

Hastanede yatan çocuklarda saptanan tromboz etiyojisi

Tiraje Celkan, Hilmi Apak , Alp Özkan, Vijdan Güven, Tülay Erkan,
Fügen Çullu Çokuğraş, Lebriz Yüksel, İnci Yıldız

Özet

Kalıtsal tromboz nedenleri venöz tromboembolilerin ortalama % 30'unu oluşturur. Kalıtsal ve edinsel trombofilik risk faktörleri, çoğu durumda venöz tromboembolilerin nedenlerini açıklamaya yeter. Ancak hala alıta yatan bir risk faktörü saptanamadığı için idiyopatik olarak değerdendirilen olgular vardır. Bu yazıda hastanemizde tromboz nedeniyle yatarak tedavi alan hastalarda saptanabilen etiyojistik nedenler araştırılarak, çocukluk çağı kalıtsal nedenli trombozlarının bu olgulardaki payı incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: çocukluk çağı, edinsel tromboz nedenleri, kalıtsal tromboz nedenleri

Summary

The etiology of thromboembolism in hospitalized children

Inherited thrombophilia can explain approximately 30% of venous thromboembolism. Putting together all thrombophilic conditions, inherited or acquired, we can probably explain the great majority of venous thromboembolism cases. Yet, there are cases still classified as idiopathic because no risk factor could be identified. In this article we documented the patients who were hospitalized because of venous thromboembolism and tried to determine the frequency of inherited prothrombotic disorders .

Key words: acquired prothrombotic disorders, childhood, inherited prothrombotic disorders,

Giriş

Trombozun daha çok erişkin hastalığı olarak bilinmesine karşın son yapılan araştırmalar çocuklarda da trombozun nadir olmadığını göstermiştir (1-9).

Koagülasyon sistemi kanamayı durdurmak için hızlı bir aktivasyon gösterirken aynı zamanda pıhtının büyümesini engellemek için uygun antikoagülan ve fibrinolitik mekanizmaların zamanında devreye girmeleri gereklidir (1-4).

Tromboz multifaktöryel bir hastalıktır. Genellikle kalıtsal ve edinsel risk faktörlerinin bir arada olması ile gelişir (6-

8). Çocukların hemostatik sistemi fizyolojik olarak erişkinden birtakım farklılıklar gösterir. Özellikle yenidoğan dönemi ve ilk 6 aydaki süt çocukluğu dönemlerinde birtakım pıhtılaşma faktörleri oldukça düşük düzeyde bulunmakla birlikte protein C, protein S, antitrombin III (AT III) gibi eksikliği pıhtılaşmayı körükleyen bazı pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi de düşüktür (1,2). Bu durum bir fizyolojik dengeyi yansıtır ve çocuklardaki tromboza eğilimin az olmasını açıklayabilir. Kalıtsal bazı faktörlerin eksikliğine (protein C, protein S, AT III vb.) bağlı tromboembolik olaylar daha çok erişkin çağda ortaya çıkıp çocukta nadiren görülür. (1,2).

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

Yazışma adresi: Dr. Tiraje Celkan, Armakent B 2/ 8 - 4. Levent, İSTANBUL

Ev: (0212) 283 69 22 / İş: (0212) 414 30 00/ 21956

e-mail: tirajecelkan@yahoo.com

Alındığı tarih: 15.12.04, kabul tarihi: 4.5.04

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı çalışmalarından.

Çoğunlukla da trombozun gelişmesi için kalıtsal eksikliğe ek olarak ciddi bir hastalık (maligniteler, enfeksiyon, nefrotik sendrom) edinsel inhibitör eksiklikleri veya kateter gibi dış etkenlerin varlığı gerekir (1,6,10,11).

Yayınlanan vakalarda çocuklara ait tromboembolik komplikasyonlar erişkinlerin tersine daha çok kalıtsal trombofilik faktörlerle bağlıdır (12). Bu nedenle çocuklarda tromboembolik olaylar protrombotik risk faktörlerini araştırmayı gerektirmektedir (1-9).

