

Çocukluk çağında kalıtsal nedenli tromboz

Inherited thrombophilia in childhood

Tiraje Celkan(*)

Özet

Kalıtsal trombofili nedenleri venöz tromboembolilerin (VTE) ortalama % 30'nun nedenidir. Kalıtsal ve kazanılmış trombofilik risk faktörleri, çoğu durumda VTE nedenlerini açıklamaya yeter. Ancak hala altta yatan bir risk faktörünün bulunmadığı için idyopatik olarak değerlendirilen olgular vardır. Tromboz tanı ve derecesini değerlendirmede kullanılacak laboratuvar methodlarını geliştirmek amacıyla bir çok çalışma yapılmaktadır. Hangi tromboz olguları detaylı incelenmeli? testlerin bize sağladığı yararlar nedir? kime profilaksi verilmeli? kim tedavi edilmelidir? tedavi süresi ne olmalıdır? Soruları sıkça sorulmaktadır. Bu sorulara kesin verilmiş cevaplar henüz yoktur. Bu yazıda çocukluk çağı kalıtsal nedenli trombozları genel yönleri ile tartışılıp son literatürler yardımı ile bu sorulara cevaplar aranmıştır.

Anahtar kelimeler: çocukluk çağı kalıtsal trombozları , tromboz tanısı, tromboz tedavisi

Summary

Inherited thrombophilia can explain approximately 30% of venous thromboembolism (VTE). Putting together all thrombophilic conditions , inherited or acquired , we can probably explain the great majority of VTE cases. Yet , there are cases still classified as idiopathic because no risk factor is identified. There have been attempts to develop laboratory methods that globally measure the existence and the degree of thrombophilia. Who should be tested and what are the potential benefits of testing? Who should be recommended to take prophylaxis or treatment? How long will the treatment continue? These are questions that no clear –cut definitions are found. In this article childhood thrombophilia is discussed the answers of questions with the help of latest literature are tried to be found.

Key words: childhood thrombophilia, diagnosis of thrombosis, treatment of thrombosis

Giriş

Tromboz damar içinde kan elemanlarından oluşan anormal bir kitledir. Prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik faktörler arasındaki hassas dengelerdeki bozukluk sonucunda oluşur (1-4). Tromboz oluşumunda Virchow'un 1856'da belirttiği 3 değişiklik söz konusudur (4).

1. Kan akımındaki değişiklikler (Reoloji, staz)
2. Damar duvar değişiklikleri

3. Pıhtılaşma faktör ve bunların inhibitörlerinin kan düzeylerindeki değişiklikler

Arteriyel trombozlarda endotel hasarı ve trombosit fonksiyonları önem kazanırken, venöz trombozlarda staz ve pıhtılaşma - fibrinolitik sisteme ait bozukluklar ön plana çıkmaktadır (Şekil 1). Bundan dolayı arteriyel trombuslar beyaz, venöz trombuslar ise kırmızı olarak adlandırılır (2).

Kalıtsal trombofililerin tamamının venöz tromboza eğilim yarattığı çalışmalarda gösterilmiştir (5-16).

(*) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Doç Dr.

Yazışma adresi: Dr. Tiraje Celkan, Armakent B 2/ 8 4. Levent , İstanbul,
Tel: Ev: 0 212 283 69 22, İş: 0212 414 30 00/ 21956, E- Mail : tirajecelkan@ yahoo.com

Hiperhomosisteinemi dışındaki kalıtsal nedenlerin arteryel tromboz eğilimini gösteren çalışma yoktur. Kalıtsal trombofili nedenlerinden birini taşıyan bireylerde tromboz riski artar, ancak yaşamları boyunca hiç trombotik atak geçirmemeleri de mümkündür. Bazen de bu kişilerde tekrarlayan ataklar arasında uzun süre asemptomatik dönemler olabilir. Bu durum, tek başına kalıtsal nedenlerin yeterli olmadığını, tromboz gelişiminde edinsel faktörlerin de önemli olduğunu vurgulamaktadır (1-16).

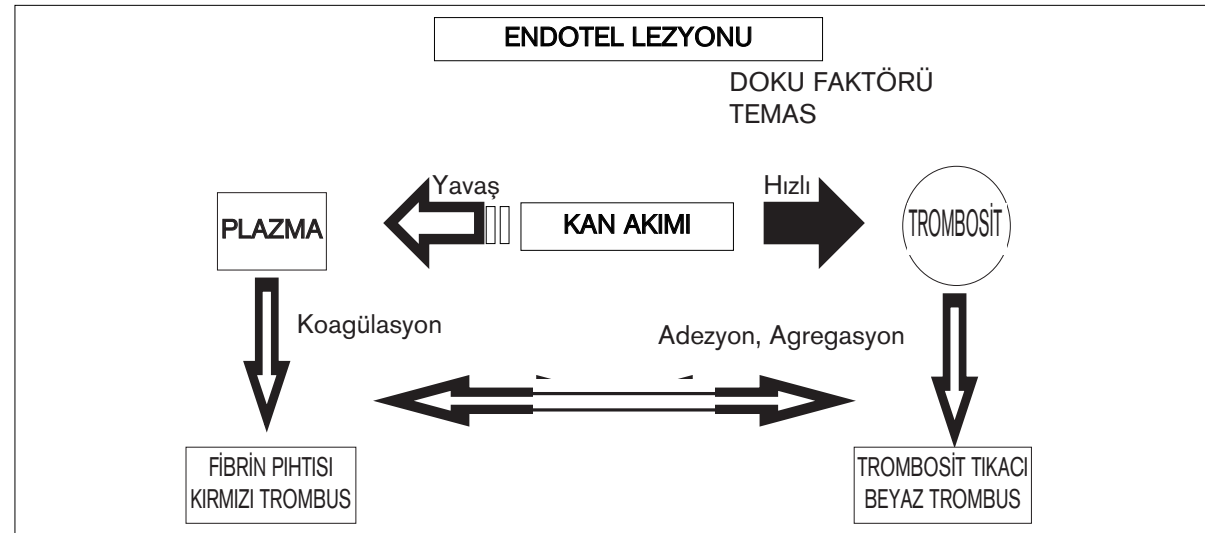
Tarihçe

İnsanlığın başlangıcından itibaren damar bütünlüğü bozulduğunda kanın jel şeklini (pıhtı) aldığı bilinmektedir. Milattan önce 2650 lerde Çin'de Huang Ti (4) eğer ayakta damar içinde kan pıhtılaşırsa ağrı ve titremeye neden olduğundan bahsetmiştir. Petit 1731'de (4) kan pıhtılaşmasının yaradan kan kaybını engellediğini belirtmiştir. Bundan 80 yıl sonra John Hunter yaşamın devamının ancak sağlam damar yatağında sıvı halde dolaşan kanın varlığında olabileceğini söylemiştir. Rokitansky 1852'de inflamasyon yada kanın kimyasal değişikliğinin pıhtılaşmaya neden olduğunu göstermiştir. Bu düşünce daha sonra 1856'da Virchow tarafından olgunlaştırılmış ve pıhtılaşmanın klasik 3 nedeni Virchow'un Triadı olarak benimsenmiştir (4).

