



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA TROMBOZ VE SEBEPLERİ

UZMANLIK TEZİ

Asistan Dr Ülkem ÇOLAK

Samsun
Kasım-2015



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA TROMBOZ VE SEBEPLERİ

UZMANLIK TEZİ

Asistan Dr Ülkem ÇOLAK

Tez Danışmanı
Prof Dr Davut ALBAYRAK

Samsun
Kasım-2015

TEŐEKKÜR

Çalıőmam boyunca bana sabır gösterip desteğini esirgemeyen, beni hayata hazırlayıp bu günlere getiren annem ve babam, Nuran ve Zeki ÇOLAK'a,

Çalıőmam süresince emek, hoşgörü ve desteğini esirgemeyen kıymetli tez danışmanım Prof Dr Davut ALBAYRAK ve Prof Dr Canan ALBAYRAK'a, uzmanlık eğitimim boyunca katkılarından dolayı tüm öğretim üyelerimize, katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof Dr Ayhan DAĞDEMİR'e ;

Eğitimim süresince bana destek olan tüm hekim, hemőire ve personel arkadaşlarıma,

Teőekkür ederim

Dr Ülkem ÇOLAK

ÖZET

Amaç: Bu çalışma hastanemiz Çocuk Hematoloji Bölümü'nde tromboz tanısı ile izlenen çocuk hastalarda yaş, cinsiyet, tromboz lokalizasyonu, atak sayısı, herediter ve akkiz tromboz nedenlerini incelemek amacı ile yapıldı.

Materyal ve metodlar: Çalışma Ocak 2005- Ocak 2015 yılları arasında Çocuk Hematoloji bölümümüze başvurup tromboz tanısı alan 128 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları dosya ve bilgisayar veri sistemi geriye dönük incelenerek yapıldı.

Bulgular: Ayrıntılı bilgilerine ulaşılan 128 hasta değerlendirildi. Çalışmamızda herhangi bir nedenle hastaneye yatan hastalar arasında tromboz sıklığı 17 /10000 olarak bulundu. Arteryel tromboz sıklığı 2,5 /10000, venöz tromboz sıklığı 6,2/10000, serebral tromboz sıklığı 6,5 /10000, kardiyak tromboz sıklığı ise 1,7/10000 olarak bulundu.

Hastalarımızın %14,8'inde arteryel, %36,7'sinde venöz, %38,3'ünde serebral, %10,2'sinde kalp ve büyük damar (kalp, pulmoner arter, vena cava) trombozu mevcuttu.

Hastaların tanı anındaki yaşları 0-18 yaş arasında (ortalama yaş 7,9, ortanca yaş 8) değişiyordu. Hastalarımızın %20,3'ü 1 yaş altında, %38,3'ü 1-9 yaş arasında, %41,4'ü 10-18 yaş arasındaydı.

Tromboz risk faktörleri açısından incelendiğinde %67,1 oranında herediter risk faktörlerine akkiz risk faktörleri eşlik etmekteydi. En sık saptadığımız akkiz risk faktörü enfeksiyondu.

Genetik tetkiklerine ulaşılan 73 hastada %37,9 oranında birden fazla trombofilik mutasyon saptandı, %3,2 oranında herhangi bir trombofilik mutasyona rastlanmadı. En yüksek oranda saptanan trombofilik mutasyon MTHFR C677T'ydi (%45,2 heterozigot,

%8,2 homozigot). Faktör V Leiden %20,8, Protrombin G20210A mutasyonu %2,7, MTHFR A1298C için %27,8 oranında heterozigot taşıyıcılık saptandı. MTHFR A1298C için homozigot hastaların oranı %12'ydi, FV Leiden ve protrombin G20210A için homozigot hasta saptanmadı. PAI gen polimorfizmi; çalışılan 56 hasta içinde %42,9 oranında heterozigot, %10,7 oranında homozigot saptandı.

Homosistein yüksek olan hastalarda tekrarlama riskinin 1,5 kat artmış olduğu bulundu. Faktör XI yüksekliği olan hastalarda serebral arter trombozunun daha sık olduğu saptandı (p:0,035).

Antifosfolipid antikor pozitif saptanan hastalarda periferik venlerde tromboz daha sık görülmekteydi. Renal hastalık öyküsü olan hastalarda kardiyak tromboz sıklığı artmış bulundu. İlaç olarak eritropoietin alfa kullanım öyküsü olan hastalarda da kardiyak tromboz sıklığı yüksekti. Ancak bu hastaların tamamı KBY hastasıydı. Yine santral venöz kateteri olan hastalarda periferik venöz trombozlar diğer risk faktörlerine göre daha sık görülmekteydi.

Sepsis tekrarlayan tromboz için bir risk faktörüydü. Romatolojik hastalık öyküsü olan hastalarda tromboz 10-18 yaş arasında görülmekteydi

Çalışmamıza alınan hastalardan 82'si (%86,3) akut dönemde tanı alarak enoxaparine tedavisi aldı. Dört hasta (%4,2) tPA, bir hasta (%1) intravenöz heparin tedavisine ihtiyaç duydu. Kronik dönemde tanı alan 18 hasta (%18,9) oral antikoagülan (varfarin) aldı, 19 hasta (%20) aspirin profilaksisi aldı. Trombozla ilgili mortalitemiz %0, genel mortalitemiz %9 bulundu. Tromboza bağlı ekstremitte kaybı %1 olarak tespit edildi.

Sonuç: Hastanemizde tromboz insidansı, ülkemizdeki literatürle uyumlu olarak yüksek bulundu. Hastalarımızın %67'sinde en az bir herediter risk faktörü mevcuttu ve akkiz risk

faktörleri eşlik etmekteydi. Tromboz tanısı alan hastalarda tetikleyici bir faktör bulunsa bile genetik risk faktörlerinin taranmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz. Uygun tedavi ile tromboza bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Çocuk; herediter; risk faktörleri; santral venöz kateter; tromboz

Ülkem ÇOLAK, Uzmanlık Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Kasım 2015

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to analyse the features, risk factors, therapy and clinical results of the children who had been diagnosed with thrombus and followed up in our Pediatric Hematology Department.

Material and method: Clinical and laboratory findings of 128 children who were diagnosed with thrombus between January 2005 and January 2015 in our hospital, retrospectively analysed. Computer system and archive of our hospital were used for gathering data about our patients.

Results: In our study 128 children were retrospectively analysed. The incidence of thrombus was 17/10000 hospital admission. Arterial thrombus incidence was 2.5/10000, venous thrombus incidence was 6.2/10000, cerebral thrombus incidence was 6.5 /10000 and cardiac thrombus incidence was 1.7/10000.

We found 14,8 percent of arterial thrombus; 36.7 percent of venous thrombosis; 38.3 percent of cerebral thrombosis and 10.2 percent of cardiac thrombosis in our patients.

The mean age of our patients was 7.9 years (mean 7.9, median 8) at time of diagnosis; 20.3 percent of patients was under 1 year, 38.3 percent of patients ages were between 1-9 years and 41.4 percent of patients ages were between 10-18 years.

Majority of our study group had two or more risk factors; 67.1 percent of our patients had both hereditary and acquired risk factors. The most frequent acquired risk factor was infection.

Genetic tests of 72 patients were analysed; 37.9 percent of this group had more than one thrombophilic mutation, 3.2 percent had not any. Mostly founded thrombophilic mutation was MTHFR C677T (45.2 percent heterozygous, 8.2 percent homozygous). Factor V Leiden heterozygous carriers were found 20.8, prothrombin G20210A 2.7, MTHFR A1298C 27.8 percent of our study group. MTHFR A1298C homozygous patients were 12 percent of our study group. None of our patients were homozygous for Factor V Leiden or Prothrombin G20210A. PAI gene polymorphism was found 42.9 percent heterozygous and 10.7 percent homozygous of 56 patients who had been tested for PAI gene polymorphism.

The patients who were diagnosed with hyperhomocysteinemia had 1.5 fold risk for thrombus recurrence. In patients with elevated Factor XI levels cerebral thrombosis were more frequent (p:0.035).

In the group that had high APA (anti-phospholipid antibody) levels, mostly have periferic venous thrombus. The group who had history of renal illness was associated with greater risk of cardiac thrombosis. History of eritropoietin alfa was related with greater risk of cardiac thrombosis. All our patients using erythropoietin alpha also had history of renal illness. Patients with central venous catheters were likely to have periferic venous thrombosis. Sepsis was an acquired risk factor for recurrent thrombosis. Patients with rheumatic disease were mostly diagnosed with thrombus at the ages between 11-18 years.

In our study group 86 percent of patients was treated with enoxaparine at acute period. Four percent of our patients required tPA (tissue plasminogen activator), one percent of our patients required intravenous heparine. 18.9 percent of our patients diagnosed at

chronic period therefore this group was treated with oral anticoagulant therapy. 20 percent of our study group used ASA (acetylsalicylic acid) profilactically. Thrombosis related mortality was not found. General mortality was found 9% and thrombosis related extremity loss developed in one patient.

Conclusion: The incidence of thrombosis in our population was high like cited literature in our country. 67 percent of our patients had hereditary and acquired risk factors concomitantly. Consequentially all pediatric patients with trombosis should evaluate for hereditary and acquired risk factors. We suggest that thrombus related mortality can be reduced by appropriate therapy.

Keywords: Child; central venous catheter; hereditary; risk factors; thrombus

Ülkem ÇOLAK, Specialization in Medicine Thesis

Ondokuz Mayıs University - Samsun, November-2015

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADEM	Akut disemine ensefalomyelit
ALL	Akut lenfositik lösemi
AML	Akut myelositer lösemi
ANA	Anti nükleer antikor
APA	Anti fosfolipid antikor
APC	Aktive Protein C
Aptz	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASD	Atrial septal defekt
BAT	Büyük arter transpozisyonu
BCP	Birth Controll Pill
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	C reaktif protein
DIK	Disemine intravasküler koagülasyon
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	Derin ven trombozu
EBV	Ebstein Barr Virüs
ECMO	Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu
EKO	Ekokardiyografi
EMR	Erken membran rüptürü
FDA	Food and Drug Administration
FMF	Ailevi akdeniz ateşi
HA	Hemolitik anemi
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IUGR	İntrauterin gelişme geriliği
İBH	İnfalatuvar barsak hastalığı
JRA	Jüvenil romatoid artit
KGD	Konjenital glikolizasyon defekti
KKH	Konjenital kalp hastalığı

KRY	Kronik renal yetmezlik
MKG	Manyetik rezonans görüntüleme
MSS	Merkezi sinir sistemi
MVP	Mitral valv prolapsusu
NO	Nitrik oksit
OKS	Oral kontraseptif
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitör
PDA	Patent duktus arteriyozus
PFO	Patent foramen ovale
PZ	Protrombin zamanı
RDS	Respiratuvar distres sendromu
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SVK	Santral venöz kateter
TOF	Fallot tetralojisi
tPA	Doku plazminojen aktivatörü
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
UFH	Anfraksiyone heparin
VSD	Ventriküler septal defekt
VTE	Venöz tromboemboli
vWFAg	von Willebrand Faktör Ag

İÇİNDEKİLER

ÖZET	İii
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
İÇİNDEKİLER	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.2. Klinik Bulgular ve Tanı	6
2.2.1. Venöz Trombozlar	6
2.2.1.1 Periferik/derin ven tromboz	6
2.2.1.2. Pulmoner emboli	6
2.2.1.3. Serebral Sinovenöz tromboz	6
2.2.1.4. Renal ven trombozu	6
2.2.1.5. Posttrombotik sendrom	6
2.2.1.5. Nadir trombozlar	7
2.2.2 Arteriyel trombozlar	7
2.2.2.1 Miyokard infarktüsü	7
2.2.2.2 İnme	7
2.2.2.3. Periferik arter tıkanması	7
2.2.2.4. Umblikal arter tıkanması	7
2.3. Çocukluk Çağında Tromboz Etiyolojisi	8
2.3.1. Herediter Risk Faktörleri	8
2.3.1.1 Faktör V Leiden ve Aktive Protein C Direnci	9
2.3.1.2 Protrombin Gen G20210A Mutasyonu	10
2.3.1.3 Protein C eksikliği	11
2.3.1.4. Protein S eksikliği	13
2.3.1.5. Antitrombin eksikliği	14
2.3.1.7 Diğer Herediter Risk Faktörleri	15
2.3.2. Akkiz Risk Faktörleri	16
2.3.2.1. Santral venöz kateterler	16
2.3.2.2. Sistemik enfeksiyon	17

2.3.2.3.Kanser	17
2.3.2.4 Anemi	18
2.3.2.5 Konjenital Kalp Hastalığı	19
2.3.2.6 Nefrotik sendrom	20
2.3.2.7 Antifosfolipid Antikor Sendromu	20
2.3.2.8. Hiperlipidemi	22
2.3.2.9.İnflamatuvar Barsak Hastalığı	24
2.3.2.10. Romatizmal hastalıklar	25
2.3.2.11. Travma	25
2.3.2.12.Yenidoğan döneminde tromboz	26
2.3.2.13. Diğer akkiz risk faktörleri	26
2.4. Çocukluk Çağında Tromboz Tanısı	27
2.4.1.Çocukluk çağı trombozlarında görüntüleme yöntemleri	27
2.4.2.Çocukluk çağı trombozlarında laboratuvar	28
2.5.Çocukluk çağında tromboz tedavisi	30
2.5.1.Destek tedavisi	31
2.5.2. Antitrombotik tedavi	31
2.5.2.1 Klasik Heparin	31
2.5.2.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	31
2.5.2.3. Oral antikoagülan tedavi (varfarin)	32
2.5.2.4. Antitrombosit ilaçlar ve trombin inhibitörleri	32
2.5.3 Trombolitik tedavi	33
2.5.4 Trombektomi	33
3.MATERYAL VE METOTLAR	35
3.1. Hasta popülasyonu ve veri toplanması	35
3.2. Tromboz tanısı ve lokalizasyonun belirlenmesi	36
3.3. Tromboz nedenlerinin araştırılması	36
3.4.Analiz metodları	37
3.5.Labaratuvar değerleri	38
3.6.Moleküler analiz	39
3.7.Tedavi	39
3.8.İstatistik yöntem	39