Çocuklarda tromboza zemin hazırlayan kalıtsal hastalıklardan en sık aktive protein C direncine yol açan faktör V Leiden (FVL) mutasyonuna rastlanır (13-17). Diğer kalıtsal hastalıklar protrombin G20210A mutasyonu, protein C, protein S, AT III eksikliği, homosistiniüri ve daha nadir disfibrinojenemiler, displasminojeni, orak hücreli anemidir (1-8).

Çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği'nde tromboz nedeniyle yatarak tedavi gören ve kalıtsal faktörlere bağlı tromboembolik hadise geçiren hastalarımızı taradık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda son 6 yıl içinde (Ocak 1998-Aralık 2003) tromboembolik olaylar nedeni ile başvuran ve kaydı bulunan 15 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu dönem içinde aynı birimde toplam 9240 hasta yatarak tedavi görmüştü (15/9240; % 0,16). Toplanan bilgilerde hastalar yaş, cins, tromboz oluşma yaşı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), D-dimer, kalıtsal trombofilik hastalık, trombüsün lokalizasyonu ve altta yatan ek hastalık açısından incelendi. Protein C, protein S, AT III ticari kit (Dade Behring) önerisi doğrultusunda fonksiyonel aktivite belirlenerek bakıldı. Protrombin G20210A mutasyonu ve FVL (Faktör V G1691A) genetik laboratuvarında moleküler olarak real time PCR'la araştırıldı. Protein C, protein S, AT III eksikliği (yaşa göre belirlenen alt sınırdan daha düşük bulunan) ve faktör yüksekliği bulunan hastalarda aktivite ölçümü en az 2 kez yapıldı (faktör düzeyi > 200 yüksek olarak kabul edilmiştir). Patolojik bulgu saptanan olgularda, ebeveynlerden en az birinde aynı eksiklik veya yükseklik saptandı. Tanıda Doppler ultrasonografi, venografi ve kraniyal MR kullanıldı, anjiyografi yapılmadı (11).

Bulgular

Onbeş hastanın yaş dağılımı 1 gün-16 yaş (mediyan 10 yaş) idi. Erkek/kız oranı 12/3 saptandı. Hiçbir hastada santral ven kateteri mevcut değildi. Onbeş hastadan dördünde malignite (3 olgu lösemi, bir olgu non-Hodgkin lenfoma), 6 olguda enfeksiyon, 2 olguda ise konjenital kalp hastalığı saptandı. Bir olguda lösemiye ek olarak akut gastroenterit, bir diğerinde Down sendromuna ek olarak konjenital kalp hastalığı vardı. İki olguda altta yatan predispozan bir hastalık saptanmadı. Kalıtsal protrombotik risk faktörlerinden protein C eksikliği 7 olguda, faktör VIII yüksekliği 4 olguda bulundu, diğer bir olguda ise tromboz anında faktör VIII yüksek saptanıp 2 ay sonra normale döndü ve olgunun aile taraması normaldi. Antitrombin III eksikliği 1 olguda, protein S eksikliği 2 olguda, faktör V Leiden mutasyonu 1 olguda ve faktör XI yüksekliği 2 olguda, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve protrombin G20210A mutasyonu heterozigotluğu birer olguda saptandı. **Birden fazla kalıtsal hastalık** 5 hastada tespit edildi. Bir olguda protein C, protein S eksikliği ve faktör XI yüksekliği, bir olguda homozigot faktör V Leiden mutasyonu, protein C ve AT III eksikliği, diğer bir olguda protein S ve protein C, bir olguda faktör VIII ve faktör XI yüksekliği ile birlikte MTHFR heterozigotluğu ve bir olguda protrombin G20210A heterozigotluğu ile birlikte tromboz anında antikardiyolipin Ig M ve faktör VIII yüksekliği saptandı (Tablo I).