Ailesel trombozlar yüzyılın başından itibaren dikkat çekmeye başlamasına rağmen, pıhtılaşma sistemindeki bilgilerin netlik kazanması ile birlikte ancak 1960' lardan sonra kalıtsal trombofililer (Thrombo-philia: Trombozu sevmeye) aydınlatılmaya başlanmıştır. İlk olarak 1965'de antitrombin (AT) eksikliğinin tromboza eğilim yaptığı gösterildi (4). Daha sonra 1981'de protein C (Pr C) ve 1984'de Protein S (Pr S) eksikliği saptandı. Fakat bu üç kalıtsal eksiklik trombozların ancak % 10-15'ini oluşturmaktaydı. Dahlback 1993' de aktive protein C (APC) direncini ve 1994'de Bertina'nın faktör V Leiden mutasyonunu tanımlaması ile trombofilili ailelerde nedenin % 50'si trombozların ise %20'si tanınmış oldu (4). Homosistein metabolizmasının tromboza etkisi 1994'de açığa çıkarıldı. Protrombin genindeki mutasyon sonucunda oluşan trombozlara ise 1996' dan itibaren tanı konulmaya başlandı. Faktör düzeylerinde yükseklik ve tromboz ilişkisi ise 2000'li yıllarla birlikte gündeme gelmeye başladı. Tüm bu buluşlara rağmen halen kalıtsal nedenli trombozların %40-60'ında neden gösterilememektedir (4,7).

Epidemiyoloji

Tromboz erişkin hastalığı olarak bilinirken son 10 yıldır çocuklardaki trombotik olaylara ilgi giderek



Şekil 1: Tromboz oluşum mekanizması

artmaktadır (16-26). Klinik bulgular, birçok sistem ve organ etkilenebildiği için çok renklidir ve hemen hemen her hastalığın ayırıcı tanısı sırasında düşünülmesi gereklidir. Özellikle Doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, sintigrafi gibi yöntemlerin uygulamaya girilmesi ile tanı kolaylaşmıştır. Olguların % 80'inin tanı aldığı sanılmaktadır (1-4). Genetik alanındaki gelişmeler düşünülen tanının moleküler düzeyde kesinleşmesini sağlamaktadır.

Tromboz ve tromboemboli eskiden genellikle uzun süre hastanede yatan hastaların sorunu olarak bilinirdi. Ancak hastanede kalma sürelerinin kısaltılması bu tip hastaların polikliniklerde tanı almasına neden olmaya başlamıştır. Erişkinlerde en sık olarak saptanan özellikle alt ekstremitte venöz tromboembolisi ve bunun sonucu gelişen akciğer embolisidir (3,4). Altmış yaş sonrasında her 10 yılda tromboz riski katlanarak artmaktadır. Çocuklarda ise tromboza en sık yenidoğan ve ergenlik döneminde rastlanılır (27). Yenidoğan bebeklerdeki kateter uygulamalarının sık olması ve uygulamalar sırasında endotel hasarı en önemli neden olarak görülmektedir. Yenidoğan döneminde antikoagülan sistemde Pr. C ve S, AT III, heparin kofaktör II düzeyleri düşük; alfa 2 makroglobülin ve trombomodulin düzeyleri yüksek, fibrinolitik sistemde plazminojen ve antiplazmin düzeyleri düşük doku plazminojen aktivatör ve plazminojen aktivatör inhibitör 1 düzeyi yüksektir. AT III, heparin kofaktör II ve Pr. S dü-

zeyleri ortalama 6. ayda normale ulaşırken Pr.C erişkin düzeye 4 yıldan sonra ulaşır. Ayrıca rölatif hemoglobin ve hematokrit yüksekliği yenidoğan dönemindeki riskin artmasında etkilidir (28-31). Adolesan dönemde ise hormonal değişikliklerle birlikte çevresel faktörlerin daha etkin olmasının (sigara, alkol, oral kontraseptif alımı) ve azalan alfa 2 -makrogobulin düzeyinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (31-37).

Çocukluk çağında sıklık 1/ 100000 , erişkin de ise 1/1000'dir (1,3,4,27). Semptomatik olanların ise 1/ 1 000 000 olduğu belirtilmektedir (yılda ortalama 117/ 100 000 semptomatik olgu). Ancak yine hastaneye başvuruların 5.3/ 10 000'ü ve yenidoğan servisinde yatanların ise 24/10 000'ünün tromboz öyküsü bulunmaktadır (35). Gürgey ve ark. çalışmalarında buldukları 5.9 % değerinin gelişmiş ülkelere göre 10 kat fazla olduğunu vurgulamaktadırlar (27,38).

Tromboz oluşumu multifaktöriyeldir. Genetik özelliklerin yanında çevresel faktörlerin devreye girmesi trombozun ortaya çıkma zamanı, şiddeti, tekrarlamasında etkili olmaktadır. Ana olarak tromboz nedenleri kalıtsal ve edinsel olarak ikiye ayrılır. Biz bu yazıda kalıtsal nedenli trombozları inceleyeceğiz. Bununla beraber çocukluk çağında saptanan trombozların % 76 sında medikal nedenler özellikle enfeksiyon ve kateter uygulamaları ile birlikte saptanmaktadır (38-42). Ancak % 25-56'sında kalıtsal bir bozukluk gösterilebilmektedir. Gürgey

Tablo I: Trombofili araştırmasının yapılmasının önerildiği durumlar.

<p>Ailede trombüs öyküsü Tekrarlayan trombüs 45 yaşından küçük olan olgular İdyopatik venöz trombozlu olgular Sağlıklı bireyler için önemsiz olan provokasyonlardan sonra oluşan trombozlarda (uzun yolculuklar, hamilelik, oral kontraseptif alımı) Arteryel ve venöz tromboz birlikteliğinde Arteryel tromboz ve tekrarlayan fetal kayıp varlığında Nadir olması beklenen bölgelerde saptanan trombozlarda Kumarine bağlı cilt nekrozları varlığında Neonatal purpura fulminans saptanan olgular Antikoagülan tedaviye dirençli olgular Gezici yüzeyel tromboflebit varlığında</p>
--

ve ark. çalışmalarında kateter uygulamalarını içermeyen çocukluk çağı trombozlarının % 68'inde enfeksiyon saptanmışlardır (38). Kalıtsal hematolojik neden % 32 olguda saptanırken; %12 olgu kaybedilmiş ve % 20 olguda ağır komplikasyon gelişmiştir. Bu çalışmada vurgulanan diğer bir konu tromboz saptanan olguların % 98 'inde birden fazla etyolojik neden gösterilmesidir (38). Klinik olarak tromboz olgularının %30-50'si inme (stroke) şeklinde belirlir (1-4).