4.SONUÇLAR	40
4.1. Dermografik özellikler	40
4.2. Herediter risk faktörleri	45
4.2.1. Trombofilik mutasyonlar	45
4.2.1.1. Trombofilik mutasyonlar ile tromboz türü ilişkisi	46
4.2.1.2. Trombofilik mutasyonlar ile tromboz lokalizasyonu ilişkisi	49
4.2.1.3. Trombofilik mutasyonların ile ilk tromboz gelişme yaşı ile ilişkisi	52
4.2.1.4. Trombofilik mutasyonlar ile rekürrens ilişkisi	54
4.2.2. Diğer herediter risk faktörleri	56
4.2.2.1 Diğer herediter risk faktörleri ile tromboz türü ilişkisi	57
4.2.2.3. Diğer herediter risk faktörleri ile ilk tromboz gelişme yaşı ilişkisi	61
4.2.2.4. Diğer herediter risk faktörleri ile rekürrens ilişkisi	63
4.3.Akkiz risk faktörleri	65
4.3.1. Akkiz risk faktörleri ile tromboz türü ilişkisi	67
4.3.2. Akkiz risk faktörleri ile tromboz lokalizasyonu ilişkisi	72
4.3.3. Akkiz risk faktörleri ile ilk tromboz gelişme yaşı ilişkisi	75
4.3.4. Akkiz risk faktörleri ile rekürrens ilişkisi	80
4.4.Santral sinir sistemi trombozları risk faktörleri	84
4.5 Akkiz risk faktörlerine trombofilik mutasyonların eşlik ettiği hastalar	85
4.6 Tedavi ve prognoz	89
5.TARTIŞMA	90
5.1.Dermografik özellikler	90
5.2. Tromboz etyolojisi	91
5.2.1 Herediter risk faktörleri	91
5.2.1.1 Trombofilik mutasyonlar	91
5.2.1.2. Diğer herediter risk faktörleri	99
5.2.2 Akkiz risk faktörleri	104
5.2.2.1. Santral venöz kateterler	106
5.2.2.2. Konjenital kalp hastalığı	107
5.2.2.2. Sepsis	108
5.2.2.3. Böbrek hastalığı	111

5.2.2.4. Romatizmal hastalıklar	112
5.2.2.5. Hiperlipidemi	113
5.2.2.6. Kanser	114
5.2.2.6. Antifosfolipid antikor sendromu	115
5.2.2.7. Merkezi sinir sistemi trombozları için risk faktörleri	116
5.2.2.8 Diğer akkiz risk faktörleri	117
5.2.3 Tedavi ve Prognoz	117
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	119
KAYNAKLAR	121
ÖZGEÇMİŞ	138

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tromboz damar içinde anormal pıhtı oluşumu ve pıhtının damardaki kan akışını engellemesidir. Alman patolog Rudolf Virchow tarafından 1856 yılında tanımlanan tromboz oluşum mekanizmaları bugün de geçerliliğini korumaktadır.

Tromboz erişkin hastalarda sık görülen bir klinik sorun olmasına rağmen çocukluk çağında nadir değildir. Görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ile beraber tromboz konusundaki farkındalık gitgide artmaktadır. Diğer yandan kritik hastaların yaşam süresinin uzaması, tromboz tanısı alan çocuk sayısında son 15 yılda 3-10 kat artışa neden olmuştur. Tromboz gelişen çocuk hastalarda %1,5-2 oranında mortalite ve ağır morbiditeye yol açabildiğinden erken tanı sağlanmalı ve zamanında etkin tedavi yapılmalıdır.

Çocukluk çağında tromboz multifaktöryel bir hastalıktır. Risk faktörleri erişkin döneme benzer olsa da bazı farklılıklar içermektedir, sıklıkla altta yatan akkiz bir hastalık saptanmaktadır. Bununla beraber birden fazla risk faktörü, herediter ve akkiz risk faktörleri beraber de saptanabilir. Herediter risk faktörlerinden en çok bilinenleri Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonları, protein C ve S eksikliğidir. MTHFR C677T ve A1298C mutasyonlarının tromboz etyolojisindeki yeri hiperhomosisteinemi eşlik etmeyen vakalarda tartışmalıdır.

Çocukluk çağında tromboz gelişmedikçe genetik risk faktörlerinin taranması önerilmemektedir. Hangi risk faktörlerinin öncelikle taranacağı net değildir; trombus

etyolojisine yönelik yapılan çalışmalar çocukluk çağında kısıtlı hasta popülasyonu içermektedir.

Çalışmamızda 2005-2015 yılları arasında hastanemize başvuran ve trombus tanısı alan 128 hasta değerlendirildi. Çalışmanın amacı; çocukluk çağında trombus ve risk faktörlerinin bölgemizdeki epidemiyolojisinin değerlendirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

Kanın dolaşım sistemi boyunca akışkanlığının korunması organizma için hayati öneme sahiptir. Normal şartlarda kan hücreleri damar duvarına çarpmadan dolaşım sisteminde hareket ederler; ancak damar duvarında hasar oluşursa hemostaz mekanizmaları devreye girer ve fizyolojik miktarda trombus oluşturarak damar duvarını kapatırlar. Trombusun abartılı miktarda oluşması veya gereksiz yere trombotik mekanizmaların harekete geçmesi anormal trombus ile sonuçlanır.

Rudolf Virchow tarafından 1856 yılında tromboz oluşumu için tarif edilen triad; staz, damar hasarı ve kanın koagülasyon yeteneğinin artmasından oluşmaktadır. Bugün bile bu triad geçerliliğini korumakla beraber her geçen gün trombus oluşumu ile farklı mekanizmalar saptanmaktadır.

Arteriyel ve venöz trombozların oluşum mekanizmaları bazı farklılıklar gösterir. Venöz sistemde önemli role sahip olan staz ve hiperkoagülabilite, arteriyel trombozlarda önemli bir role sahip değildir. Arteriyel sistemde tromboz oluşumu damar duvarı hasarı ve dolaşımdaki pıhtının embolizasyonu gibi mekanizmalarla gerçekleşir (Key, 2013).

Çocukluk çağında tromboz erişkinlere göre daha az görülürken, epidemiyoloji ve risk faktörleri açısından da erişkinlerden farklılıklar gösteren bir durumdur. Vasküler endotelin sağlam olması, düşük trombin rejenerasyon kapasitesi ve alfa-2-makroglobulin düzeylerindeki artışın çocuklarda tromboz riskini azaltmakta olduğu düşünülmektedir (Scheppenheim ve Greiner 2006; Rizzi ve Barnes 2013).

2.1.Epidemiyoloji ve risk faktörleri

Andrew ve ark 1994 yılında Kanada’da venöz tromboemboli insidansını 10,000 hastane başvurusunda 5,3 ve 10,000 çocukta 0,07 olarak bulmuşlardır (1994). Ancak son yıllardaki veriler venöz tromboemboli insidansında 3-10 kat artış olduğunu göstermektedir (18,8-58,0 /10,000) (Chan 2012).

Çocuk hastalarda trombus etyolojisinde %70-90 oranında en az bir faktör belirlenebilmektedir (Parker, 2010). Çocukluk çağında görülen sık görülen herediter ve akkiz nedenler tablo 1’ de özetlenmiştir (Ören, 2014; Parasuraman ve Goldhaber, 2006).

Tablo 1. Çocukluk çağında sık görülen genetik ve akkiz risk faktörleri (Ören, 2014; Whitlatch ve Ortel, 2008)

Akkiz risk faktörleri	Genetik risk faktörleri
Santral venöz kateter	Faktör V leiden
Sistemik enfeksiyon, sepsis	Protrombin 20210A mutasyonu
Kanser(en sık lösemi, lenfoma)	Protein S eksikliği
DIK, HUS ,TTP	Protein C eksikliği
Dehidratasyon	Antirombin eksikliği
Yoğun bakım gerektiren durumlar	Disfibrinojenemiler
Kronik hemolitik anemiler	Faktör VIII ,faktör IX , faktör XI yüksekliği
Nefrotik sendrom	vWF Ag düzeyinde artış
Antifosfolipid ab sendromu	ADAMTS13 mutasyonu
Obezite, hiperlipidemi	Lipoprotein(a) artışı
Diyabet	Hiperhomosisteinemi
İnflamatuvar barsak hastalığı	Heparin kofaktör II eksikliği
Romatizmal hastalıklar	Plazminojen eksikliği
Travma	Faktör XII eksikliği(tartışmalı),
Major cerrahi	Histidinden zengin glikoprotein artışı
İmmobilizasyon	Plazminojen aktivatör inhibitör artışı
Transplantasyon	Trombomodulin mutasyonları

2.2.Klinik bulgular ve tanı

2.2.1 Venöz trombozlar

2.2.1.1 Periferik/derin ven trombozu

Periferik ven trombozu kliniği lokalizasyona göre değişmektedir. Birçok pediatrik tromboz, kateter ilişkilidir ve üst extremitede lokalize olmuştur. Yine birçoğu asemptomatiktir. Semptom verdiğinde şişme, ağrı, üst extremitede renk değişikliği, superior vena cava sendromu, şilotoraks ve şiloperikardiyuma yok açabilir.

Alt extremitede tromboz sıklıkla; abdominal, inguinal yada bacak ağrısı, bacak yada abdomende şişme, alt extremitede kırmızı yada mavi-mor renk değişikliği yapmaktadır. Kronik kateter ilişkili tromboz sıklıkla kollateral dolaşım ile prezente olur.

Yenidoğan döneminde trombositopeni tek tromboz bulgusu olabilir. Homozigot protein C ve S eksikliği neonatal purpura fulminans ile gelebilir (Ören, 2014).

2.2.1.2. Pulmoner emboli

Dispne, göğüs ağrısı, solukluk, taşikardi, hemoptizi, DVT bulguları görülür.

2.2.1.3. Serebral Sinovenöz tromboz

Baş ağrısı, görme bozukluğu, hemiparezi, letarji, koma ile prezente olabilir.

2.2.1.4. Renal ven trombozu

Hematüri, proteinüri, trombositopeni görülebilmektedir.

2.2.1.5. Posttrombotik sendrom

Tromboz gelişmiş bölgede ödem, kollateral dolaşım, endürasyon, hiperpigmentasyon ile karakterize klinik durumdur.

2.2.1.5. Nadir trombozlar

Daha nadir olarak Budd chiari, splenik ven trombozu, livedo retikularis izlenebilir (Parker 2010).

Venöz tromboz tanısında Doppler Ultrasonografi en çok kullanılan yöntemdir. Kontrastlı BT üst ekstremitelerde, abdominal, pelvik, kardiyak ve vena kava trombozu tanılarında kullanılmaktadır. Teknik zorluktan dolayı kateter venografi sıklıkla kullanılmaz. D-dimer ve Faktör VIII düzeyleri tedavi izlemi için kullanışlıdır (Ören 2014).

2.2.2 Arteriyel trombozlar

Çocukluk çağında en çok görülen arteriyel trombozlar kateter ile ilişkilidir (Parasuraman ve Goldhaber 2006) .

2.2.2.1 Miyokard infarktüsü

Göğüs ağrısı, sol kolda güçsüzlük, ağırlık, aritmi, dispne, beslenme zorluğu

2.2.2.2 İnme

Ani ortaya çıkan nörolojik defisit, fokal nörolojik hasar ile bulgu verir.

2.2.2.3.Periferik arter tıkanması

Soğuk ve nabız alınamayan ekstremiteler görülür; anjiyografi sonrasında daha sık ortaya çıkar.

2.2.2.4.Umblikal arter tıkanması

Yenidoğanda umblikal arter kateterizasyonu sonrasında soğuk nabız alınamayan alt ekstremiteler klinik bulgularıdır.

Arteriyel tromboz tanısında çocuklarda BT anjiyografi ve MRG anjiyografi kullanılmaktadır (Price ve Massicotte, 2003).

2.3. Çocukluk Çağında Tromboz Etiyolojisi

2.3.1. Hereditör Risk Faktörleri

Genetik risk faktörlerinden en bilinenleri Faktör V Leiden ve Protrombin 20210A mutasyonlarıdır. Bununla beraber hereditör risk faktörleri venöz trombus riskini artırdığı bilinen ve hipotez aşamasında olan risk faktörleri olarak iki grupta incelenebilir (tablo 2).

Tablo 2. Venöz tromboemboli riskini artırdığı bilinen ve hipotez aşamasında olan risk faktörleri özetlenmiştir (Middeldorp ve Levi 2007; Middeldorp ve van Hylckama Vlieg 2008).

Tromboemboli riskini artıran risk faktörler	Tromboemboli riskini artırdığı hipotez aşamasında olan faktörler
Faktör V Leiden-APC rezistansı	Plazminojen eksikliği
Protrombin 20210A mutasyonu	Histidin zengin glikoprotein artışı
Protrombin 20210A olmadan protrombin yüksekliği	Azalmış plazminojen aktivatör salınımı
Artmış faktör VIII, VWF, F11	Artmış plazminojen aktivatör inhibitör
Antitrombin eksikliği	Trombomodulin mutasyonları
Protein C eksikliği	Faktör XII eksikliği
Protein S eksikliği	
Disfibrinojenemi	

2.3.1.1 Faktör V Leiden ve Aktive Protein C Direnci

Faktör V Leiden terimi faktör V geninin 1691. Nükleotidinde tek baz değişimi değişimi nedeni ile meydana gelen tek aminoasit değişimini ifade eder (R506Q). Bu değişim glutamik asid yerine arjinin dönüşümü ile sonuçlanır ve aktive protein C'nin FV'e bağlanmasını engeller.