Tromboz yerleşimi açısından olguları değerlendirdiğimizde, tromboz en sık merkezi sinir sisteminde tespit edildi (11 olgu, 2 tanesi arteriyel enfarkt, 2 tanesi parankim içi kanama), derin ven trombozu (DVT) (3 olgu), Budd-Chiari sendromu (2 olgu) ve renal ven trombozu (1 olgu), pulmoner emboli (1 olgu) saptandı (Tablo I). İki olguda DVT, bir olguda ise DVT ile birlikte pulmoner emboli, bir olguda da intrakardiyak trombüs ve merkezi sinir sistemi emboli birlikteliği vardı. Bu hastada kardiyak patoloji olarak büyük arter transpozisyonu gösterildi. Tekrarlayan tromboembolik atak öyküsü 2 hastada vardı. İki tromboembolik hadise arasında bir olguda 4 ay, diğerinde ise 2 yıl 4 ay gibi bir zaman aralığı vardı. Bu olgulardan birinde düşük ağırlıklı heparin (LMWH) ile profilaksi alırken pulmoner emboli gelişti, diğer olgu ise profilaksi almadığı dönemde tekrar kemoterapi verilen lösemi olgusu idi. Tromboz oluşumu sırasında veya hemen ardından bakılan fibrin yıkım ürünleri 4 hastadan 3 tanesinde yüksek bulundu.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı ile takip edilen ve tedavisinde prednizolon ve L-asparaginaz kullanılan 3 olguda

Tablo I: Trombüs saptanan olguların özellikleri

Olgu	Yaş	Cins	Alta Yatan Hastalık	İlk Trombüs Zamanı	Trombüs Yatkınlık Faktörleri	Trombüs Yeri	Aile Öyküsü
Ö.B	3 yaş	E	Down sendromu Opere ASD-VSD	13 ay	Protein C eksikliği	Perietookspital lob korteksi	+
M.A.K	4 yaş 5 ay	E	Büyük arter transpozisyonu Gastroenterit	2,5 aylık	Protein C ve Protein S eksikliği	1. Renal ven trombozu 2.intrakardiyak trombüs, intrakraniyal emboliler	+
B.K	13 yaş	E	T-ALL, MSS tutulumu	12 yaş	Faktör VIII yüksekliği	Superior sajital sinüs trombozu	+
H.Y	14 yaş	E	Null-NHL, Deksametazon+L-Asparaginaz tedavisi	10 yaş	Faktör VIII yüksekliği	Superior sajital sinüs, sol transvers ve sigmoid sinüs trombozu	
İ.C.U	11 yaş 6 ay	E	Ampiyem	10 yaş	Faktör VIII yüksekliği	Trombüse bağlı intrakraniyal kanama, DVT + Pulmoner emboli	
M.A	3ay	E	Yok	35 günlük	Protein C eksikliği	Subdural hematom	+
M.S	9 yaş	E	C-ALL, Prednizolon + L-Asparaginaz tedavisi sonrası. Gastroenterit	8 yaş	Faktör VIII yüksekliği	Superior sajital sinüs trombozu	+
Z.T	16 yaş	E	Mastoidit AOM	15 yaş	Faktör XI yüksekliği ve Pr. C ve Pr. S eksikliği	Sajital, transvers, sigmoid sinüs trombozu	
E.Ç	10 yaş	K	Yok	9 yaş	Protein C eksikliği	V. Cava inferior ve Hepatik ven trombozu ve DVT	+
Z.K	3 yaş	K	Yok	18 ay	Homozigot FVL mutasyonu Protein C ve AT III eksikliği	Portal ve hepatic vende tromboz	+
M.O.E	13 yaş	E	Yok	12 yaş	Etiyoloji saptanamadı	Sağ göz A. Cilioretinalis trombozu	-
AÇ	6	E	ALL	6 yaş	Etiyoloji saptanamadı	intrakardiyak	-
SA	9	K	ÜSYE	9 yaş	Antikardiyolipin Ig M (+) Protrombin 20210 heterozigotluğu Tromboz anında faktör VIII yüksekliği	Sol transvers sinüs trombozu	-
B. K.	1 gün	E	Yok	1 günlük	Protein C eksikliği (% 8,3)	Sol elde, kolda purpura fulminans İntraventriküler ve parankimal hemoraji.	+
EK	2 yaş	E	İYE	19 ay	MTHFR heterozigotluğu ve Faktör VIII ve XI yüksekliği	Sağ serebeller posterior ve talamus mediyalinde enfarkt	İnceleme devam ediyor