Trombozlu bir olgu ile karşılaşıldığında cevaplanması gerekli sorular:

1. Tanı doğru mudur? Sadece klinik değil, diyagnostik açıdan yardımcı olacak özellikle radyolojik tanı araçları kullanılmalıdır.
2. Yoğun ve masraflı testler öncesinde edinsel ve sık rastlanılan tanı ve nedenler uzaklaştırılmalıdır. Çocuklukta özellikle enfeksiyon ve kateter varlığı, erişkinde ise kanser araştırılmalıdır.
3. Bireysel ve aile öyküsü detaylı şekilde alınmalıdır. Tromboz öyküsü başlangıç zamanı, önceki trombozlarda lokalizasyon iyice araştırılmalıdır. Geçirilmiş cerrahi girişim, travma, kalp yetmezliği, immobilizasyon, hamilelik sorgulanmalıdır.
4. İleri araştırma yapılmalı mı sorusu cevaplanmalı ve hangi testler seçilmeli belirlenmelidir.
5. Kalıtsal tromboz etyolojisi saptanan bireylerin ailelerinde taramalar yapılması ve klinik bulgu veren ve vermeyen akrabalara yaklaşım planlanmalıdır.
6. Tedavi seçenekleri ve süresi belirlenmelidir.
7. Profilaksi verilecek olgular belirlenmelidir.

Bu nedenle teşhiste kullanılacak testlerin seçimi önem kazanmaktadır. Belirli bir bozukluk saptandığında diğer olası bozuklukları aramadan vazgeçilmemelidir, çünkü tromboz multifaktöriyeldir (43). Bu testlerin bir kısmı pahalı, yapılması zor ve her laboratuvar koşullarına uygun olmamasına rağmen

1. Basamak Testleri

1. Tam kan sayımı, periferik kan yayması
2. Fonksiyonel aktive protein C (APC) rezistans ölçümü ve/ veya Faktör V Leiden (FVL) gen araştırması

3. Protrombin 20210 gen araştırması
4. Homosistein düzeyi
5. AT düzeyi
6. Pr. C
7. Pr. S ve serbest Pr. S
8. Faktör VIII aktivitesi
9. Lupus antikoagülan testi ve antikardiyolipin antikor taraması
10. Hemoglobin elektroforezi ve orak hücreli anemi taraması

2. Basamak Testleri

1. basamak testleri normal olan ve tekrarlayan trombozlu olgular
1. Öglobin lizis zamanı
2. Plazminojen aktivitesi
3. Fibrinojen incelemesi (Disfibrinojemi), trombin zamanı, reptilaz zamanı
4. Paroksizmal gece hemoglobinürisi (PNH) taraması

3. Basamak Testleri

Araştırma amaçlı

1. Faktör XII, XI, IX,VII, vWF ve multimerler
2. Spontan trombosit agregasyonu
3. Trombosit integrin polimorfizmleri
4. Heparin kofaktör II
5. t-PA (doku plazminojen aktivatörü)
6. DFYI (Doku faktör yol inhibitör)
7. Trombomodulin
8. MTHFR gen
9. Lipoprotein a

Kalıtsal Tromboz

1. Protein C yolağı bozuklukları
APCR-FVL
Pr. C
Pr. S
Protrombin 20210 mutasyonu
Artmış Fak VIII ve diğer faktörler
2. AT III azalması
3. Hiperhomosisteinemi
Sistatyon β -sentaz azalması
Metyonin sentetaz eksikliği
Termolabil metilen tetra hidro folat redüktaz (MTHFR)
4. Fibrinolitik aktivitede bozukluk
PAI 1 aktivite artışı (4G/5G polimorfizmi)
Plazminogenemi

5. Disfibrinogenemi
6. Hemoglobinopati
7. Trombosit bozuklukları

Aktive Protein C Rezistansı

Trombofilili nedeni olarak genetik bozuklukların en sık rastlanılanı aktive protein C rezistansıdır (APCR) (1-4). Sıklığı beyaz ırkta %3-8, zencilerde ise %1'den azdır. Türkiye'de de sağlıklı bireylerde taşıyıcılık %7-10 arasında saptanmıştır (44,45). Aktive protein C rezistansı (APCR) olan olguların %90'nından fazlasında tek nokta mutasyonu sonucunda (G1691A) 506 nolu amino asit arginin yerine glutamin gelmektedir. Ayrıca FV 4070 (A4070G) mutasyonu da vardır. Akar ve ark. (3) çalışmalarında bu mutasyonu taşıyan çocuklarda tromboz riskinin daha düşük olduğunu belirtmektedir. Bu mutasyonlar sonucunda doğal antikoagülan olan Pr C , Faktör V' e bağlanarak koagülasyon inhibisyonunu gerçekleştiremez ve pıhtılaşma kontrolsüz olarak devam eder. Otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Heterozigotlarda 3-8, homozigotlarda ise 50-80 kat tromboza yatkınlık artmaktadır (1-4, 46-49). Tanı için moleküler testlerden önce aPTT'nin bir modifikasyonu olan APCR oranı bakılabilir. Test için APC ilave edilerek ve edilmeyerek elde edilen aPTT sonuçları oranlanır. Genellikle 2.0 altındaki değerler anormal kabul edilir. Testin duyarlılık ve özgüllüğü % 85-95 civarındadır. Ancak oral antikoagülan , oral kontraseptif alan ve heparin kullananlarda, gebelerde, protein S eksikliğinde, lupus antikoagülan varlığında , faktör eksikliği ya da yüksekliği durumlarında kullanılamaz . O zaman modifiye APC direnci testi önerilir. APCR olan hastaların %30'unda orta yaş öncesinde tromboz saptanır. Çocuklarda genellikle APCR ile birlikte başka risk faktörü yoksa tromboz nadirdir.

Protrombin Gen Mutasyonu

Protrombin geninin 20210 pozisyonunda G-A değişimi sonucunda plazma protrombin düzeyi artar.

Toplumda %2-3, trombozluhalarda %6 oranında saptanmaktadır (1-4, 50). Tromboz riskini 3-5 kat arttırmaktadır. Plazma protrombin düzey ölçümü pek çok klinik durumdan etkileneceği için tarama amacıyla önerilmez. Mutant alel tanısı için moleküler analiz şarttır.

Hiperhomosisteinemi

Sistatyon beta-sentaz ve metilen tetra hidro folat redüktaz genlerindeki mutasyon sonucunda plazma homosistein düzeyi artar (51). Toplumun yaklaşık %10'unun metilen tetra hidro folat redüktaz C677T taşıdığı ve hafif hiperhomosisteinemi olduğu bilinmektedir (4).

Homosisteinin kan düzeyi 5-15 mmol/l dir (1-6 yaşta $3,87 \pm 1,4$ mmol/l, 7-11 yaşta $8,7 \pm 1,4$ mmol/l , 12-17 yaş $13,54 \pm 1,44$ mmol/l) (3) . Çok hafif yüksekliğinin bile tromboz riskini arttırdığı belirtilmektedir. Toplumda %5-10 oranında rastlanılır ve tromboz riskini 2,5 kat artırır. Bu etkisini doku faktör düzeyini artırarak yaptığı düşünülmektedir. Edinsel homosistein yüksekliğine neden olan sebepler arasında renal yetersizlik, hipotiroidizm, metotreksat tedavisi, teofilin, fenitoin, oral kontraseptifler ve kolsişin kullanımı vardır. Folik asit ve B12 vitamin eksikliği de hiperhomosisteinemiye yol açar. Diğer kalıtsal nedenli trombozlar genellikle venöz tromboz nedeni olurken , hiperhomosisteinemi arteriyel ya da venöz tromboz nedeni olabilir (52).