İnkomplet otozomal dominant ve psödohomozigot APC rezistansı tipleri mevcuttur. İnkomplet hastalarda, heterozigot taşıyıcılarda venöz tromboz riski mevcuttur. Homozigot bireylerde ise venöz tromboz riski daha yüksektir ve trombotik atak daha ağır seyredir.

Psödohomozigot APC rezistansı Faktör V Leiden ve Faktör V null mutasyonun heterozigot beraberliğidir. Daha ağır APC rezistansı fenotipi yapar. APC rezistans derecesi ile homozigot taşıyıcılardan ayırt edilemez. Faktör V Leiden mutasyonuna 1/1,000 oranında Faktör V null mutasyonu eşlik eder (Kujovich, 1999).

Faktör V Leiden mutasyonunun en yaygın olduğu toplumlar Avrupalılar ve Beyaz Amerikalılardır (Kujovich 1999; Middeldorp ve Levi,2007; Middeldorp ve van Hylckama Vlieg , 2008). Genel popülasyondaki heterozigot bireylerin sıklığı %3-18,8 arasında değişmektedir.(Middeldorp ve Levi, 2007; Middeldorp ve van Hylckama Vlieg, 2008; Whitlatch ve Ortel,2008; MacCallum ve ark, 2014) Homozigot bireylerin prevalansı 1/5000'dir (Kujovich, 1999). Ülkemizdeki heterozigot bireylerin prevalansı yenidoğanda %10,9, diğer yaşlarda %7,9 olarak saptanmıştır (Akar ve ark 1997).

Faktör V leiden taşıyıcılarında derin ven trombozu, yüzeysel ven trombozu, pulmoner emboli, serebral ven trombozu, santral retinal ven oklüzyonu, ovaryan tromboz, hepatik ven trombozu gözlenebilmektedir. Venöz trombozlardan en fazla görüleni üst extremitte venöz trombozudur

(Kujovich, 1999). Arteriyel tromboza ait veriler etkisi olmadığını yada çok zayıf olduğunu desteklemektedir (Kim ve Becker, 2003).

Faktör V leiden heterozigot mutasyonu tromboz riskini 7 kat artırırken, homozigot bireylerde bu oran 80 kat yüksektir (Rosendaal et al, 1995).

APC rezistansının %90-95 nedeni faktör V Leiden'dir. Bunun dışında Aktive Protein C'ye karşı antikor, FVIII gen mutasyonu, fonksiyonel PS eksikliği, diğer faktör V mutasyonları, gebelik ve oral kontraseptif kullanımı da APC rezistansına neden olabilir (Middeldorp ve Levi, 2010).

2.3.1.2 Protrombin Gen G20210A Mutasyonu

Protrombin (faktör II) koagülasyon kaskadının son ürünüdür. Protrombin G20210A mutasyonu kromozom 11p11-q12 deki protrombin geninin 3' translyona uğramayan bölgesinde nükleotid 20210' daki guaninden adenine dönüşümü ifade eder (Poort et al. 1996). Bu mutasyon protrombinin plazma düzeyini yükseltir ve tromboza zemin hazırlar (Middeldorp ve Levi, 2007; Middeldorp ve van Hylckama Vlieg, 2008; Whitlatch ve Ortel, 2008).

Protrombin G20210A gen mutasyonu faktör V Leiden'den sonra ikinci en sık herediter trombofili nedenidir. Kuzey Avrupa ülkelerinde en yüksek prevalansa sahiptir. Heterozigot bireylerin prevalansı %0-3 arasında değişir. Homozigot bireylerin prevalansı 1/10,000 dir (Kujovich, 2014). Ülkemizde protrombin G20210A mutasyonu taşıyan heterozigot bireylerin prevalansı %2,7 olarak saptanmıştır (Akar ve ark, 1998).

Protrombin G20210A mutasyonu taşıyanlar; derin ven trombozu, pulmoner emboli, yüzeysel ven trombozu, serebral ven trombozu, hepatik, portal, retinal ven trombozu, gibi venöz trombozlara yatkındırlar (Kujovich, 2014). Bunun dışında arteriyel tromboz riskini, serebral inme ve myokard infarkt riskini de artırmaktadır (Kim ve Becker, 2003; Ye et al, 2006; Jiang et al, 2014).

2.3.1.3 Protein C eksikliği

Protein C karaciğerde K vitaminine bağımlı olarak inaktif olarak sentezlenen glikoprotein yapıda bir plazma proteindir. Aktive olduğunda faktör Va ve faktör VIIIa 'yı inaktive ederek trombin jenerasyonunu inhibe eder (Middeldorp ve van Hylckama Vlieg, 2008; Whitlatch ve Ortel, 2008; MacCallum, 2014).

Protein C eksikliği plazma protein C düzeyi ve antijeni ölçülerek belirlenir. Çocukluk çağında düşüktür; sağlıklı term infantlarda ortalama 40u/dL dir; 25 u/dL 'ye kadar normal kabul edilir. Puberteden sonra yükselir; erişkinde 60 u/dL 10 persentile denk gelir.

Hafif derecede protein C eksikliği 20 u/dL üzerinde ancak yaşa göre normal limitlerin altında; orta derecede protein C eksikliği 1-20 unite arasında, ağır protein C eksikliği 1u/dL altındaki değerleri ifade eder (Goldenberg ve Manco-Jhonson, 2008).

Protein C eksikliği genetik yada akkiz olabilir.

Tip I eksiklik- kantitatif eksiklik; düşük antijen ve protein C düzeyi ile karakterizedir, semptomatik vakaların %85'ini oluşturur.

Tip II eksiklik- kalitatif eksiklik; düşük protein C ve normal antijen düzeyleri ile karakterizedir (Middledorp ve Levi, 2007; Middledorp ve van Hylckama Vlieg, 2008; Whitlatch ve Ortel, 2008; Goldenberg ve Manco-Jhonson, 2008).

Protein C eksikliğinin bilinen ırk yada etnik köken ayrımı yoktur. Prevalansı genel popülasyonda %0,2-0,5 arasında değişmektedir (Middledorp ve Levi, 2007; Middledorp ve van

Hylekama Vlieg, 2008; Whitlatch ve Ortel, 2008; Goldenberg ve Manco-Jhonson, 2008; MacCallum et al, 2014)

Herediter protein C eksikliği otozomal resesif kalıtılır. Protein C genindeki 160'dan fazla mutasyonun protein C eksikliği yaptığı bilinmektedir. Homozigot mutasyonlar neonatal purpura fulminansı da içeren ağır trombozlarla seyreder. Birleşik heterozigot bireyler homozigotlara yakın fenotip gösterirler. Tek heterozigot protein C eksikliği hafiftir hatta bazen asemptomatiktir (Akar ve ark 1997; Middledorp ve Levi, 2007; Goldenberg ve Manco-Jhonson, 2008; MacCallum et al, 2014).

Akkiz protein C eksikliği yapım azlığına yada tüketim fazlalığına sekonderdir. Vitamin K antagonistleri, ağır hepatik disfonksiyon, prematürite komplikasyonu olarak yapım azalabilir. DİK'te, ağır enfeksiyonlarda, akut venöz trombozda ve nadir olarak da antifosfolipid antikor sendromunda tüketim artmasına bağlı eksiklik görülebilir (Goldenberg ve Manco-Jhonson, 2008).

Protein C eksikliği olan bireylerde derin ven trombozu, pulmoner emboli, serebral sinovenöz tromboz, renal ven trombozu, mezenter ven trombozu, santral retinal ven oklüzyonu gözlenebilir (Akar ve ark, 1997; Ates, 2006; Nagumo et al, 2007; Vrabec ve Levin, 2007; Goldenberg ve Manco-Jhonson, 2008). Arteryel trombozlarla ilgili bilgiler olgu sunumları ve kısıtlı çalışmalar ile sınırlıdır (Mahmoodi et al, 2008).

Protein C eksikliği araştırılırken laboratuvar testlerinin tekrarlanması ve otozomal dominant geçişin gösterilebilmesi için aile çalışmaları gereklidir (Beyan, 2014).

2.3.1.4. Protein S eksikliği

Protein S, K vitamini ilişkili bir glikoprotein olarak karaciğerde sentezlenir, Protein C nin kofaktörü olarak görev yapar. Dolaşımda serbest yada C4b bağlayıcı proteine bağlı olarak bulunur; sadece serbest formun kofaktör aktivitesi mevcuttur (Beyan, 2014).

Protein S eksikliği genetik yada akkiz olabilir. Genel popülasyondaki prevalansı %0,03-0,1 arasındadır, Japon ve Çin ırkında hafif yüksektir (Beyan, 2014).

Protein S eksikliğinin 3 tipi vardır;

Tip I- kantitatif eksiklik, plazma serbest ve total protein S düzeyi düşüktür.

Tip-II -en nadir görülen tiptir; kalitatif eksiklik, protein S kofaktör aktivitesinin azaldığı ancak normal serbest ve total protein S düzeylerine sahip tip.

Tip-III –Serbest Protein S düzeyinin düşük olduğu, total protein S düzeyinin normal bulunduğu kantitatif protein S eksikliği (Akar ve ark, 1997; Middeldorp ve van Hylckama; 2014).

Heterozigot protein S eksikliğinde klinik antitrombin ve protein C eksikliği ile benzerdir. DVT, yüzeysel tromboflebit veya pulmoner emboli gözlemlenebilir.

Genellikle total yada serbest protein S düzeyinin 60-65 u/dL altında olması protein S eksikliği olarak kabul edilmektedir. Ancak asemptomatik bireylerde yada pozitif aile öyküsü olmayan ilk VTE’li olgularda 33 u/dL altındaki değerlerin anlamlı kabul edilmesi gerektiği söylenmektedir (Beyan, 2014).

2.3.1.5. Antitrombin eksikliği

Antitrombin K vitamini ile ilişkili olmayan bir doğal antikoagülan olup, trombin faktör IXa ve faktör Xa gibi koagülasyon serin proteazlarının ana inhibitörüdür (Beyan, 2014).

Antitrombin eksikliği antitrombin III fonksiyonel aktivitesinin azalması ile tanımlanan bir durumdur. Konjenital, akkiz, genetik, yada kombine olabilir. 1 ml plazmadaki 1 unite antitrombin %100 olarak belirtilir. Normal referans aralığı %80-120 arasındadır. Heterozigot herediter antitrombin eksikliğinde kan antitrombin düzeyi %40-60 civarındadır. Antitrombin düzeyi normalken aktivitesi azalmış bulunabilir (Akar ve ark, 1997; Middledorp ve Levi, 2007; Middledorp ve van Hylckama Vlieg, 2008; Lindhoff-Last ve Luxembourg, 2008).

Homozigot antitrombin eksikliği çok nadirdir ve yaşamla bağdaşmaz (Akar ve ark, 1997; Middledorp ve van Hylckama Vlieg, 2008; Patnaik ve Moll, 2008).

Antitrombin eksikliğinin iki tipi vardır;

Tip I eksiklik- kantitatif antitrombin eksikliği; antitrombin plazma düzeyi %50 altındadır, düşük antijen ve aktivitesi mevcuttur.

Tip II eksiklik-kalitatif antitrombin eksikliği; antitrombin plazma düzeyi normaldir, ancak fonksiyonel aktivitesi düşüktür.

IIa- trombin bağlayan kısımda defekt, düşük antitrombin aktivitesi ve normale yakın antitrombin antijen düzeyi

IIb- heparin bağlayan kısımda defekt, düşük antitrombin aktivitesi ve normale yakın antitrombin düzeyi

IIc- reaktif halkada defekt, düşük antitrombin aktivitesi ve düşük antitrombin düzeyi (Akar ve ark, 1997; Middledorp ve Levi, 2007; Middledorp ve van Hylckama Vlieg, 2008; Patnaik ve Moll, 2008).

Antitrombin eksikliğinden kadın ve erkek eşit oranda etkilenir, etnik yada ırk ayrımı gözetmez. (Patnaik ve Moll,2008) Genel popülasyondaki sıklığı %0,02-0,3 arasındadır (Akar ve ark, 1997; Middledorp ve Levi, 2007; Middledorp ve van Hylckama Vlieg, 2008; Patnaik ve Moll, 2008).

Akkiz antitrombin eksikliği nedenleri; siroz, nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati, DİK ile beraber sepsis, yanık, politravma, hepatik venookluziv hastalık, trombotik mikroanjyopati, büyük hematomlar, metastatik tümörler, ECMO, kardiyopulmoner by-pass cerrahisi gibi cerrahi prosedürlerdir.

Antitrombin eksikliği yapan ilaçlar; L-asparajinaz, heparin, oral kontraseptiflerdir.

Gebelik, yakın zamanda tromboz, gebeliğin yağlı karaciğeri, aktif crohn ve ülseratif kolit, malnutrisyon da antitrombin eksikliği yapabilir (Patnaik ve Moll, 2008; Khor ve Van Cott, 2010).

Antitrombin eksikliğinde en sık tromboz saptanan yerler alt extremitte derin venler, iliofemoral venler ve mezenterik venlerdir (Demers et al, 1992). Daha nadir olarak vena kava ve renal, retinal, serebral veya hepatik venler tutulur (Daif et al, 1995). Arteryel sistem nadiren etkilenir (Gaman ve Gaman, 2014).

2.3.1.6 Diğer Herediter Risk Faktörleri:

Faktör VIII düzeyinde artış, disfibrinojenemiler, VWF Ag düzeyinde artış, ADAMTS13 mutasyonu, Lipoprotein(a) artışı, artmış faktör XI, artmış faktör IX düzeyleri; faktör XII eksikliği diğer herediter risk faktörleridir (Akar ve ark, 1997;Ören, 2014).