(ALL: akut lenfoblastik lösemi, AOM: akut otitis media, ASD: atrial septal defekt, DVT: derin ven trombozu, İYE: idrar yolu enfeksiyonu, MSS: merkezi sinir sistemi, MTHFR: metilen tetrahidrofolat redüktaz, NHL: non-Hodgkin lenfoma, Pr: protein, ÜSYE: üst solunum yolu enfeksiyonu, VSD: ventriküler septal defekt)

sinovenöz tromboz gelişti. Bu olgulardan birisinde tromboz geliştiği dönemde akut gastroenteriti de vardı. Bu üç olgu tromboza zemin hazırlayan faktörler açısından tarandı ve belirgin faktör VIII aktivite artışı saptandı (> 200%). Bu hastalardan birinde geçici hemipleji ve tekrarlayan konvülsiyonlar gelişti. Bu olguların ebeveynleri incelendiğinde, özgeçmişlerinde tromboemboli hikayesi olmamasına rağmen en az birinde bu faktörün yüksekliği

gösterildi.

Enfeksiyonla birliktelik gösteren olgularımızdan bir tanesinde ampiyem, ardından DVT ve pulmoner emboli görülmüştü; diğerinde ise akut otitis mediya ve mastoidite ikincil olarak sajital, transvers ve sigmoid sinüs trombozu gelişmişti. Diğer 2 olgu üriner enfeksiyon ve üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle trombüs oluşumunda önceki bir hafta içinde takip ve tedavi edilmekte idi.

Tartışma

Son yıllarda çocuklarda oluşan tromboembolizm ile ilgili bir çok makale yayınlanmıştır (13-24).

Çocukluk çağında tromboembolik olay sıklığı erişkinden daha az olmasına rağmen, mortalite ve morbiditesi yüksektir. Lawson ve ark.(18) çocuklarda bu sıklığı yılda 100000'de 0.7 olarak vermektedir. Ülkemizden Gürgey ve ark.'nın (13) serisinde ise bu oran $95/17677 = \% 0,53$ olup bizim değerimiz olan $\% 0,16$ ya göre 3,6 kat fazladır. Bu farkın tromboemboli konusunun pediatristler tarafından yakın zamanlara kadar iyi bilinmemesi ve Hacettepe Hastanesinin bu konuda referans hastane olması ile açıklayabiliriz.

Çocukluk çağı tromboembolik hadiselerinde kalıtsal protrombotik hastalıkların eşlik etme oranı $\% 3,9$ ile $\% 83$ gibi çok değişik oranlarda verilmektedir (18). Ancak tüm bu çalışmalarda dahil edilen hasta sayısı, kullanılan ölçüm parametreleri ve taranan faktör sayısı değişmektedir. Çoğunlukla trombüs oluşumuna eşlik eden edinsel faktör varlığı dikkat çekmektedir. Lawson ve ark (18) semptomatik tromboemboli olgularında kalıtsal faktör saptanma oranını $\%43$; Gürgey ve ark (13) ise bakılabilen olgularda kalıtsal etiyoloji sıklığını $\% 32,5$ olarak vermektedirler. Bizim seride ise bu oran $13/15 = \% 86$ şeklinde saptandı.

Yaşamın ilk yıllarında trombüsün sık rastlanıldığı lokalizasyonlardan biri de renal vendir. Bizim serimizde de ilk 1 yıl içerisinde görülen trombüs lokalizasyonlarından biri literatürde de belirtildiği şekilde renal ven trombozu şeklinde idi (3 olgudan birinde) (25-27).

Sonuçlarımız tromboembolizmin en sık rastlandığı yer olan merkezi sinir sistemi lokalizasyonu açısından Lawson ve Butler'in (18) yaptığı çalışma ile uyumaktadır.