Antitrombin, Protein C ve Protein S eksiklikleri

Üç tip eksiklikte otozomal dominant geçişlidir. Homozigot ATIII eksikliği çok nadirdir ve yaşla bağdaşmaz. Homozigot Pr. C ve Pr. S eksikliği doğumdan sonraki ilk saatlerde oluşan purpura fulminans nedenidir (53,54). Etkilene hastalarda ayrıca oftalmik, serebral, büyük organ damar trombozları saptanabilir. Heterozigotlar da daha hafif bulgularla seyredir. Bu olgularda heparin verilmenden oral antikoagülan başlanıldığı zaman izlenen cilt nekrozları tipiktir. Cilt nekrozlarının nedeni K vitamini bağımlı olan bu proteinlerden Protein

C'nin yarılanma süresinin (6 saat) pıhtılaşma faktörlerinden daha kısa olmasıdır. Bu antikoagülan protein eksikliği olan olguların orta yaşa kadar tromboz olma şansları %50'dir (4).

Antitrombin III Eksikliği

Bir plazma glikoproteinidir. Trombin ve IXa, Xa, XIa, XIIa ve kallikreini inhibe eder. Fibrin oluşumunun en güçlü inhibitörüdür. Etkisi heparin varlığında yaklaşık 1000 kat artar.

Tip I AT eksikliği: Miktar olarak azalma saptanır.

Tip II AT eksikliği: Miktar normal ancak fonksiyon bozuktur.

Tip II RS: AT molekülü 'reaktive site' (aktif bölge) bozukluğu.

Tip II HBS: AT molekülü 'heparin binding site' (heparin bağlanma bölgesi) bozukluğu.

Tip II PE: AT molekülünde 'Pleitropic effect' bozukluğu.

Tanı için önce fonksiyonların araştırılması daha sonra miktar tayini uygundur. Düzey genellikle %80-120 arasında olup, %70'in altı AT eksikliğini gösterir. Tromboz akut dönem, nefrotik sendrom, heparin kullananlar, karaciğer yetersizliği, yaygın damar içi pıhtılaşması, preeklamsi, oral kontraseptif kullananlar, postoperatuar dönemde AT düzeyi düşük saptanır.

Protein C Eksikliği

Karaciğerde sentezlenen ve K-vitamine bağımlı bir glikoproteindir. Trombin ve trombomodulin molekülü tarafından aktive edilir. Aktif Pr. C (APC) FV

ve FVIII selektif olarak proteolize uğratır. Bu etki için Pr. S ile kompleks oluşturması ve uygun fosfolipid yüzeyi olmalıdır.

Tip I Pr. C eksikliği: Miktar olarak azalma saptanır.

Tip II Pr. C eksikliği: Miktar normal ancak fonksiyon bozuktur.

Tanı için yine önce fonksiyonların araştırılması daha sonra miktar tayini uygundur: Pr. C aktivitesi genellikle %70-140 arasında olup, heterozigotlarda %50'in, homozigotlarda %5'in altında Pr. C düzeyi saptanır. Tromboz akut dönem, oral antikoagülan kullananlar, karaciğer yetersizliği, YDİP, APS, oral kontraseptif kullananlar, postoperatuar dönemde ve uzun süreli hastanede yatanlarda Pr. C düzeyi düşük saptanır. Kan düzeyi oral antikoagülan alanlarda ancak ilaç kesildikten en az 10 gün sonra bakılabilir.

Protein S Eksikliği

Karaciğer, endotel, megakaryosit ve leydig hücrelerinde sentezlenen ve K-vitaminine bağımlı diğer bir glikoproteindir. Aktif Pr. C (APC) için kofaktör görevi görür. Ayrıca tenaz ve protrombinaz komplekslerini APC'den bağımsız olarak inhibe eder. Plazmada % 40 serbest geri kalanı ise (C4b) bağlı şekildedir.

Tip I Pr. S eksikliği: Total ve serbest Pr S miktarı azalmış olarak saptanır.

Tip II Pr. S eksikliği: Total ve serbest Pr S miktarı normal ancak fonksiyon bozuktur.

Tip III Pr. S eksikliği: Total Pr S miktarı normal, serbest Pr S miktarı azalmıştır ve fonksiyon bozuktur. Tanı için yine önce fonksiyonların araştırılması

Tablo II: Kalıtsal trombofili nedenleri ve görülme sıklığı (1).

Bozukluk	Toplumda sıklık %	Trombozlu hastalarda sıklık %
AT eksikliği	0.02	1
Pr.C eksikliği	0.2	3
Pr.S eksikliği	0.1	1-2
APC direnci	3-6	20
Hiperhomosisteinemi	5-10	10-25
Protrombin 20210	1-2	6
F VIII yüksekliği	11	25

önerilmektedir, ancak APC olan olgularda yanlış sonuç alınması testlerin kullanımını sınırlamaktadır. Pr.S bağlayan protein olan kopleman bir alt grubu C4b' nin akut faz reaktan olarak artması testleri daha da komplike hale getirmektedir. Pr. S aktivitesi genellikle %70-140 arasında olup, %30'un altında konjenital Pr.S eksikliğinden şüphelenilir. Tromboz akut dönem, oral antikoagülan kullananlar, karaciğer yetersizliği, YDİP, APS, oral kontraseptif kullananlar, postoperatuar dönemde ve uzun süreli hastanede yatanlarda hem serbest hem de total Pr. S düzeyi azalmaktadır. Kan düzeyi oral antikoagülan alanlarda ancak ilaç kesildikten en az 10 gün sonra bakılabilir. Heparin kullanıldığında ise son dozdan 12-24 saat sonra kan alınarak Pr.C ve S bakılabilir.

Faktör Düzeyi Yükseklikleri

Son yıllarda derin ven trombozlu hastalarda F VIII düzeyi yüksek saptanmıştır (4, 55). Bu durumun ailesel olduğu ile ilgili birçok çalışma yayınlanmaktadır. Ancak bu artışı açıklayacak genetik bozukluk henüz gösterilememiştir. Kan düzeyinin % 200 üzerinde olmasının tromboz riskini 4 kat arttırdığı belirtilmektedir. Faktör VIII edinsel olarak akut faz reaktanı olarak da artabilir. Ayrıca F VIII düzeyi A ve B kan grubu olan kişilerde O kan grubu olanlara göre daha yüksektir (4).