Hiperhomosisteinemi plazma homosistein düzeyindeki yüksekliği ifade etmektedir. Konjenital yada akkiz olabilir. Normal plazma homosistein düzeyi 10 mmol/l civarındadır. Konjenital homosistinüride 400 mmol/l değerlerine kadar yükselebilir. Orta düzeyde hiperhomosisteinemi koroner arter hastalığı, inme, derin ven trombozu ile ilişkili bulunmuştur (D'angelo ve Selhub; 1997).

Yine PAI gen polimorfizminin artmış plazminojen aktivatör inhibitör düzeyleri ile beraber risk faktörü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (Mahajerin et al, 2014).

MTHFR gen polimorfizmi hiperhomosisteinemi eşlik etmediği durumlarda risk faktörü olarak gösterilmemektedir (Den Heijer et al, 2005). Ülkemizde MTHFR C677T heterozigot bireylerin oranı %28,8-%42, homozigot bireylerin oranı ise %10,6, MTHFR A1298C heterozigot oranı ise %43,7 dir.(Akar ve ark, 2000; Sazcı ve ark, 2005) Serebral tromboz ve DVT riskini ise tek başına MTHFR mutasyonları artırmamaktadır (Akar, 2002; Den Heijer et al,2005).

2.3.2. Akkiz Risk Faktörleri

2.3.2.1. Santral venöz kateterler

Santral venöz kateterler başta kanser hastaları olmak üzere birçok hastada uzun süreli damar yolu olarak kullanılmaktadır. Tromboz santral venöz kateterlerin önemli bir komplikasyonudur ve %5 oranında semptomatiktir (Walshe et al, 2002; Lee et al, 2006).

Kateter ilişkili trombozun semptomları extremitede şişme, ağrı, kızarıklık, solukluk ve morarmadır, ancak büyük trombozlarda bile asemptomatik olabilir. Semptomlar dispne, yüzde kızarma boyun ağrısı ve şişme ile lokalize vena cava superior sendromuna kadar ilerleyebilir (Kamphusien ve Lee; 2012).

Üst extremitte trombozlarının %70-80 kadarı ve bütün venöz tromboemboli vakalarının %10 kadarı santral venöz kateterlerle ilişkilidir (Kucher, 2011).

2.3.2.2. Sistemik enfeksiyon

Ağır enfeksiyonlarda ve sepsiste sıklıkla koagülasyon sistemi aktive olarak tromboza yol açar. Sepsisle ilişkili koagülasyon anomalileri hafif düzeyde trombositopeniden DİK'e kadar değişen bir klinik spektrum göstermektedir. Ağır DİK vakaları tromboembolik hastalık yada mikrovasküler fibrin depozitleri nedeni ile multiple organ disfonksiyonu gösterebilirler. Trombofili olan hastalarda hipotez olarak ağır enfeksiyon ve sepsiste daha ağır koagülopati ve ciddi klinik beklenir (Levi ve Schultz, 2013).

Enfeksiyonun platelet aktivasyonu, doku faktörü üretimi, fibrin döngüsünde artışa yol açarak koagülasyon aktivasyonu yaptığı düşünülmektedir. Postoperatif hastalarda enfeksiyon ve tromboz ilişkisini inceleyen bir çalışmada sepsisin postop arteriyel ve venöz tromboz riskini üç kat artırdığı görülmüştür (Donzé et al, 2014).

2.3.2.3.Kanser

Erişkin kanser hastalarında geniş çok merkezli çalışmalar bulunmakta iken pediatrik kanser popülasyonunda yeterli çalışma yoktur. Yine aynı zamanda yüksek riskli grupların belirlenmesi, profilaksi ve trombotik komplikasyonların yönetimi ile ilgili klavuzlar da mevcut değildir. Kanser hastası çocuklarda venöz tromboemboli insidansı %2,1 ila %16 arasında değişmektedir; asemptomatik hastaların oranı %40 civarındadır. Bu hastaların %30 kadarı santral venöz kateter ile ilişkilidir. En sık görülen VTE üst extremitte ve alt extremitte derin ven trombozlarıdır. ALL ile ilişkili trombozların %50 kadarı santral sinir sistemindedir.

Tromboz riskini artıran faktörler kanser türü, hasta yaşı, santral kateter varlığı, pulmoner yada intratorasik hastalık, kemoterapi türüdür. ALL'de %1-5,2 oranında, sarkomlarda %14,

lenfomada %4,1-12, AML'de %6 oranında semptomatik tromboz gözlenmektedir (Piovesan et al, 2014).

2.3.2.4 Anemi

Kronik hemolitik anemilerle hiperkoagülabilité arasındaki ilişki gitgide daha iyi anlaşılmaktadır. Orak hücreli anemi, beta talasemi, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, otoimmün hemolitik anemiler tromboz riski artmış olan hemolitik anemilerdir. Hemolitik anemilerde trombin ve fibrin üretimini artırması, doku faktör aktivitesinin artması, platelet aktivasyonunun artması, NO sentezinin azalması, protein C ve S seviyelerinin düşmesi ve endotel aktivasyonu, trombotik komplikasyonları artıran mekanizmalardır.

Hemolitik anemilerde venöz tromboemboli, pulmoner tromboz ve inme görülebilmektedir. Bu hastalardaki tromboembolik komplikasyonlar splenektomi sonrası artma eğilimindedir. Hemolitik anemilerde profilaktik antikoagülan kullanımı tartışmalıdır, yeterli veri yoktur (Ataga, 2009).

Demir eksikliği anemisi ile tromboz arasında da ilişki olduğu düşünülmektedir. Her ne kadar demir eksikliği anemisinin trombozla ilişkisi trombositoya bağlansa da; trombosit sayısı normal olan iki demir eksikliği anemisi vakasında serebral sinovenöz tromboz gösterilmiştir (Kinoshita et al, 2006). Trombosit sayısı ile beraber demir eksikliğinin antioksidan savunmayı azalttığı ve platelet agregasyonunda artmaya neden olduğu düşünülmektedir. Yine demir eksikliğinin kan akımını yavaşlattığı ve deformabilitenin azalması nedeni ile mikrositer eritrositlerin kan viskozitesini artırdığı düşünülmektedir. Demir eksikliği ile beraber santral retinal ven oklüzyonu, serebral sinovenöz tromboz, inme, DVT görülebilmektedir (Franchini et al, 2008).

2.3.2.5 Konjenital Kalp Hastalığı

Konjenital kalp hastalığı bulunanlar hastalarda tromboz sıklığı artmıştır. Bu hastalarda eşlik eden eritrositoz, hipervisközite, endotel hasarı, trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi, endotelyal nitrik oksit ve prostasiklin salınımının azalması trombozdan sorumlu tutulmaktadır (Adata et al, 1993; Olgun ve ark, 1997; Levin et al, 2000; Tempe ve Virmani, 2008).

Sağdan sola yada soldan sağa şantın olmadığı konjenital kalp hastalıklarında trombus sıklıkla; arteryel sistemde inme, venöz sistemde ise pulmoner emboli olarak görülür. Şant olan yada pulmoner ve sistemik dolaşımın intrakardiyak karıştığı hastalarda potansiyel hayatı tehdit eden trombozlar görülebilir. Arteryel trombuslar ekstremitte nekrozu ve inme ile sonuçlanabilir. En kötüsü bu hastalarda tromboz, sistemik-pulmoner şantın total oklüzyonuna neden olabilir ve acil tedavi gerektirir (Giglia et al, 2013).

Epidemiyolojik çalışmalara göre infant ve çocuklar erişkinlerle karşılaştırıldığında daha az tromboz riski taşımaktadırlar. Giglia ve ark, çocuk hastalarda kardiyak operasyonlarla trombotik olay ilişkisini inceleyen çalışmalarında tromboz insidansını kardiyak operasyonlarda %30 civarında bulmuşlardır. Bu çalışmaya göre tromboz için ortalama yaş 2,5 ay civarındadır ve tromboz en sık operasyondan sonraki 21 gün içinde görülmektedir. Tromboz görülen hastaların %35 inde tek ventrikül ve %41,1'inde santral venöz yol mevcuttur (Giglia et al, 2001). Bir başka çalışmaya göre de kardiyak operasyondan sonra tromboz gelişimi için risk faktörleri; 31 gün altı yaş , bazal oksijen saturasyonunun %85 altında olması, geçirilmiş tromboz, kalp transplantasyonu, derin hipotermide dolaşım arresti, uzamış santral venöz kateter süresi ve operasyon sonrası ECMO uygulamasıdır (Manlhiot et al, 2001).

2.3.2.6 Nefrotik sendrom

Nefrotik sendromda tromboemboli %2-5 oranında görülmektedir. Tromboembolinin potansiyel olarak görüldüğü yerler DVT, serebral sinovenöz tromboz, renal ven, arteriyel alan ve pulmoner embolidir.

Nefrotik sendromda idrarla pıhtılaşma faktör inhibitörlerinin kaybı (antitrombin gibi), prokoagülan faktörlerin düzeyinin artması (fibrinojen gibi), trombositoz, platelet agregasyonunda artış, dehidratasyon ve diüretik kullanımı tromboz oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Steroid rezistan nefrotik sendromda, steroid bağımlı nefrotik sendroma göre trombus daha sık görülmektedir. Bütün nefrotik sendrom hastalarının tromboz açısından değerlendirilmesi önerilse de rutin profilaktik antikoagülasyon nefrotik sendromda önerilmemektedir (Gipson et al, 2009).

2.3.2.7 Antifosfolipid Antikor Sendromu

Kombine arteriyel yada venöz tromboz, rekürren gebelik kaybı ve persistan yüksek antifosfolipid antikorlarla karakterize sistemik otoimmün bir hastalıktır. Lupus inhibitör sendrom yada Hughes sendromu olarak da bilinir. Tanıda çeşitli kriterler kullanılmaktadır. Güncellenmiş Sapparo kriterleri bunlardan birisidir (Tablo 3). Tanı için en az bir laboratuvar ve bir klinik kriter aralarında 12 haftadan az ve 5 yıldan fazla bir süre farkı olmaksızın olmalıdır.

Tablo 3. Düzeltilmiş Sapparo Kriterleri; klinik ve laboratuvar kriterler (Miyakis et al, 2006)

Klinik kriterler	Laboratuvar kriterleri
Arteriyel, venöz yada küçük damarları ilgilendiren herhangi bir organ yada dokudaki vasküler tromboz	Plasmada lupus antikoagülanı pozitif olması
≥10 hafta bir yada daha fazla açıklanamayan fetüs kaybı	Serum yada plazmada antikardiyolipin antikorlar(IgG/IgM)
≤34 hafta bir yada daha fazla ağır preeklampsi, eklampsi yada plasental anormalliğe bağlı prematür doğum	Anti-Beta2 Glikoprotein I IgG yada IgM serum yada plazmada pozitif olması
3 yada fazla ≤10 hafta açıklanamayan gebelik kaybı	

Muhtemel antifosfolipid antikor sendromu yada antifosfolipid antikor sendromu ilişkili ancak kriter olmayan durumlar; antifosfolipid antikor ve livedo retikularis, antifosfolipid antikor ilişkili nefropati, antifosfolipid antikor ilişkili trombositopeni, antifosfolipid antikor ilişkili kardiyak valvüler hastalık'tır (Miyakis et al, 2006).

Antifosfolipid antikorlar SLE ilişkili yada SLE bulunmadan olabilir. Katastrofik APS (Asherson sendromu) ;antifosfolipid antikor sendromunun %1 den az görülen ağır formudur. Hastaların multiple damar oklüzyonları ve kısa süre içinde multiple organ tutulumu mevcuttur (Cervera et al, 2011).

Antifosfolipid antikor sendromu genellikle genç yaş bayan hastalarda görülür. SLE ilişkili antifosfolipid antikor sendromunda erkek/kadın oranı 1:7' dir. SLE ilişkili olmayan antifosfolipid antikor sendromunda erkek kadın oranı 1:3,5 tur. Genel popülasyonda %1-5

oranında düşük titrede antifosfolipid antikor bulunmaktadır. Yine kanser, enfeksiyon, ilaçlar (klorpormazin, oral kontraseptifler, metildopa, izoniazid, kinidin, prokainamid, hidralazin) geçici antifosfolipid antikor yüksekliğine sebep olabilir (Hoolbrok et al, 2012).

Trombotik komplikasyonları önlemek için oral antikoagulan, rekürren gebelik kayıplarını önlemek için ise aspirin, oral antikoagulan ve heparin uygulaması önerilmektedir (Hoolbrok ve ark, 2012). Katastrofik antifosfolipid antikor sendromunda SLE eşlik ediyorsa siklofosfamid, prostasiklin, defibrotid önerilmektedir (Cohen et al, 2010).

2.3.2.8. Hiperlipidemi

Hiperlipidemi ateroskleroz etyolojisinde major faktörlerden biridir; fibrinolitik aktiviteyi azaltması ve prokoagulan aktiviteyi artırması gibi protrombotik etkileri de iyi bilinmektedir (Jansson et al, 1991). Amerikan Ulusal Kalp, Akciğer ve Damar Enstitüsü çocukluk çağında 200 mg/dl üzerindeki total kolesterol, 130 mg/dl üzerindeki LDL kolesterol ve 100 mg/dl üzerindeki trigliserit düzeylerini kardiyovasküler risk açısından yüksek riskli değerlendirmektedir (NHLBI, 2012)(tablo 4).