En sık rastladığımız kalıtsal hastalık protein C eksikliğiydi (7 vaka); bu bulgu bazı çalışmalar ile uyumlu idi (20,24). Daha önce yapılan çalışmalarda venöz tromboembolizme zemin hazırlayan genetik hastalıklardan en sık FVL mutasyonu bulunmuş (4, 13, 21) ve Türk toplumunda da heterozigot mutasyonun sık olmasına ($\%7-11$) rağmen (28, 29) bizim taramamızda sadece 1 vakada homozigot FVL mutasyonu saptandı. Bu sonucu vaka sayımızın az olmasına bağladık. Beş olguda birden fazla kalıtsal trombofili nedeni saptadık. Son yıllarda özellikle kalıtsal risk faktörlerinin tek başına tromboz geliştirme riskinin düşük olduğu, ancak birlikte başka kalıtsal bozukluklar saptanırsa, ya da üzerine enfeksiyon gibi edinsel faktörler

eklenirse tromboz riskinin katlanarak arttığını belirten çalışmalar artmaktadır.

İlginç olarak ALL tanılı ve L-asparaginaz tedavisi sonrası sinovenöz tromboz gelişen 3 vakada yükselmiş faktör VIII aktivitesi saptadık ve ebeveynlerden en az birinde bu yüksekliği gösterdik (30). Daha önceki çalışmalarda saptanan ALL tedavisi alan hastalarda L-asparaginazın protein sentezini engellediği ve kazanılmış AT III eksikliğine neden olduğu tespit edilmesine rağmen, biz olgularımızda böyle bir bulguya rastlamadık (31). Sekel olarak bu hastalardan birinde daha sonra epilepsi gelişti. Her üç olguda da tedavi sonrasında tekrarlanan faktör düzeyleri benzer şekilde yüksek olarak devam etmektedir. Nüks eden bir olgu tekrar kemoterapi aldığı dönemde ilk emboliden 3 yıl sonra profilaksisiz izlenirken ikinci atağını geçirdi. Halen konjenital risk faktörü taşıyan olguların izlemlerinde kimlere profilaksi verilmesi gerektiği kesinlik kazanmamıştır (21, 32).

Tromboz için predispozan faktör olarak en sık malignite ve enfeksiyon bulundu. Kateter taşıyan olgular ve yenidoğanın kateterle ilişkili trombozları çalışma dışı bırakıldığı için bu veri beklenen bir sonuçtur (10, 32, 33).

Nadir de olsa tromboza bağlı ölüm çocukluk çağında da görülmektedir ve sıklığı $\%2,2-4,2$ olarak belirtilmektedir (24). Tromboza bağlı ölüm gördüğümüz olgumuz yoktu. Ancak Budd-Chiari sendromu olan 2 hasta kronik karaciğer yetersizliği nedeni ile takiplerinde kaybedildi. Diğer hastalar antikoagülan tedavi olarak akut dönemde konvansiyonel heparin daha sonraki dönemde ise LMWH ya da oral warfarinle takip edildiler. Tedavi edildikleri dönemde ilaca bağlı istenmeyen yan etki saptanmadı.

Klinik olarak tüm hastalıkların ayırıcı tanısına girebilen tromboembolinin tanısında en önemli faktörün düşünmek olduğunu ve etiyoloji araştırmaları sırasında birden çok etkenin olabileceğini de bir kez daha vurgulamak istedik.

Kaynaklar

1. Kenneth BA. Inherited disorders of thrombosis and fibrinolysis. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds). Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2003; 1583- 97.
2. Gürgey A. Tromboz Katkı Dergisi 2001; 22: 170- 217.
3. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology.