Faktör VIII'den başka II, IX, XI ve TAFI (trombin activated fibrinolysis inhibitor) düzeyinin yüksek olmasının tromboz riskini arttırdığı bilinmektedir (56,57). Bölümümüzde lösemi tedavisi alırken (Lösemi tedavisinde kullanılan L-asparaginaz ve steroid tedavileri edinsel tromboz nedenidir) (58) intrakranial tromboz gelişen 3 olgumuzda ailevi F VIII yüksekliği saptanmıştır (59).

Lipoprotein a Yüksekliği

Yüksek lipoprotein a'nın erişkinlerde kardiovasküler hastalığa neden olduğu bilindiği gibi , antifibrinolitik etkisinden dolayı venöz trombozlar için risk faktörü oluşturduğu da bilinmektedir (1-4,49,60).

Serum seviyesinin 30mg/dl den daha yüksek olması çocukluk çağında tromboemboli riskini arttırmaktadır. Normal şartlar altında lipoprotein a LDL taşır. Lipoprotein apoproteine bağlanır. Apoprotein yapı olarak plazminojene benzer. Lipoprotein :

- Ürokinaz ve streptokinaz ile plazminojen bağlamak için yarışır.
- Plazminojen aktivitesini arttıran protein olan tetranektine bağlanır.
- Plazminojenin endotel ve makrofajla etkileşimini azaltır.
- Fibrinojen ve fibrine bağlanarak fibrinolizisi bozar (4).

Tüm bu etkilerinin sonucunda trombojenik özelliği ortaya çıkar.

Plazminojen Eksikliği

Fibrinin artık gerekli olmadığı durumda plazminojen serin proteazların etkisi ile plazmin haline dönüşükten sonra fibrini parçalar. Plazminojen eksikliği nadir görülür. Düzeyin %40'ın altına düşmesi tromboza neden olur. Genellikle geç adölesan dönemde bulgu verir. Plazminojen aktivatörlerinin azalması da klinik olarak benzer bulgu verir.

PAI 1 (Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1)

Plazminojen serin proteazların etkisi ile plazmin haline dönüşüp fibrini parçaladıktan sonra etkisini kaybetmelidir. Fibrinolitik aktiviteyi sınırlama görevini ise plazminojen aktivatör inhibitörleri sağlar. PAI 1 doku ve ürokinaz kaynaklı plazminojeni en hızlı ve güçlü şekilde inaktive eder. Eksikliği oldukça nadirdir. Düzeyinin arttığı durumlarda ise plazminojen aktifleşemeyeceği için tromboza eğilim olur. Genotip analizlerinde promotör bölgede -675. pozisyonda G nükleotid delesyonuyla ilişkili bulunmuştur. 4G / 4G ve 4G/5G variantlarının diğer kalıtsal trombofili nedenleri kadar etkili olmasa da trombozlu olgularda daha sık saptandığı gösterilmiştir. Edinsel PA eksikliklerine kalıtsal PAI 1 olgularından daha sık rastlanılır (akut miyokard enfartüsü, diabetes mellitus, ülseratif kolit, Crohn hastalığı vb).

Disfibrinojemi

Disfibrinojemilerde kanama olabildiği gibi tromboza eğilim de saptanabilir. Trombin zamanının kısa olarak ölçüldüğü ve reptilaz zamanı uzun olan hastalar daha fazla tromboza eğilimlidir. Faktör replasmanı daha çok kanama olan olgularda önerilmektedir.

Trombozlu Hastada Klinik İzlem

Tanıda altın standard venografidir, ancak Doppler ultrasonografi, CT, MRI sıklıkla kullanılmaktadır. Doppler ultrasonografisi özellikle üst vücut bölgesi tromboembolilerinde duyarlı değildir (61). Tromboza tanı konulduğunda ise konjenital olanların belirlenmesi zordur. Çünkü sepsis, malign hastalıklar ve sistemik lupus eritematosus (SLE) (62) alevlenmeleri ve trombozun akut döneminde anti koagülan proteinlerin kan düzeyleri düşük saptanır. Testler ideal olarak 3-6 ay sonra tekrarlanmalıdır. Böylece edinsel ve herediter olanlar saptanarak antikoagülan tedavi süresi belirlenebilir. Herediter olaylarda hasta tekrarlamalar açısından bilinçlendirilmelidir. Genç kızlar oral kontraseptif kullanım sırasında ve hamileliklerinde karşılaşılabilecekleri tromboz riski açısından haberdar edilmelidirler (63). Venöz tromboz, ölü doğum öyküsü, tekrarlayan düşüklere ve kalıtsal trombofilisi olan hastaların tüm gebelikleri boyunca ve postpartum 6 hafta düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ile profilaksi almaları gereklidir (5,64). Yine kalıtsal trombofilisi olan olgularda uzun süreli immobilizasyon, cerrahi ve ağır enfeksiyonlar sırasında profilaksi yapılması önerilmektedir. Immobilizasyon açısından özel bir durum 3000 milden uzun uçuşlardır. Herediter trombofilisi olanlarda uzun uçuş öncesi LMWH verilmelidir. Kalıtsal trombofilisi olan olgular hormon replasman tedavilerinden kaçınılmalıdır.

Akut trombozun tedavisinde önce klasik heparin daha sonra LMWH verilmektedir (65,66). Eğer tıkanma hayatı tehdit edici boyutta ise doku plazminojen aktivatörü yada rekombinant ürokinaz bir he-

matologun gözetiminde önerilir (67). Daha sonra tedaviye oral antikoagülan yada LMWH ile en az 3-6 ay devam edilir. Bu tedaviden sonra her riskli durum söz konusu olduğunda profilaksi yapılmalıdır. Altta yatan herediter hastalığı olmayan çocuklarda kateter kaynaklı trombozlarda uzun süreli tedavi yada profilaksiye gerek yoktur. Ancak tekrarlayan tromboz yada ciddi organ trombozları olanlarda ve herediter tromboz mutasyonları taşıyanlarda antikoagülan tedavi ömür boyu yapılmalıdır (5). Kumadin kullananlarda takip INR (68-70), LMWH alanlarda ise anti faktör Xa seviyesi ile yapılır. İdeal doz INR düzeyini 2-3 arasında tutan dozdur. Bu tedavilerin en önemli yan etkisi osteoporoz olduğu için kemik dansitesi ve büyümenin belli aralarla incelenmesi gereklidir (71).

Derin ven tromboz hikayesi olan her hastada pulmoner emboli, tekrarlayan tromboz ve kronik ağrı renk değişikliği ve şişkinlikle karakterize posttrombotik sendrom olma olasılığı vardır. Ancak çocuklarda bu komplikasyonların sıklığını gösteren çalışmalar henüz yoktur (72-73).Tedavi kesildikten sonra ilk yıl tekrarlama şansı %5-15'dir (5, 27). Yineleyen trombozların %5'i fatal seyredebilir. Miyokard enfarktüsü ve iskemik stroke sonuçları nedeniyle en çok korkulan arteriyel trombozlardır. Erişkinlerdeki çevresel faktörlerden arteriyel trombozda yeri olan sigara, hiperlipidemi, diyabet ve hipertansiyon çocukluk çağında henüz etkin olmadığı için arteriyel trombozlar çocuklukta daha nadirdir.