Tablo 4. Çocuk ve adölesanlardaki lipid ve lipoprotein dağılımı (NHLBI, 2012)

	Kabul Edilebilir	Sınırdadır	Kabul edilemez
Total kolesterol	< 170 mg/dL (4.4 mmol/L)	170-199 mg/dL (4.4-5.2 mmol/L)	≥ 200 mg/dL (5.2 mmol/L)
LDL	< 110 mg/dL (2.8 mmol/L)	110-129 mg/dL (2.8-3.3 mmol/L)	≥ 130 mg/dL (3.4 mmol/L)
Non-HDL kolesterol	< 120 mg/dL (3.1 mmol/L)	120-144 mg/dL (3.1-3.7 mmol/L)	≥ 145 mg/dL (3.8 mmol/L)
ApoB	< 90 mg/dL	90-109 mg/dL	≥ 110 mg/dL
trigliserit (0-9 yaş)	< 75 mg/dL (0.8 mmol/L)	75-99 mg/dL (0.8-1.1 mmol/L)	≥ 100 mg/dL (1.1 mmol/L)
Trigliserit 10-19 yaş)	< 90 mg/dL (1 mmol/L)	90-129 mg/dL (1-1.5 mmol/L)	≥ 130 mg/dL (1.5 mmol/L)
HDL	> 45 mg/dL (1.2 mmol/L)	40-45 mg/dL (1-1.2 mmol/L)	< 40 mg/dL (1 mmol/L)
ApoA-I	> 120 mg/dL	115-120 mg/dL	< 115 mg/dL

Bununla beraber venöz sistemde türbılan ve yavaş akım mevcut olduğundan hiperlipidemi ile venöz tromboz ilişkisini inceleyen çok fazla sayıda çalışma yapılmamıştır. Japonya’da 59

erişkin DVT hastası ve randomize kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada hiperlipidemi ile DVT arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada 220 mg/dl üzeri serum kolesterol ve 150 mg/dl üzerindeki trigliserit düzeyleri hiperlipidemi olarak kabul edilmiştir (Kawasaki et al, 1995).

Serebral tromboz ile hiperlipidemi ilişkisini değerlendiren çocukluk çağında yeterli çalışma yoktur. Retrospektif çalışmalar çocukluk çağında inme ile hiperlipidemi arasında belirgin bir ilişki saptayamamıştır (Schoning et al, 1994; deVeber et al, 1998; Hagstrom et al 1998; Bonduel et al, 1999; Nowak-Gottl et al, 1999; Heller et al, 1999; Kirkham et al, 2000). Glueck ve ark, küçük bir kohort grubunda düşük HDL ve yüksek trigliserid düzeylerinin açıklanamayan inme ile ilişkisini saptasa da aynı anormal değerler migren ile ilişkili de bulunmuştur (Glueck et al,1982; Glueck ve Bates, 1986) Şuan itibari ile ailede erken yaşta inme öyküsü olan idiopatik yada rekürren inme geçiren çocuklarda lipid taraması endikedir (Chan ve deVeber, 2000).

2.3.2.9.İnflamatuvar Barsak Hastalığı

İnflamatuvar barsak hastalıkları ülseratif kolit ve crohn hastalıklarıdır. Özellikle alevlenme dönemlerinde venöz tromboz riskini artırdıklarına dair kohort çalışmaları mevcuttur (Miehsler et al, 2004; Grainge et al, 2010; Novacek et al, 2010). IL-1, TNF- α ve endotoksineminin koagülasyon kaskadını aktive edebileceği ve bu nedenle tromboz riskini artırabileceği düşünülmektedir. Yine anti TNF- α antikorlar (infiximab) sadece klinik remisyon sağlamakla kalmamakta koagülasyon parametrelerinde de düzelme sağlamaktadır (Miehsler et al, 2004).

İnflamatuvar barsak hastalıklarında serebral sinovenöz tromboz ve arteriyel inme sıklığı da artmıştır. Ancak arteriyel yada venöz trombus sıklığının hangisinin daha yüksek olduğuna dair net bir çalışma yoktur (Moris, 2014).

2.3.2.10. Romatizmal hastalıklar

Birçok romatizmal hastalığın trombus ile ilişkisi bilinmektedir. Otoimmün hastalıklar damar duvarı hasarı yapar, prokoagülan faktörleri artırır, antikoagülan faktörleri azaltır ve fibrinolizisi süprese eder. Venöz tromboemboli riskini en fazla artıran otoimmün hastalıklar JRA ve SLE olarak bulunmuştur. Otoimmün cilt hastalıklarından sadece pemfigus venöz tromboemboli riskini artırmaktadır. Bununla beraber mixed konnektif doku hastalığı, vaskülitler, sistemik skleroz, sjögren de tromboz riskini artırmaktadır. Bu hastalardaki en riskli dönem tanıdan sonraki ilk 90 gün olarak bulunmuştur (Johannesdottir et al, 2012).

Behçet sendromunda ve ANCA pozitif vaskülitlerde özellikle alevlenme dönemlerinde venöz, arteriyel ve serebral tromboz riski artmıştır (Emmi et al, 2015).

2.3.2.11. Travma

Travma hastaları venöz tromboemboli için artmış riske sahiptirler. Özellikle pelvik fraktürler; vertebra fraktürlerinden VTE gelişmesi açısından daha risklidir. Ancak spinal kord yaralanması olan hastalarda venöz tromboemboli riski daha yüksektir. Yine servikal ve torakal spinal kord yaralanmaları; lomber spinal kord yaralanmalarına göre daha yüksek venöz tromboemboli riskine sahiptir. Travma sonrası en yüksek VTE riski ilk 3 ayla 12 ve 15. aylar arasındadır (Godat ve ark, 2015). 13 yaş üzerinde, ağır travma hastaları venöz tromboemboli gelişmesi için

daha yüksek riske sahiptir. Travmanın türü ve santral venöz kateter olup olmaması tromboz riskinde artışla ilişkilidir. Venöz tromboemboli için rutin profilaksisi tartışmalıdır ve daha çok çalışma gerekmektedir (Thompson et al, 2013).

2.3.2.12.Yenidoğan döneminde tromboz

Yenidoğan döneminde tromboz risk faktörleri risk faktörleri (Nowak-Göttl et al, 2003);

1. Perinatal hastalıklar; asfiksi, diyabetik anne bebeği, polisitemi, neonatal enfeksiyonlar
2. Medikal girişimler; umbilikal kateterler, santral kateterler, cerrahi, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO)
3. Akut hastalıklar; sepsis, kardiyak hastalıklar, nekrotizan enterokolit, RDS, dehidratasyon, renal hastalıklar, heparinin indüklediği trombositopeni
4. Kronik hastalıklar; metabolik hastalıklar, kardiyak malformasyonlar
5. Maternal risk faktörleri; infertilite, oligohidramnioz, protrombotik hastalıklar, preeklampsi, diabet, IUGR, koryoamnionit, EMR, otoimmün hastalıklar
6. Doğum sırasında ; acil sezeryanla doğum, fetal kalp hızı bozuklukları, instrümantasyon

2.3.2.13.Diğer akkiz risk faktörleri

Çocukluk çağında tromboz için gösterilmiş diğer akkiz risk faktörleri, diyabet, obezite, majör cerrahi, immobilizasyon, kromozomal anomali, dehidratasyon ve transplantasyondur. Ancak bilinen kalıtsal yada akkiz risk faktörü olmayan çocuklarda da tromboz gelişebilmektedir (Ören, 2014).

Serebral trombozlarda ayrıca SSS tümörleri, hidrosefali, v-p shunt, baş boyun enfeksiyonları (sinüzit, menenjit, mastoidit, otitis media), geçirilmiş intrakranial cerrahi de risk faktörü olarak gösterilmektedir.

Tromboz etyolojisinde riskli ilaçlardan en iyi bilinenleri, L-asparajinaz, oral kontraseptifler, eritropoietin alfa'dır (Ören, 2014).

2.4. Çocukluk Çağında Tromboz Tanısı

2.4.1.Çocukluk çağı trombozlarında görüntüleme yöntemleri

Çocuklarda tromboz gelişmedikçe kanser, kateter varlığı gibi yüksek akkiz risk faktörü olsa bile tarama önerilmemektedir. Bununla beraber tromboz düşünülen hastaların az bir kısmında gerçekten tromboz saptanmaktadır (Kareon et al, 2012). Bu nedenle tromboz tanısındaki görüntüleme yöntemleri önem kazanmaktadır. Tablo 5'te trombozda istenebilecek görüntüleme yöntemleri özetlenmiştir (Ören, 2014).

Tablo 5. Tromboz tanısında istenebilecek görüntüleme yöntemleri (Ören, 2014)

Venografi	Derin ven trombozunda istenebilir, subklavyen ven trombozunda yararlıdır, juguler ven trombozunda önerilmez
Renkli doppler usg	Periferik/derin ven trombozlarında
Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi veya spiral/BT anjiyografi	Pulmoner emboli
BT, BT anjiyografi, MRG, MRG venografi	Pelvik/abdominal trombozlar, serebral sinovenöz tromboz
BT anjiyografi, MRG anjiyografi	Arteriyel tromboz
Ekokardiyografi	Kardiyak anormaller, intrakardiyak veya arteriyel trombozlar, katetere bağlı trombozlar, vena cava superior sendromu

2.4.2.Çocukluk çağı trombozlarında labaratuvar

Trombozlu çocukta hangi durumlarda trombofili araştırılacağı henüz tam olarak netleşmemiştir. Manco Jhonson ve arkadaşları gerek arteriyel gerek venöz olsun tüm pediatrik hastaların tam panel değerlendirilmesini önermektedirler (Manco-Jhonson et al, 2002). Bu konuda bazı klavuzlar yayınlanmış olsa da tam bir uzlaşma yoktur (Balkan, 2013).

İlk altı ay pıhtılaşma faktörlerini değerlendirirken gestasyon yaşına uygun tablolar kullanılmalıdır. Yenidoğanda Protein C, Protein S, Antitrombin III erişkin yaşa göre anlamlı düşük seyretmektedir. Diğer önemli bir nokta akut tromboz esnasında bakılan protein C,

Protein S, antitrombin III düzeylerinin düşük saptanabileceğidir. Yine oral antikoagulan kullanan hastalarda protein C ve S düzeyleri anlamlı düşük saptanabilir. Oral antikoagulan kullanan hastalarda tedaviden en az bir ay sonra bu faktörlerin düzeylerine bakılabilir. Yine protein C yada protein S düşük saptanan hastalarda anne ve babadan faktör düzeyleri gönderilerek ailede taşıyıcılık gösterilebilir. D-dimer tromboz tanısında değerli bir laboratuvar tetkikidir, normal saptanması halinde tromboz tanısına şüphe ile bakılabilir. Sepsis, infeksiyon, kanser durumlarında D-dimer düzeyinde yalancı yükseklik mevcuttur (Ünüvar, 2010).

Nefrotik sendomda protein C ve S düzeyleri düşebilir, lipoprotein a düzeyi yükselebilir. Kompleks konjenital kalp hastalıklarında ve kronik karaciğer hastalıklarında protein C, S antitrombin III düzeyleri düşebilir. Nutrisyonel bozukluklarda homosistein düzeyi yüksek saptanabilmektedir (Balkan, 2013).

Pediyatrik vakalarda tromboz etyolojisine yönelik istenecek birinci ve ikinci basamak tetkikleri tablo 6 da özetlenmiştir (Ören, 2014; Ünüvar, 2010).

Tablo 6: Arteriyel ve venöz trombozda istenecek birinci ve ikinci basamak tetkikler (Ören, 2014; Ünüvar, 2010)

Venöz trombozda istenecek laboratuvar tetkikler	Arteriyel trombozda istenecek laboratuvar tetkikler (venöz tromboz tetkiklerine ek olarak)
<i>Birinci basamak:</i> Tam kan sayımı, PZ, aPTZ, fibrinojen,D-dimer Faktör V-Leiden Mutasyonu Protrombin G20210A Mutasyonu Antitrombin III düzeyi Protein C aktivitesi Protein S aktivitesi, serbest antijen düzeyi Açlık homosistein düzeyi Plazma Lipoprotein (a) Antifosfolipid Antikorları Plazma FVIII düzeyi, vWF Ag düzeyleri APC rezistansı	Sedim, CRP Metabolik tarama (Laktat, pirüvat, karnitin, idrar organik asid, serum aminoasit) ANA Viral enfeksiyon (suçiçeği, EBV, parvovirus) Lipid profili Hemoglobin elektroforezi, EKG, EKO
<i>İkinci basamak:</i> Disfibrinojenemi, Faktör IX, Faktör XI aktivitesi	

2.5.Çocukluk çağında tromboz tedavisi

Çocukluk çağı tromboz tedavisi büyük oranda erişkin hastalarda yapılan çalışmalara dayanmakla beraber, zaman içinde çocuk hastalar için de klavuzlar geliştirilmiştir. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Hemostaz, Tromboz ve Hemofili Alt Komitesi 2014 yılında çocukluk çağı trombozları için bir rehber hazırlamıştır (Ünüvar ve ark, 2014).

Çocuklarda tromboembolik olayların tedavisinde; destek tedavisi, antitrombotik tedavi, trombolitik tedavi ve trombektomi yer almaktadır.

2.5.1. Destek tedavisi

Mobilizasyon, fizik tedavi, dehidratasyondan koruma, obezite ve komplikasyonların tedavisi başlıca tedavilerdir. Adölesanda alt extremitte venöz trombozlarında varis çorabı gibi tedaviler kullanılmaktadır (Ünüvar ve ark, 2014).

2.5.2. Antitrombotik tedavi

Pediyatrik olgularda sıklıkla kullanılan antikoagülan ilaçlar klasik heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve varfarindir (Ünüvar ve ark, 2014).