- 3th ed. San Diego: Academic Press 2000: 233- 87.
4. Ulutin O. Tromboz, hemostaz ve anjiyoloji kongresi eğitim kitapçığı 2001, 2002 ve 2003 yılları, İstanbul.
 5. Goodnight SH, Griffin JH. Hereditary thrombophilia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). Williams Hematology. 6th Edition. McGraw-Hill, 2001: 1551- 81.
 6. Revel-Vilk S, Massiroto P. Thromboembolic diseases of childhood. Blood Reviews 2003; 17: 1- 6.
 7. Celkan T. Çocukluk çağında kalıtsal nedenli tromboz. Türk Pediatri Arşivi 2003; 3: 131- 46.
 8. Yüksel L. Çocuklarda trombofili ve antikoagülan tedavisi. İçinde: Kanama ve tromboza eğilim. Ferhanoğlu B, Başlar Z, Celkan T (yazarlar) İstanbul, 2003; 199- 215.
 9. Manucca PM. Inherited thrombophilia: the past, the present, the future. 8th congress of the European hematology association 2003; 158- 63.
 10. 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- 6.
 11. Streif W, Andrew ME. Venous thromboembolic events in pediatric patients. Diagnosis and management. Hematol Oncol Clin North Am 1998; 12: 1283- 1312.
 12. Revel-Vilk S, Chan A, Knapp C et al. Incidence of congenital prothrombotic disorders in children with venous thromboembolic disease: a prospective cohort study. Blood 2001; 98: 50a.
 13. Gürgey A, Aslan D. Outcome of noncatheter-related thrombosis in children: Influence of underlying or coexisting factors. J Pediatr Hematol Oncol 2001; 23: 159- 64.
 14. Bucciarelli R, Rosendaal FR, Tripodi A et al. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1026- 33.
 15. Simioni P, Sanson BJ, Pradoni P et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. Thromb Haemost 1999; 81: 198- 202.
 16. Sanson BJ, Simioni P, Tormene D et al. The incidence of venous thromboembolism in asymptomatic carriers of a deficiency of antithrombin, protein C or protein S: a prospective cohort study. Blood 1999; 94: 3702- 6.
 17. Sutor AH, Uhl M. Diagnosis of thromboembolic disease during infancy and childhood. Semin Thromb Hemost 1997; 23: 237-46.
 18. Lawson SE, Butler D, Enayat MS, Williams MD. Congenital thrombophilia and thrombosis: a study in a single center. Arch Dis Child 1999; 81: 176- 8.
 19. Ehrenfoth S, Junker R, Koch HG et al. Multicenter evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. Eur J Pediatr 1999; 158 (suppl 3): 97- 104.
 20. Bonduel M, Hepner M, Sciuccati G, Torres AF, Pieroni G, Fronthoth JP. Prothrombotic abnormalities in children with venous thromboembolism. J Pediatr Hematol Oncol 2000; 22: 66- 72.
 21. Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. Blood 2001; 97: 858- 62.
 22. Andrew M, Michelson AD, Bovill T et al. The prevention and treatment of thromboembolic disease in children: a need for thrombophilia programs. J Pediatr Hematol Oncol 1997; 19: 7- 22.
 23. Andrew M, David M, deVeber G, Brooker LA. Arterial thromboembolic complications in paediatric patients. Thromb Haemost 1997; 78: 715- 25.
 24. Andrew M, David M, Adams M et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood 1994; 83: 1251- 7.
 25. Nowak-Göttl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997; 76: 163- 7.
 26. Heller C, Schobess R, Kurnik K et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors-a multicentre case-control study. Br J Haematol 2000; III: 534- 9.
 27. Bokenkamp A, von Kries R, Nowak-Göttl U, Gobel U, Hoyer PF. Neonatal renal venous thrombosis in Germany between 1992 and 1994: epidemiology, treatment and outcome. Eur J Pediatr 2000; 159: 44- 8.
 28. Akar N, Akar E, Dalgin G, Sözüoğlu A, Ömürlü K, Cin Ş. Frequency of Factor V 1691 (G-A) mutation in Turkish Population. Thromb Haemost 1997; 78: 1527- 8.
 29. Gürgey A, Mesci L. The prevalence of Factor V Leiden 1691 (G-A) mutation in Turkey. Turk J. Pediatr 1997; 39: 313- 5.
 30. Celkan T, Özkan A, Apak H, Kuruoğlu S, Yüksel L, Yıldız İ. Increased factor VIII activity and dural sinus thrombosis. Medical and Pediatric Oncology 2002; 39: 70- 2.
 31. Mitchell L, Abshire T, Hanna K, Andrew M, for the PARKAA investigators. A prospective cohort determining the incidence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase: results of the PARKAA

- study. *Blood* 1999; 94: 649a.
32. Veilhaber H, Ehrenforth S, Koch HG, Scharrer I, van der Werf N, Nowak-Göttl U. Cerebral venous sinus thrombosis in infancy and childhood: role of genetic and acquired risk factors of thrombophilia. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 555- 60.
33. Monagle P, Adams M, Mahoney M et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian childhood thrombophilia registry. *Pediatr Res* 2000; 47: 763- 6.