Çocuklarda antitrombotik tedavi

Çocuklarda tromboembolik olaylara son 10-15 yıldır ağırlık verilmesi nedeniyle tedavi konusunda üzerinde görüş birliğine varılmış tedavi protokolları henüz oluşturulmamıştır. Gene benzer şekilde tedavi süresi ve profilaksi konuları tartışmalıdır. Genel olarak tedavinin gerekli olduğu durum venöz ve arteriyel tromboemboli komplikasyonları, profilaksinin gerekli olduğu durum ise mekanik ve prostatik kalp kapakçığı varlığı ve kardiyak kateterizasyon yada santral arteriyel kateter kullanımı ile belirlenmektedir (5,27).

Çocuklarda tromboz tedavisinde kullanılan ilaçlar sınırlıdır. Bunlardan en sık kullanılan standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve kumadin-den bahsedilecektir.

Heparin

AT III'ü katalize ederek etkisini gösterir. İlk üç ayda ATIII düzeyi düşük olduğu için heparin tedavisine yanıt yenidoğanlarda düşük ve tedavi monitörizasyonu güçtür. Yarılanma süresi normalde 60 dakikadır ancak çocuklarda heparinin vücuttan atılımı daha hızlı olduğundan erişkin hastaya göre daha fazla heparine gerek duyulur. 75-100 ü/ kg 10 dakikada yüklenildikten sonra 1 yaş altı hastalarda 28ü/ kg/ saat ve 1 yaş üstü çocuklarda 20ü/ kg / saat dozu ile tedaviye devam edilir. Derin ven trombozunda minimum 5 gün eğer tromboz yaygın ve pulmoner emboli varsa 7-10 gün tedaviye devam edilir. Tedavi sırasında amaç aPTT' yi 60-85 sn aralığında tutmaktır. Bu düzey elde edilemediğinde 4 saatlik aralarla aPTT ölçülerek total doz üzerinden % 10-15 artırılır yada azaltılır Tablo III. İntra venöz verilen heparinin etkisi 2-3 saat, subkutan verilenin ise 12 saat sürer. Derin ven trombozu olan olgularda heparin tedavisinin 2.günü, yaygın ve pulmoner emboli varlığında ise daha geç dönemde (5. gün) oral antikoagülan (kuma-

din) tedaviye eklenir. Tedavi beraber sürdürülür ve INR >2 değerine ulaşıldığında heparin kesilebilir (66,67). Yenidoğanlar kumadinsiz sadece heparinle 10-14 gün tedavi edilebilir (Yenidoğanlarda K vitaminine bağlı faktörlerin fizyolojik düşüklüğüne bağlı olarak kumadin önerilmemektedir).

Heparin kullanımı sırasında genellikle 3-5. günlerde mutlaka trombosit sayılmalıdır. Genellikle 5. günden sonra oluşan trombositopeni tedavi başlangıcına göre % 50'den fazla bir düşüş gösteriyorsa ya da ulaşılan trombosit değeri <100.000/ mm³ ise HIT (heparin induced trombositopeni) tanısı konulup heparin tedavisi sonlandırılmalıdır (74). Heparin tedavisinin diğer önemli yan etkisi kanamadır. Kanama varlığında ilacı kesmek genellikle yeterli olur. Çünkü heparinin yarılanma süresi kısadır. Ancak heparini nötralize etmek için protamin sülfat kullanılabilir (Tablo IV). Protamin sülfat kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken son 2 saat içinde verilen heparin miktarı ve geçen süredir. Protamin olası alerjik reaksiyonlar için yavaş verilmeli ve kesinlikle 50 mg dozu geçilmemelidir.

Heparin tedavisi sırasında intramüsküler enjeksiyon ve arteryel kan alımından ve analjezik olarak aspirin kullanımından sakınılmalıdır.

Heparin kullanan bir hastada cerrahi öncesinde 6 saat içinde heparin alımı kesilmeli ve ameliyattan 3 saat öncesi PTT bakılıp normal sınırlarda ise ope-

Tablo III: Standart Heparin Tedavisi (1).

aPTT	Bolus ü/kg	Değişiklik ü/ kg/saat	APTT tekrarı
<50	50	%10 arttır	4 saat sonra
50-59	0	% 10 arttır	4 saat sonra
60-85	0	Değişiklik yapma	24 saat sonra
86-95	0	%10 azalt	4 saat sonra
96-120	0	%10 azalt	4 saat sonra
>120	0	%15 azalt	4 saat sonra

Tablo IV: Protamin nötralizasyon dozları.

Son heparin dozundan sonra geçen süre	Protamin sülfat dozu
<30 dakika	1mg/100 ü
30-60 dakika	0,5-0,75mg/100 ü
60-120 dakika	0,375-0,5 mg/100 ü
>120 dakika	0,25-0,375 mg/100 ü

rasyon gerçekleştirilmelidir. Ameliyat sonrası 8. saatte sonra eski dozla tedavi kalındığı yerden tekrar başlatılmalıdır. Kanama durumunda ya da riski söz konusu ise heparinizasyona ara verilmelidir.

Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin (DMAH)

DMAH standart heparinin enzimatik veya kimyasal olarak kırılması ile elde edilen , antitrombin ve anti Xa aktivite ve molekül ağırlıklarına göre birbirlerinden ayrılan antitrombotik ilaçlardır (75-77). Subkutan kullanılabilirler için hastaların hastanede yatma zorunluluğunun olmaması heparine göre en büyük üstünlükleridir. Ayrıca monitorizasyon gereksiniminin olmaması diğer avantajdır. Bakılabilirse anti-faktör Xa düzeyi ölçümü ile takip önerilmektedir. Standart heparin tedavisine göre kanama ve HIT gelişim riski daha düşüktür.

Piyasada bulunan bir çok DMAH varsa da bunların etki açısından birbirleri ile eş olmadığı bilinmeli ve alternatif ilaç olarak kullanılmamalıdır. Çocukluk çağı trombozlarında Enoxaparin ve reviparin önerilmektedir. Bu yaş grubunda yapılan çalışmaların çoğu Enoxaparin (Clexane) ile yapılır.

Tedavi dozu < 2 ayda 1.5 mg/ kg 12 saatte bir >2 ayda 1.0 mg/ kg 12 saatte bir

Profilaksi dozu: 0,3mg/kg/gün SC'dir. (1mg= 100 ü)

Kanama gibi istenmeyen yan etki durumunda ilacı kesmek yeterli olmaktadır. Kanamaya neden olabilecek girişimler öncesinde DMAH'in en az 2 dozunun atlanması yeterlidir. Bu da genellikle tedaviye bir gün ara verilmesine eş gelmektedir.