2.5.2.1 Klasik Heparin

Küçük çocuklarda standart heparinin (UFH) klirensi daha yüksektir. On kg altında 80u/ml, 10 kg üstünde 40u/ml konsantrasyonda hazırlanmalıdır. Heparin 75-100 u/kg bolus dozu ile %90 hastada tedavinin 4-6h terapötik aPTZ değerlerine ulaşılır. İdame dozu yaşa bağlıdır. Optimal profilaktik heparin dozu ile ilgili çok az çalışma vardır, genellikle 10u/kg/saat infüzyon dozunda kullanılır. Tedavinin 4. saatinde aPTZ bakılır, hedef değer 60-85 sn arasındadır. Günlük kan sayımı, PZ, aPTZ kontrolleri yapılmalıdır. 1 yaş altı aPTZ güvenilir olmadığından anti- FXa izlemi yapılmalıdır (Ünüvar ve ark, 2014).

2.5.2.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Çocuklarda gitgide deneyim artmaktadır. Sıklıla enoksaparin kullanılır. Başlangıç tedavi dozu 2 ay altı 1,5 mg/kg/doz 12 saatte bir, 2 ay üstü çocuklarda 1 mg/kg/doz 12 saatte bir şeklindedir.

Başlangıç profilaksi dozu 2 ay altı 0,75 mg/kg/doz 12 saatte bir, 2 ay üstü çocuklarda 0,5 mg/kg/doz 12 saatte bir olacak şekildedir. Subkutan uygulamadan 4-6 saat sonra alınan anti-FXa aktivite aralığının 0,5-1 ünite/ml arasında olması yada 2-6 saat sonra alınan aktivite aralığının 0,5-0,8 ünite/ml arasında olması hedeflenerek tedavi uygulanır (Ünüvar ve ark, 2014).

2.5.2.3. Oral antikoagülan tedavi (varfarin)

Yenidoğanda kullanımı çeşitli nedenlerden ötürü önerilmemektedir. Varfarin tedavisi öncesi tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, PZ, INR, aPTZ için örnekler alınmalıdır. Başlangıç yükleme dozu 0,2 mg/kg dır. Hastada karaciğer disfonksiyonu varsa yada Fontan operasyonu yapıldıysa veya bazal INR 1,2 üstünde ise yükleme dozu 0,1 mg/kg verilmeli, maximum doz 5 mg olmalıdır. Hedeflenen INR 2,5(2-3),mekanik kalp kapakçığı olanlarda 2,5-3,5 protein C eksikliğinde 3-4,5'tur . Varfarin etkisi 2-3 gün gecikmeli başlar 3 gün UFH yada DMAH kullanıldıktan sonra tek başına kullanılmalıdır (Ünüvar ve ark, 2014).

2.5.2.4. Antitrombosit ilaçlar ve trombin inhibitörleri

Asetilsalisilik asit 1-5 mg/kg/gün dozunda, dipiridamol 2-5 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Venöz tromboemboli tedavi ve profilaksisinde yeri yoktur. Kalp hastalıkları, arteryel serebrovasküler olaylar, Kawasaki hastalığı'nda asetilsalisilik asit kullanılmaktadır. Yine bu amaçla klopidogrel (0,2 mg/kg tek doz) kullanılmaktadır.

Lepirudin, bivaluridin, dabitagran, ve argotroban çocuklarda da kullanılmış direk trombin inhibitörleri olmakla beraber rutin kullanım için yeterli veri yoktur.

Rivoraksoban antifaktör Xa inhibitörüdür. Çocuklar için veri henüz yeterli değildir (Ünüvar ve ark, 2014).

2.5.3 Trombolitik tedavi

Organ yada extremitenin canlılığını tehdit eden trombozlarda, yaygın pulmoner embolide, arteriyel oklüzyonlarda, extremitenin canlılığını tehdit eden trombozlarda önerilmektedir. tPA, streptokinaz ve ürokinaz trombolitik ajan olarak kullanılmaktadır. Streptokinazın belirgin alerjik reaksiyonlara neden olması, FDA tarafından ürokinaz kullanımına ait uyarılar olması, tPA'nın ürokinaza göre pıhtı eritmek için in vitro etkinliğinin fazla olması, fibrin spesifitesinin yüksek olması nedeni ile çocuklarda seçilecek ajan tPA'dır.

Trombolitik tedavi sırasında trombosit sayısı 100×10^9 üzerinde olmalıdır. Heparin tedavisi başlanacaksa bolus doz yapılmadan başlanmalıdır. İzlemde fibrinojen düzeyi 100 mg/dl üzerinde tutulacak şekilde doz ayarlanır. Hasta yoğun bakıma alınmalı, eritrosit süspansiyonu, antifibrinolitik ve fibrinojen içeren preparatlar hazır bulundurulmalıdır.

Trombolitik tedavinin kontrendikasyonları gastrointestinal kanama, yakın zamanda geçirilmiş kanama, son 10 gün içinde major cerrahi, trombositopeni, MSS lezyonu (geçirilmiş serebrovasküler olay, kafa travması, son üç hafta içinde beyin ameliyatı, beyin tümörleri), trombositopenidir (Ünüvar ve ark, 2014).

2.5.4 Trombektomi

Trombektomi endikasyonları (Ünüvar ve ark, 2014);

- Wilms tümöründe vena cava inferiorda tromboz
- Konjenital kalp hastalığında BT şant sırasında gelişen tromboz
- Hayatı tehdit eden intrakardiyak tromboz
- Prostatik kapak trombozları

- Septik tromboz
- Yenidoğanda katetere bağlı arteryel tromboz
- Organ kaybına neden olabilecek akut trombüstür

3.MATERYAL VE METOTLAR

3.1. Hasta popülasyonu ve veri toplanması

Çalışmamız için 29.5.2014 tarih 2014/694 karar numaralı Etik Kurul onayı alındıktan sonra Ocak 2005 ile Ocak 2015 yılları arasında hastanemize başvurup tromboz tanısı alan 18 yaş altı 128 hasta değerlendirmeye alındı. Trombozlu hastaların tüm bilgilerine hastanemiz Bilgi İşlem Merkezi kullanılarak ve hasta dosyaları incelenerek ulaşıldı. Hastaların cinsiyetleri, tanı anındaki yaşları, tromboz lokalizasyonu, atak sayısı, aile öyküsünün olup olmaması, alınan tedaviler kaydedildi.

Tromboz için risk faktörü olabileceği düşünülen hastalıklar aşağıdaki şekilde sınıflandırılarak, pozitif saptanan hastalar değerlendirmeye alındı.

1. Baş boyun enfeksiyonu; sinüzit, otit, menenjit, mastoidit
2. Kafa travması
3. İntrakranial cerrahi
4. Hidrosefali
5. V-p shunt
6. Anemi: demir eksikliği anemisi, otoimmün hemolitik anemi, talasemi
7. İlaçlar: l-asparajinaz, OKS, eritropoetin alfa
8. Kromozomal hastalıklar
9. Malignite
10. Diyabet
11. Romatolojik hastalıklar: Behçet, SLE, diğer kollajen vasküler hastalıklar
12. Sepsis

13. SSS tümörleri
14. Kateter sonrası
15. Renal hastalık: Nefrotik sendrom, KRY
16. İnflamatuvar barsak hastalığı
17. Konjenital kalp hastalığı: Siyanotik, asiyanotik

Yenidoğan döneminde tromboz öyküsü olan hastaların ve annelerinin dosyaları ayrıca maternal diyabet, perinatal asfiksi, polisitemi, RDS, maternal otoimmün hastalıklar açısından değerlendirildi.

3.2. Tromboz tanısı ve lokalizasyonun belirlenmesi

Hastanemizde tromboz tanısı için kullanılan görüntüleme tetkikleri:

1. Serebral trombozlar: Difüzyon MRG ve MRG anjiyografi
2. Extremitte trombozları: Doppler USG
3. Kardiyak trombozlar: Ekokardiyografi
4. İntratorasik büyük damar trombozları: Ekokardiyografi ve BT anjiyografi
5. İntraabdominal trombozlar: portal ven doppler usg, renal ven ve arter doppler USG, BT anjiyografi

Hastaların dosyalarından tromboz tanısı için kullanılan tetkikleri incelendi, lokalizasyonu ve altta yatan hastalıkla ilişkisi kaydedildi.

3.3. Tromboz nedenlerinin araştırılması

Hastanemizde tromboz tanısı alan tüm hastalara; tromboza eğilim yaratan herediter ve akkiz risk faktörlerine yönelik olarak çalışılan testler aşağıda sıralanmıştır. Bu tetkik sonuçları bilgi işlem veri tabanı kullanarak tarandı.

Bu tetkikler:

1. Tam kan sayımı
2. PZ, aPTZ
3. Fibrinojen, antitrombin III, protein C, Protein S düzeyleri, APC rezistansı
4. Faktör VIII, faktör IX, faktör XI, faktör XII, faktör XIII düzeyleri
5. L1, L2 düzeyi, Lupus ratio, antikardiyolipin IgM, IgG düzeyi, ANA, antiDNA
6. Açlık homosistein düzeyi
7. Lipid panel: HDL, LDL, Trigliserid, total kolesterol, lipoprotein a düzeyleri
8. MTHFR C677T, MTHFR A129C, Faktör V leiden, PAI inh, Protrombin 20210A yönelik moleküler inceleme

3.4.Analiz metotları

Tam kan sayımı laser diode impedans yöntemi kullanarak yapıldı (Siemens Advia 2120).

PZ, aPTZ, Fibrinojen, antitrombin III, protein C, Protein S düzeyleri, APC rezistansı, Faktör VIII, faktör IX, faktör XI, faktör XII, L1, L2 düzeyi, Lupus ratio ölçümleri optik yöntem ile (SIEMENS BCS XP) çalışıldı. Faktör XIII düzeyi üre pıhtı eritme yöntemi ile çalışıldı.

Antikardiyolipin IgG ve M, Anti ds-DNA Elisa yöntemi ile çalışıldı (Alegria-ORGENTEC). ANA indirek immünfloresans yöntemiyle (IFA) ile 1/100 dilüsyonda çalışıldı.

Total kolesterol, trigliserit ve HDL ölçümü spektrometrik, enzimatik kolorimetrik yöntemler kullanılarak Cobas c 502 cihazında (Roche Diagnostics, otoanalizatör) yapıldı. LDL kolesterol Friedwald formülü kullanarak hesaplandı.

Lipoprotein a nefelometrik yöntemler kullanılarak çalışıldı. (Beckman Coulter). Açlık homosistein düzeyi HPLC (High liquid pressure chromatography) yöntemi kullanarak ölçüldü (Zivak).

3.5.Labaratuvar değerleri

Hemoglobin ve hematokrit değerleri için yaşı uygun hematokrit değerleri kullanıldı. Protein C ve S duzeylerinin yenidoğan donemi hariç %50 altındaki değerleri eksiklik olarak kabul edildi. Yenidoğan donemi için yaşı gore referans değerler kullanılarak protein C ve S değerleri 10 persentil altı eksiklik olarak kabul edildi (Brugnara, 2003). Antitrombin eksikliği için %75 altındaki antitrombin III değerleri eksiklik olarak kabul edildi. Faktör VIII için %150, faktör XI için %120, faktör IX için %120 üzerindeki değerler normalin üstünde kabul edildi. Faktör XII için %70 altındaki değerler düşk olarak değerlendirildi. FXIII eksikliği için üre pıhtı eritme yöntemi ile çalışıldı, %2-3 n altındaki değerler ağır eksiklik olarak değerlendirildi.

Homosistein için 14 mmol/l üstündeki değerler hiperhomosisteinemi olarak- değerlendirildi. Açlık lipid profili değerlendirilirken Amerikan Ulusal Kalp, Akciğer ve Damar Enstitüsü'nün çocukluk çağında yaşı gore referans değerleri kullanıldı (NHLB, 2012). Lipoprotein a için 30 mg/dl üzerindeki değerler yüksek kabul edildi. AKA IgM için 7 u/ml, AKA IgG için 10 u/ml, lupus ratio (L1/L2) 1,5 ve üzeri anlamlı kabul edildi. ANA 1/100, Anti DNA 18 u/ml üzeri değerler anlamlı kabul edildi.

Protein C, S yada antitrombin III düşk saptanan hastaların akut tromboz sonrasında tekrar protein C ,S ve antitrombin III duzeyi için değerlendirilip değerlendirilmediği kontrol edildi. Tek düşk değer, ailede taşıyıcılık yoksa anlamlı kabul edilmedi.

3.6.Moleküler analiz

Çalışmaya katılan ailelerden moleküler analiz için onam alındıktan sonra K3-etilendiamintetraasetik asit solüsyonu içeren standart tüplere 2 ml tam kan alınarak beyaz hücre fraksiyonundan DNA saflaştırıldı. Genotipleme multiplex PCR ile ilgili gen bölgeleri çoğaltılarak florasan görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapıldı (ABI PRISM 310 sequencer Applied Biosystems, Courtaboeuf, France) (Saffroy, 2002) . Genotipleme sonucu FV G1691A, Protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI-1 mutasyonu taşıyan heterozigot ve homozigot hastalar not edildi.

3.7.Tedavi

Hastaların aldığı tedaviler aspirin, iv/sc heparin oral antikoagülanlar ve tPA kaydedildi. Bu hastaların atak sıklığı değerlendirildi.

3.8.İstatistik yöntem

Verilerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States), programı kullanıldı. Bütün değişkenlerimiz kategorik olduğundan normal dağılıma uygunlukları incelenmedi. Kategorik verilerin homojenliği için One Sample Binomial testi bir biri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edilirken Fisher Exact testi Exact sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Kategorik veriler n(sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir

4.SONUÇLAR

4.1. Dermografik özellikler

Tromboz tanısı alan hastaların tümü 2005-2015 yılları arasında hastanemize başvurmuş ve çocuk hematoloji bölümümüze refere edilmiş hastalardı. Hastanemiz bilgi işlem biriminden, belirtilen tarihler arasında tromboz tanısı alan 128 hastanın arşiv bilgileri öğrenilerek değerlendirmeye alındı. Bu hastalardan 73 hastanın genetik risk faktörleri değerlendirmeye alındı, 23 hastanın genetik tetkik sonuçlarına ulaşamadı, akkiz risk faktörleri açısından değerlendirildi. Hasta popülasyonumuzdan 32 hastanın laboratuvar ve genetik verilerine ulaşamadığından tromboz lokalizasyonu, yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden değerlendirildi (tablo 7).

