prospective ESPED survey. *Eur J Pediatr* 1999; 158 Suppl: S122-S125.

224. Heller C, Schobess R, Kurnik K, Junker R, Günther G, Kreuz W, Nowak-Göttl U, for the Childhood Thrombophilia Study Group. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors—a multicentre case–control study. *Br J of Haematol* 2000; 111: 534.
225. Münchow N, Kosch A, Schobess R, Junker R, Auburger K, Nowak-Göttl U. Role of genetic prothrombotic risk factors in childhood caval vein thrombosis. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 109-112.
226. Pinto RB, Silveira TR, Bandinelli E, Rohsig L. Portal vein thrombosis in children and adolescents: the low prevalence of hereditary thrombophilic disorders. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1356-1361.
227. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van Der Meer FJ, van Hattum J, Chamuleau RA, Adang RP, Vandenbroucke JP, van Hoek B, Rosendaal FR. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000; 96: 2364-2368.
228. Uttenreuther-Fischer MM, Vetter B, Hellmann C. Paediatric thromboembolism: the influence of non-genetic factors and the role of activated protein C resistance and protein C deficiency. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 277-281.
229. Thirumalai SS, Shubin RA. Successful treatment for stroke in a child using recombinant tissue plasminogen activator. *J Child Neurol* 2000; 15: 558.
230. Gonner F, Remonda L, Mattle H. Local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 1894-1900.
231. Byard RW, Cutz E. Sudden and unexpected death in infancy and childhood due to pulmonary thromboembolism. An autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 142-144.
232. Babyn PS, Gahunia HK, Massicotte P. Pulmonary thromboembolism in children. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 258-274.
233. Bernstein D, Coupey S, Schonberg SK. Pulmonary embolism in adolescents. *Am J Dis Child* 1986; 140: 667-671.
234. van Ommen CH, Heijboer H, van den Dool EJ, Hutten BA, Peters M, Pediatric venous thromboembolic disease in one single center: Congenital prothrombotic disorders and the clinical outcome. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2516-2522.