Kumadin

Etkisini K vitaminine bağlı proteinlerin plazmadaki konsantrasyonunu azaltarak gösterir. Yenidoğan döneminde kanama riski nedeniyle kullanımı pek önerilmemektedir. Kumadin tedavisi sırasında hasta PT ile izlenir (68,69). Amaç INR (International Normalised Ratio) düzeyini 2-3 arasında tutmak olmalıdır. Mekanik kalp kapakçığı protezi olanlarda ise INR 2,5-3,5 arsında tutulması istenilir (78,79).

Genellikle önerilen doz yükleme için 0,2 mg/kg / gün (1-4 gün) ve idame için 0,1 mg/kg / gün'dür. Çeşitli ilaçlar kumadinle birlikte alındığında metabolizmasını değiştirir ve sabit INR elde etmek bazen çok zor olabilir (80,81). Kumadin alırken birlikte alınan mama, parenteral beslenme ya da kullanılan vitaminler içindeki K vitamini düzeyleri önem kazanır. Yeterli antikoagülan etki sağlanmadığında beslenmede tüketilen yeşil yapraklı bitki miktarı araştırılmalıdır.

Antitrombotik tedavi 5 gün için planlanıyorsa heparin tedavisinin 2 veya 3. günü; en az 10 gün planlanıyorsa heparin tedavisinin 5. gününde kumadin başlanması önerilmektedir.

Genellikle cerrahi öncesi INR'nin <1,5 olmasının yeterli olduğu belirtilmektedir. Bu düzeyin elde edilebilmesi için girişimden 2-3 gün önce ilaç alımı kesilmelidir. Eğer bu kumadinin kesildiği dönem tromboz açısından riskli ise heparin başlanması ve ameliyattan 48 saat sonrasına kadar devam edilmesi önerilir. Çünkü hemen ameliyat sonrası kumadin tekrar başlanılsa bile etkili kan düzeyi ancak 48 saat sonra elde edilir.

En önemli yan etkisi kanamadır. İlaç kullanan 1/5 hastada minör kanama bulguları (ekimoz) vardır. Ayrıca trakeal kalsifikasyon (82), saç kaybı ve osteoporoz (83) yan etkileri olabilir.

Antidotu K vitamindir. INR <5 ise doz atlanması yeterli olurken, kanama varsa ve INR > 5 ise hem K vitamini yapılmalı hem de taze donmuş plazma verilmelidir.

Çocukluk çağında antiplatelet ve trombolitik tedavi çok tercih edilmemektedir.

Antiplatelet tedavi için en sık aspirin kullanılmaktadır. Tedavi monitorizasyonu gerekmediği gibi tedavi için doz konusunda bir birliktelik yoktur. En sık 1-5 mg/kg/gün dozu kullanılmaktadır. Günde total alınan 30mg aspirinin bile yeterli antiplatelet etkisi olacağını savunan çalışmacılar vardır.

Diğer antiplatelet ajan ise dipridamol' dür (Dri-sentin, Kardisentin, Tromboliz, Trombosentin 75 mg tablet). Dozu 2-5 mg/kg/ gündür. Fosfodiesterazı inhibe ederek, trombosit siklik AMP seviyesini

arttırarak agregasyonu engellediği düşünülmektedir. Tiklopidin (Agretik, Ticlid, Ticlocard 250 mg oral tablet) ve Klopidoğrel (Plavix 75mg oral tablet) ADP bağlı trombosit agregasyonunu inhibe eder. Son yıllarda glikoprotein IIb-IIIa antagonistleri (Tirofiban= Aggrastat, Eptifibatide= İntegrilin, Abciximab, Lamifiban) antiplatelet olarak kullanılmaktadır. Ancak çocuklardaki kullanımı konusunda henüz yeterli bilgi yoktur.

Trombolitik tedavi plazminojenin plazmine dönüşümünün hızlandırılması esasına dayanır (84-89). Bu hastalarda izlenmesi gereken parametre kan fibrinojen düzeyidir. Ayrıca tedavinin 6. saatinden sonra kan plazminojen düzeyine de bakılabilir. Tedavi sırasında trombosit değeri 100.000mm³ ve fibrinojen düzeyinin 1 g/L üzerinde olması önerilir. Yoksa kanama riski artar. Aktif kanaması olanlar, son 10 gün içinde genel cerrahi ya da son 21 gün içinde nöroşürjik operasyon geçirenlere trombolitik tedavi önerilmez. Bu amaçla en sık urokinaz (Urokinase – KGCC 250.000 ve 500.000 ünitelik flakonlar), streptokinaz (Streptase 250.000,750.000, 1.500.000 ünitelik flakonlar) doku plazminojen aktivatörü (Actilyse 50 mg flakon) kullanılabilir. Erişkinde kullanılan dozlara göre çok düşük dozda doku plazminojen aktivatörü kullanımı çocuklarda başarılı sonuç vermiştir (89).

Kaynaklar

1. Gürgey A. Tromboz Katkı Dergisi 2001; 22: 170-217.
2. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 3th ed. San Diego: Academic Press 2000: 233-87.
3. Ulutin O. Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji kongresi Eğitim kitapçığı 2001, 2002 ve 2003 yılları, İstanbul.
4. 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.
5. Revel-Vilk S, Massirote P. Thromboembolic diseases of childhood. Blood Reviews 2003; 17: 1-6.
6. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med. 2001; 344:1222 – 31.
7. Manucci PM. Inherited thrombophilia: the past, the present, the future. 8th congress of the European hematology Association 2003; 158-63.
8. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA et al. Inherited thrombophilia: part I. Thromb Haemost 1996; 76: 651-62.
9. Pineo GF, Hull RD. Thrombophilia: disorders predisposing to venous thromboembolism. Baill Clin Haematol 1998; II: 525-40.
10. Michiels JJ, Hamulyak K. Laboratory diagnosis of hereditary thrombophilia. Semin Thromb Hemost 1998; 24: 309-20.
11. Tripodi A, Mannucci PM. Laboratory investigation of thrombophilia. Clin Chem 2001; 47: 1597-1606.
12. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. Blood 1998; 92: 2353-8.
13. 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.
14. Simioni P, Sanson BJ, Pradoni P et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. Thromb Haemost 1999; 81: 198-202.
15. 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.