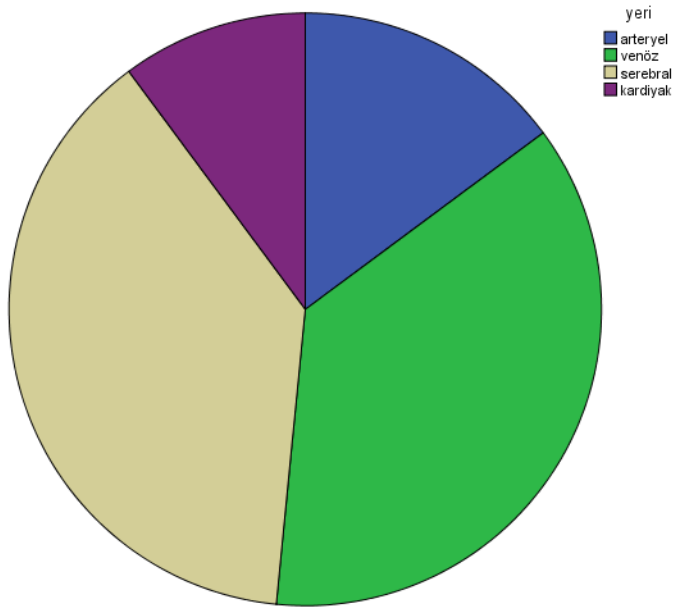
Hastaların 19'ünde (%14,8) arteriyel, 47'inde (%36,7) venöz, 49'ünde serebral (%38,3), 13'ünde kalp ve büyük damar (kalp, pulmoner arter, vena cava) (%10,2) trombozu mevcuttu. Bu hastalardan 28 hastada (%21,9) serebral ven, 31 hastada serebral arter (%24,2), 38 hastada (%29,7) periferik damar, 19 hastada (%14,8) viseral damar, 11 hastada (%8,6) kardiyak tromboz vardı (şekil 1).

Tromboz risk faktörleri açısından incelendiğinde 49 hastada (%67,1) herediter risk faktörlerine akkiz risk faktörleri eşlik etmekteydi. 12 hastada (%12,3) akkiz risk faktörüne rastlanmadı; 2 hastada genetik risk tetkik sonuçlarına ulaşamadı, 9 hastada (%12,3) sadece herediter risk faktörleri saptandı, 1 hastada (%1,3) herediter yada akkiz herhangi bir risk faktörüne rastlanmadı.

Tablo7: Hastalarımızın tromboz lokalizasyonu açısından dağılımı

Tanımlayıcı İstatistikler		Tanımlayıcı İstatistikler	
Yeri	Arteriyel	19	14,8%
	Venöz	47	36,7%
	Serebral	49	38,3%
	Kalp ve büyük damar	13	10,2%
Lokal	Serebral arter	24	25,0%
	Serebral ven	25	26,0%
	Periferik damar	23	24,0%
	Viseral damar	14	14,6%
	Kardiyak	10	10,4%

Şekil 1. Tromboz türlerinin hastalarımız arasında dağılımı



Hastaların yaşları 0-18 yaş arasında değişiyordu (ortalama 7,9,ortanca 8), 26 hasta (%20,3) 1 yaş altında, 49 hasta (%38,3) 1-9 yaş arasında, 53 hasta (%41,4) 10-18 yaş arasında idi (tablo 8).

Hastanemizde bu süre zarfında yatan; 75218 hastadan 24426 hasta 1 yaş altında, (%32,4), 29834 hasta(%39,6) 1-9 yaş arasında,20958 hasta (%27,8) 10-18 yaş arasındaydı.

Çalışmamızda herhangi bir nedenle hastaneye başvurular arasında tromboz sıklığı 17 /10000 olarak bulundu. Arteriyel tromboz sıklığı 2,5 /10000, venöz tromboz sıklığı 6,2 /10000, serebral tromboz sıklığı 6,5 /10000, kardiyak tromboz sıklığı 1,7/10000 olarak bulundu. Hastalarımızdan 1 yaş altında tromboz sıklığımız 10 /10000, 1-9 yaş arasında 16/10000, 10-18 yaş arasında ise 25/10000 'ydi.

Tablo 8. Tromboz tanısı alan hastaların ilk atak yaşları

	Sıklık	Yüzde
1 yaş altı	26	20,3
1-9 yaş	49	38,3
10-18y	53	41,4
Total	128	100,0

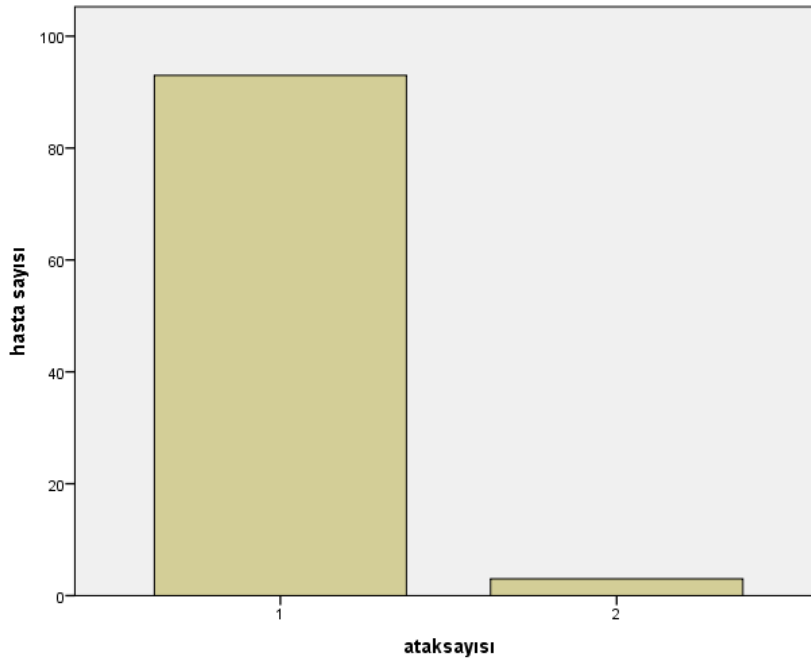
Çalışmamıza alınan hastalardan 70 hasta erkek (%54,7), 58 hasta kız cinsiyetteydi (%45,3) (Tablo 9).

Tablo 9. Tromboz tanısı alan hastalarımızın cinsiyete göre dağılımı

	sıklık	yüzde
erkek	70	54,7
kız	58	45,3
Toplam	128	100,0

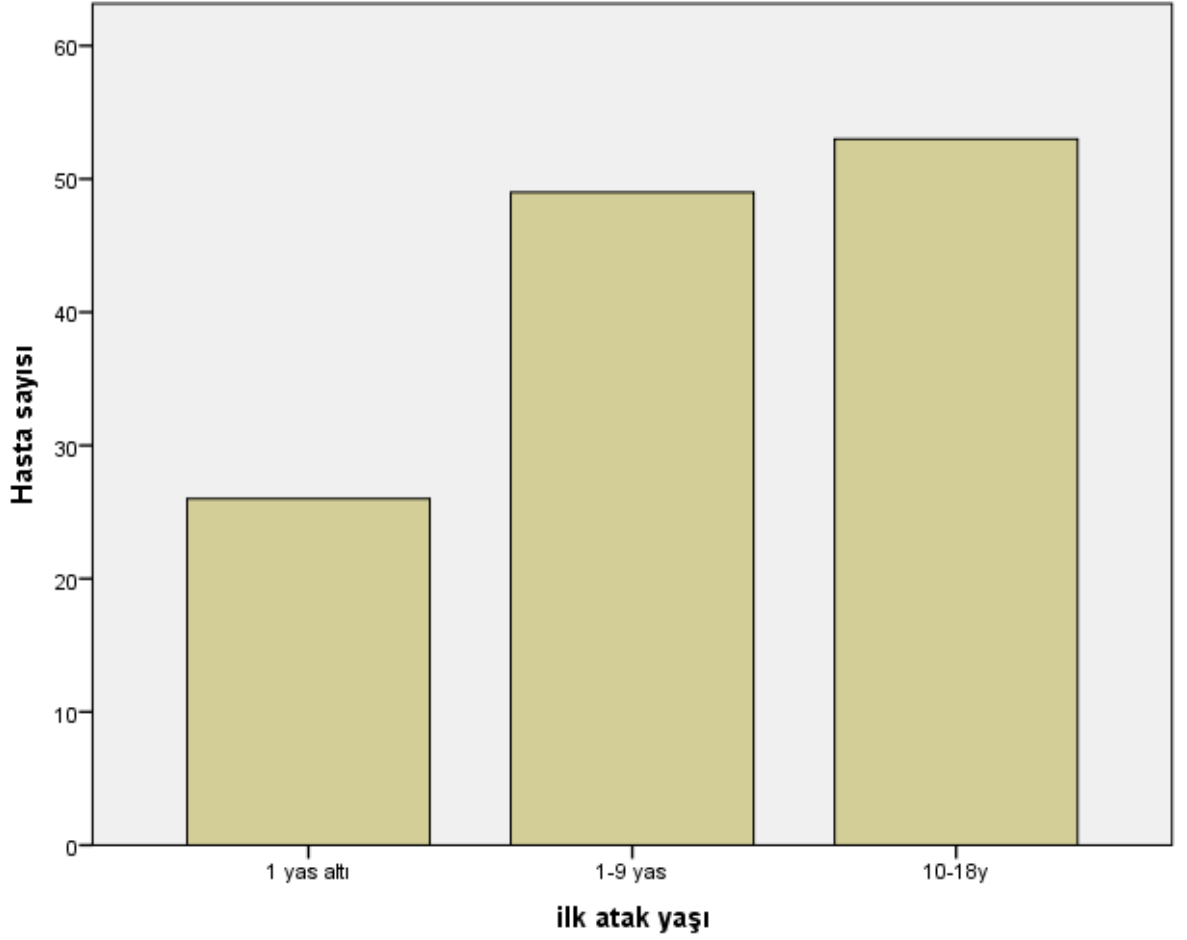
92 hastada (%96,8) tek atak vardı, 2 hastada(%2,1) birden fazla atak mevcuttu, 1 hastada(%1) multiple tromboz vardı (Şekil 2).

Şekil 2. Tromboz tanısı alan hastalarımızda rekürrens



Şekil 3. Yaşlara göre trombozların dağılımı;

(1 yaş altı hastaların tamamı 1 yaş olarak gösterildi.)



4.2. Herediter risk faktörleri

4.2.1. Trombofilik mutasyonlar

Çalışmaya alınan 96 hastadan 73'ünde trombofilik mutasyonlardan FV G1691A, protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C ; 56 hastada PAI-1 genetik mutasyonu çalışılmıştı. 15 hasta (%20,5) FV G1691A için, 2 hasta (%2,7) protrombin G20210A mutasyonu için heterozigot mutasyon taşımaktaydı. FV G1691A yada Protrombin G20210A

mutasyonu için homozigot hasta saptanamadı. 33 hasta (%45,2) heterozigot MTHFR C677T mutasyonu, 6 hasta (%8,2) homozigot MTHFR C677T mutasyonu taşımaktaydı. 20 hastada (%27,8) heterozigot MTHFR A1298C mutasyonu, 9 hastada (%12,5) homozigot MTHFR A1298C mutasyonu tespit edildi. PAI-1 mutasyonu çalışılan hastalardan 24 hastada (%42,9) heterozigot, 6 hastada (%10,7) homozigot PAI-1 mutasyonu mevcuttu.

Hastalarımızdan 53 hastada (%37,9) birden fazla trombofilik mutasyon mevcuttu. Bu hastalardan 18 hastada (%18,9) 1 mutasyon, 25 hastada (%26,3) 2 mutasyon, 9 hastada (%9,5) 3 mutasyon, 1 hastada (%1,1) 4 trombofilik mutasyon saptandı. 3 hastada (%3,2) herhangi bir trombofilik mutasyona rastlanmadı.

Tablo 10. Trombofilik mutasyonların tromboz hastaları arasında dağılımı

	FVG1691A	Protrombin G20210A	MTHFR C677T	MTHFR A1298C	PAI-1
Heterozigot	15	2	33	20	24
	%20,5	%2,7	%45,2	%27,8	%42,9
Homozigot	-	-	6	9	6
	-	-	%8,2	%12,5	%10,7

4.2.1.1. Trombofilik mutasyonlar ile tromboz türü ilişkisi

Trombofilik mutasyonların tromboz türüyle olan ilişkisi incelendiğinde F V G1691A için heterozigot mutasyon taşıyan 1 hastada (%6,7) arteriyel, 6 hastada venöz (%40), 4 hastada serebral (%26,7), 4 hastada kardiyak (%26,7) tromboz saptandı. Faktör V G1691A ile tromboz türü arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Protrombin G20210A için heterozigot olan iki hastada (%100) serebral tromboz mevcuttu; ancak istatistik olarak anlamlı ilişki bulunamadı.