16. Anton N, Massicotte P. Venous thromboembolism in pediatrics. *Semin Vasc Med* 2001; 1: 111–21.
17. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, Franz F, Zerbini P, Tognin G. The Incidence of venous thromboembolism in thrombophilia. *Blood* 2002; 100: 2403-5 .
18. Sutor AH, Uhl M. Diagnosis of thromboembolic disease during infancy and childhood. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 237–46.
19. Kearon C, Crowther M, Hirsh J. Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders. *Annu Rev Med* 2000; 51:169–85.
20. 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.
21. Ehrenfoth S, Junker R, Koch HG et al. Multi-center evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. *Eur J Pediatr* 1999; 158: S 97–104.
22. Bonduel M, Hepner M, Sciuccati G, Torres AF, Pieroni G, Frontroth JP. Prothrombotic abnormalities in children with venous thromboembolism. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 66–72.
23. 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.
24. Kosch A, Junker R, Kurnik K et al. Prothrombotic risk factors in children with spontaneous venous thrombosis and their asymptomatic parents: a family study. *Thromb Res* 2000; 99: 531–7.
25. Nowak-Gottl U, Junker R, Kreuz W et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001; 97: 858– 62.
26. Manco-Johnson MJ. Disorders of hemostasis in childhood: risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 710– 4.
27. Gürgey A. Trombozlu hastaya yaklaşım. IV. Ulusal hemofili kongresi Mayıs 2003, 59-65, Adana.
28. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995; 96: 939–43.
29. Nowak-Gottl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76: F163–7.
30. 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; 3: 534–9.
31. Bokenkamp A, von Kries R, Nowak-Gottl 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.
32. 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.
33. Streif W, Andrew ME. Venous thromboembolic events in pediatric patients. Diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 1283–1312.
34. Andrew M, David M, deVeber G, Brooker LA. Arterial thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Haemost* 1997; 78: 715–25.
35. 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.
36. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasig RA, Heijmans HSA, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands. *J Pediatr* 2001;139: 676–81.
37. 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.
38. 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.
 39. 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.
 40. 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: 358–63.
 41. Talbott GA, Winters WD, Bratton SL, O'Rourke PP. A prospective study of femoral catheter-related thrombosis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 288–91.
 42. 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: 237–41.
 43. Veilhaber H, Ehrenforth S, Koch HG, Scharer I, van der Werf N, Nowak-G_ottl 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.
 44. Akar N, Akar E, Dalgın G, Sözüöz A, Ömürlü K, Cin Ş. Frequency of Factor V 1691 (G-A) mutation in Turkish Population. *Thromb. Haemost* 1997; 78: 1527- 8.
 45. Gürgey A, Mesci L. The prevalence of Factor V Leiden 1691 (G-A) mutation in Turkey. *Turk J. Pediatr* 1997; 39: 313-5.
 46. Hagstrom JN, Walter J, Bluebond-Langner R, Amatniek JC, Manno CS, High KA. Prevalence of the factor V Leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease. *J Pediatr* 1998; 133: 777–81.
 47. Chan AK, deVeber G. Prothrombotic disorders and ischemic stroke in children. *Semin Pediatr Neurol* 2000; 7: 301–8.
 48. Segel GB, Francis CA. Anticoagulant proteins in childhood venous and arterial thrombosis: a review. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26: 540–60.
 49. Nowak-G_ottl U, Dubbers A, Kececioglu D et al. Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood: a prospective study. *J Pediatr* 1997; 131: 608–12.
 50. Zenz W, Bodo Z, Plotho J et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G 20210 A variant in children with ischemic stroke. *Thromb Haemost* 1998; 80: 763– 6.
 51. Yap S, Naughten ER, Wilcken B, Wilcken DE, Boers GH. Vascular complications of severe hyperhomocysteinemia in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: effects of homocysteine-lowering therapy. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 335–40.
 52. Nowak-G_ottl U, Strater R, Heinecke A et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999; 94: 3678–82.
 53. Adcock D, Hicks MJ. Dermatopathology of skin necrosis associated with purpura fulminans. *Semin Thromb Haemost* 1990; 69: 283–92.
 54. Auletta MJ, Headington JT. Purpura fulminans: a cutaneous manifestation of severe protein C deficiency. *Arch Dermatol* 1988;124: 1387– 91.
 55. Kraaijenhagen RA, Anker PS, Koopman MMW et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000; 83: 5–9.
 56. Meijers JCM, Tekelenburg WLH, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of co-

- agulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 696–701.
57. 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: 3678–82.
58. 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.
59. Celkan T, Özkan A, Apak H, Kuruoglu S, Yüksel L, Yıldız İ. Increased factor VIII activity and dural sinus thrombosis. *Medical and Pediatric Oncology* 2002; 39:70- 2.
60. von Depka M, Nowak-G_ottl U, Elsert R et al. Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood* 2000; 96: 3364– 8.
61. Mitchell L, Chait P, Ginsberg J, Hanna K, Andrew M. Comparison of venography with ultrasound for detection of venous thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. *Blood* 1999; 94: 588a.
62. Berube C, Mitchell L, Silverman E et al. The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Pediatr Res* 1998; 44: 351– 6.
63. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM et al. Medical progress: oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1527– 35.
64. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119: S 344– 70.
65. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119: S64– 94.
66. Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P et al. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatr Res* 1994; 35: 78–83.
67. Streif W, Mitchell LG, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 56–64.
68. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119: S8– 21.
69. Andrew M, Marzinotto V, Brooker LA et al. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost* 1994; 71: 265– 69.
70. Streif W, Andrew M, Marzinotto V et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients. *Blood* 1999; 94: 3007– 14.
71. Avioli L. Heparin induced osteoporosis: an appraisal. *Adv Exp Med Biol* 1975; 52: 375–87.
72. deVeber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2000; 15: 316– 24.
73. deVeber G, Monagle P, Chan A et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998; 55: 1539– 43.
74. Ranze O, Ranze P, Magnani HN, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in pediatric patients – a review of the literature and a new case treated with danaparoid sodium. *Eur J Pediatr* 1999; 158(suppl 3): S130– 3.
75. Weitz JI. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688– 98.
76. Dix D, Andrew M, Marzinotto V et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2000; 136: 439– 45.
77. 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– 42.
78. Sade RM, Crawford Jr FA, Fyfe DA, Stroud MR. Valve prostheses in children: a reassessment of anticoagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 553–61.
79. Solymar L, Rao PS, Mardini MK, Fawzy ME, Guinn G. Prosthetic valves in children and adolescents. *Am Heart J* 1991; 121: 557–68.
80. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994; 121: 676– 83.
81. Marzinotto V, Monagle P, Chan A et al. Capillary whole blood monitoring of oral anticoagulants in children in outpatient clinics and the home setting. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 347– 52.
82. Hooshang T, Capitanio M. Tracheobronchial calcification: an observation in three children after mitral valve replacement and warfarin sodium therapy. *Radiology* 1990; 176: 728– 30.
83. Massicotte P, Julian J, Webber C, Charpentier K. Osteoporosis: a potential complication of long term warfarin therapy. *Thromb Haemost* 1999; Suppl. 1333 a.
84. Chalmers EA, Gibson BE. Thrombolytic therapy in the management of paediatric thromboembolic disease. *Br J Haematol* 1999; 104: 14–21.
85. Robinson A, Fellows KE, Bridges ND, Rome JJ. Effectiveness of pharmacomechanical thrombolysis in infants and children. *Am J Cardiol* 2001; 87: 496– 9.
86. 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: 152–6.
87. Leaker M, Massicotte MP, Brooker LA, Andrew M. Thrombolytic therapy in pediatric patients: a comprehensive review of the literature. *Thromb Haemost* 1996; 76: 132–4.
88. Gupta AA, Leaker M, Andrew M et al. Safety and outcome of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr* 2001; 139: 682–8.
89. Wang M, Hays T, Balasa V, et al. Low dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *J Ped Hem Oncol* 2003; 25: 379-86.