MTHFR C677T heterozigot hastalardan 3 hastada (%9,1) arteriyel, 13 hastada (%39,4) venöz, 14 hastada (%42,4) serebral, 3 hastada %9,1 kardiyak tromboz mevcuttu. MTHFR C677T homozigot bireylerde arteriyel tromboz saptanmadı, 3 hastada (%50) venöz, 2 hastada (%33,3) serebral, 1 hastada (%16,7) kardiyak tromboz mevcuttu. MTHFR C677T gen polimorfizmine sahip ve hiperhomosisteinemi eşlik eden 6 hastanın (%6,5), tromboz türü ile ilişkisi incelendiğinde 2 hastanın (%33,3) venöz, 3 hastanın serebral (%50), 1 hastanın da kardiyak (%16,7) trombozu olduğu saptandı. Çalışmamızda MTHFR C677T mutasyonu ile tromboz türü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

MTHFR A1289C ile tromboz türü ilişkisi incelendiğinde heterozigot bireylerin 1'inde (%5) arteriyel, 7'sinde (%35) venöz, 9'unda serebral (%45), 3'ünde kardiyak (%15) mutasyon saptandı; homozigot bireylerin 2 sinde (%22) venöz, 5'inde %55,6 serebral, 2'sinde (%22,2) kardiyak tromboz saptandı. MTHFR A1298C mutasyonuna hiperhomosisteinemi eşlik eden 2 hasta (%2,2) tromboz türü ile karşılaştırıldığında 1 hastada (%50) venöz, diğer hastada (%50) ise kardiyak tromboz saptandı. MTHFR A1298C gen polimorfizmi ile tromboz türü arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

Tablo 11. Trombofilik mutasyonlar ile tromboz türü ilişkisi (üstten aşağı birinci satır hasta sayısını, ikinci satır hasta yüzdesini, üçüncü satır anlamlı olan p değerlerini göstermekte.)

	Arteriyel	venöz	Serebral	Kardiyak
Faktör V ledien				
Heterozigot	1 %6,7	6 %40	4 %26,7	4 %26,7
Homozigot	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
Protrombin G20210A				
Heterozigot	0 %0	0 %0	2 %100	0 %0
Homozigot	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
MTHFR C677T				
Heterozigot	3 %9,1	13 %39,4	14 %42,4	3 %9,1
Homozigot	0 %0	3 %50	2 %33,3	1 %16,7
MTHFR A129C				
Heterozigot	1 %5	7 %35	9 %45	3 %15
Homozigot	0 %0	2 %22	5 %55,6	2 %22,2
PAI inhibitörü				
Heterozigot	2 %8,3	8 %33,3	11 %45,8	3 %12,5
Homozigot	0 %0	4 %66,7	1 %16,7	1 %16,7

4.2.1.2. Trombofilik mutasyonlar ile tromboz lokalizasyonu ilişkisi

Hereditör risk faktörlerinin tromboz lokalizasyonu ile ilişkisi incelendiğinde FV G1691A mutasyonu heterozigot taşıyan bireylerden 1 hastada (%6,7) serebral arter, 4 hastada (%26,7) serebral ven, 6 hastada (%40) periferik damar, 1 hastada (%6,7) viseral damar, 3 hastada (%20) kardiyak tromboz saptandı. FV G1691A ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Protrombin G20210A mutasyonu heterozigot taşıyan iki hastadan 1'inde (%50) serebral arter, 1'inde (%50) serebral vende mutasyon mevcuttu. Protrombin G20210A ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

MTHFR C677T heterozigot bireylerden 9 hastada (%27,3) serebral arter, 8 hastada (%24,2) serebral ven, 11 hastada (%33,3) periferik damar, 3 hastada (%9,1) viseral damar, 2 hastada (%6,1) kardiyak tromboz mevcuttu. MTHFR C677T homozigot mutasyon taşıyanlardan 1 hastada (%16,7) serebral arter, 1 hastada (%16,7) serebral ven, 3 hastada (%50) periferik damar, 1 hastada (%16,7) viseral damarda tromboz saptandı. MTHFR C677T homozigot mutasyon taşıyan hastalarda kardiyak tromboz saptanmadı. MTHFR C677T gen polimorfizmine hiperhomosisteinemi eşlik eden hastalardan 2 hastada (%33,3) serebral arter, 1 (%16,7) hastada serebral ven, 2 (%33,3) hastada periferik damar, 1 hastada (%16,7) kardiyak tromboz saptandı; viseral damar trombozuna ise rastlanmadı. MTHFR C677T gen polimorfizmi ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

MTHFR A1298C taşıyan bireyler tromboz lokalizasyonu açısından incelendiğinde; heterozigot mutasyona sahip olan 6 hastada (%30) serebral arter, 3 hastada (%15) serebral ven, 3 hastada (%15) periferik damar, 5 hastada (%25) viseral damar, 3 hastada (%15) kardiyak tromboz saptandı. MTHFR A1298C için homozigot mutasyon taşıyan bireylerden 2 hastada (%22,2)

serebral arter, 3 hastada (33,3) serebral ven, 1 hastada (11,1) periferik damar, 1 hastada (11,1) viseral damar, 2 hastada (%22,2) kardiyak tromboz saptandı. MTHFR A1298C hiperhomosisteinemi eşlik eden iki hastadan birinde (%50) periferik damar, diğesinde (%50) kardiyak tromboz mevcuttu. MTHFR A1298C gen polimorfizmi ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı.

PAI-1 mutasyonu taşıyan bireyler ile tromboz lokalizasyonu ilişkisi incelendiğinde ; heterozigot bireylerden 7 hastada (%29,2) serebral arter, 5 hastada (%20,8) serebral ven, 5 hastada (%20,8) periferik damar, 4 hastada (%16,7) viseral damar, 3 hastada (%12,5) kardiyak tromboz saptandı. Homozigot PAI-1 mutasyonu taşıyan bireylerden 1 hastada (%16,7) serebral arter, 1 hastada (%16,7) serebral ven, 3 hastada (%50) periferik damar, 1 hastada (%16,7) kardiyak tromboz saptandı; viseral damar trombozu saptanmadı. PAI-1 gen polimorfizmi ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 12. Trombofilik mutasyonlar ile tromboz lokalizasyonu ilişkisi (üstten aşağı birinci satır hasta sayısını, ikinci satır hasta yüzdesini, üçüncü satır anlamlı olan p değerlerini göstermekte.)

	serebral arter	serabral ven	Periferik damar	viseral damar	Kardiak
Faktör V ledien					
Heterozigot	1 %6,7	4 %26,7	6 %40,0	1 %6,7	3 %20,0
Homozigot	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
Protrombin G20210A					
Heterozigot	1 %50,0	1 %50,0	0 %0	0 %0	0 %0
Homozigot	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0	0 %0
MTHFR C677T					
Heterozigot	9 %27,3	8 %24,2	11 %33,3	3 %9,1	2 %6,1
Homozigot	1 %16,7	1 %16,7	3 %50,0	1 %16,7	0 %0
MTHFR A129C					
Heterozigot	6 %30,0	3 %15,0	3 %15,0	5 %25,0	3 %15,0
Homozigot	2 %22,2	3 %33,3	1 %11,1	1 %11,1	2 %22,2
PAI-1 inhibitörü					
Heterozigot	7 %29,2	5 %20,8	5 %20,8	4 %16,7	3 %12,5
Homozigot	1 %16,7	1 %16,7	3 %50	0 %0	1 %16,7

4.2.1.3. Trombofilik mutasyonların ile ilk tromboz gelişme yaşı ile ilişkisi

Trombofilik mutasyonlar ile ilk tromboz atağı yaşının ilişkisi incelendiğinde FV G1691A heterozigot mutasyonu taşıyan hastalardan 9 hastanın (%60) 1-10 yaş arasında, 6 hastanın (%40) 11-18 yaş arasında olduğu saptandı. Protrombin G20210A için heterozigot iki hastadan biri 1-10 yaş arasında, diğeri 11-18 yaş arasında idi. MTHFR C677T heterozigot bireylerden 4 hasta (%12,1) 1 yaş altında, 17 hasta (%51,5) 1-10 yaş arasında, 12 hasta (%36,4) 11-18 yaş arasında idi. MTHFT C677T homozigot mutasyon taşıyan bireylerden 3 hasta (%50) 1-10 yaş arasında, 3 hasta (%50) 11-18 yaş arasında ilk tromboz atağını geçirmişti. MTHFR C677T gen polimorfizmini taşıyan bireylerden hiperhomosisteinemi eşlik eden 1 hasta(16,7) 1 yaş altında, 2 hasta (%33,3) 1-10 yaş arasında, 3 hasta (%50) 11-18 yaş arasındaydı. FV G1691A, Protrombin G20210A, MTHFR C677T gen polimorfizimleri ile ilk atak yaşı arasında istasistiksel anlamlı ilişki saptanamadı.

MTHFR A1298C heterozigot bireylerin ilk atak yaşı ilişkisi incelendiğinde; 1 hasta (%5) 1 yaş altında, 12 hasta (%60) 1-10 yaş arasında, 7 hasta (%35) 11-18 yaş arasındaydı. MTHFR A1298C homozigot bireylerden 1 hasta (%11,1) 1 yaş altında,3 hasta (%33,3) 1-10 yaş arasında,5 hasta (%55,5) 11-18 yaş arasında ilk atağını geçirmişti. MTHFR A1289C gen polimorfizmine hiperhomosisteinemi eşlik eden iki hastadan biri 1-10 yaş arasında, diğeri 11-18 yaş arasındaydı. Çalışmamızda MTHFR A1298C gen polimorfizmi ile ilk tromboz atağı yaşı arasında ilişki bulunamadı.

PAI-1 mutasyonu ile ilk atak yaşı ilişkisi incelendiğinde heterozigot mutasyonu taşıyan hastalardan 2 hasta(%8,3) 1 yaş altında,12 hasta (%50) 1-10 yaş arasında,10 hasta (%41,7) 11-18 yaş arasındaydı. PAI-1 mutasyonunu homozigot taşıyan bireylerden 2 hasta(%8,3) 1 yaş altında,12 hasta (%50) 1-10 yaş arasında,10 hasta (%41,7) 11-18 yaş arasındaydı. PAI-1 gen polimorfizmi ile ilk tromboz atağı yaşı arasında ilişki bulunamadı.

Tablo 13. Trombofilik mutasyonlar ile ilk atak yaşı ilişkisi (üstten aşağı birinci satır hasta sayısını, ikinci satır hasta yüzdesini, üçüncü satır anlamlı olan p değerlerini göstermekte.)

	1 yaş altı	1-10 yaş	11-19
Faktör V ledien	0	9	6
	%0	%60,0	%40,0
	0	0	0
	%0	%0	%0
Protrombin G20210A	0	1	1
	%0	%50,0	%50,0
	0	0	0
	%0	%0	%0
MTHFR C677T	4	17	12
	%12,1	%51,5	%36,4
	0	3	3
	%100	%50	%50
MTHFR A129C	1	12	7
	%5,0	%60,0	%35,0
	%11,1	%33,3	%55,6
PAI-1 inhibitörü	2	12	10
	%8,3	%50	%41,7
	0	5	1
	%0	%83,3	16,7

4.2.1.4. Trombofilik mutasyonlar ile rekürrens ilişkisi

Trombofilik mutasyonlar ile rekürrens ilişkisi incelendiğinde FV G1691A heterozigot bireylerden 14 hastada 1 atak (%93,3), 1 hastada (%6,7) birden fazla atak saptandı. Protrombin G20210A heterozigot olan 2 hastada da tek atak mevcuttu. MTHFR C677T heterozigot 32 hastada (%97) tek atak, 1 hastada (%3) birden fazla atak görülmüştü. MTHFR C677T homozigot olan 6 hastada tek atak görülmüştü. MTHFR C677T homosisteinemi eşlik eden 5 hastada (%83,3) tek atak, 1 hastada (%16,7) birden fazla atak görüldü. MTHFR A1298C heterozigot 20 hastanın tamamında tek atak gözlenmişti. MTHFR A1298C homozigot olan hastalardan 8 hastada (%88,9) tek atak, 1 hastada (%11,1) birden fazla atak gözlendi. MTHFR A1298C hiperhomosisteinemi eşlik eden hastalardan 1 hastada (%50) tek atak, 1 hastada (%50) ise birden fazla atak gözlendi. PAI-1 heterozigot olan hastalardan 23 hastada tek atak(%91,7) , 1 hastada (%8,3) birden fazla atak gözlendi. PAI-1 homozigot olan 6 hastanın tamamında tek atak gözlendi. FV G1691A, Protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI-1 mutasyonları ile atak sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Birden fazla mutasyonu olan hastalarla atak sıklığı ilişkisi incelendiğinde, 1 mutasyona sahip hastalardan 1 hastada (%5,6) ve 3 mutasyona sahip hastalardan 1 hastada (%11,1) birden fazla atak gözlendi. Mutasyon sayısı ile atak sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 14. Trombofilik mutasyonlar ile rekürrens ilişkisi (üstten aşağı birinci satır hasta sayısını, ikinci satır hasta yüzdesini, üçüncü satır anlamlı olan p değerlerini göstermekte.)

	1 atak	1 den fazla atak
Faktör V ledien Heterozigot	14	1
	%93,3	%6,7
	0	0
	%0	%0
Protrombin G20210A Heterozigot	2	0
	%100,0	%0
	0	0
	%0	%0
MTHFR C677T Heterozigot	32	1
	%97,0	%3,0
	6	0
	%100	%0
MTHFR A129C Heterozigot	20	0
	%100	%0
	8	1
	%88,9	%11,1
PAI-1 Heterozigot	23	1
	%95,8	%11,1
	6	0
	%100	%0
homozigot		

Tablo 15: Trombofilik mutasyon sayısının rekürrens ile ilişkisi

	ataksayisi		Toplam
	1	2	1
mutasyon ,00	3	0	3
	100,0%	,0%	100,0%
1,00	17	1	18
	94,4%	5,6%	100,0%
2,00	25	0	25
	100,0%	,0%	100,0%
3,00	8	1	9
	88,9%	11,1%	100,0%
4,00	1	0	1
	100,0%	,0%	100,0%

4.2.2. Diğer herediter risk faktörleri

Çalışmamıza alınan hastalar arasında 1 adet disfibrinojemi (%1), 19 hastada FVIII yüksekliği (%20), 14 hastada (%14,7) Antitrombin eksikliği, 7 hastada (%7,4) Faktör XII eksikliği, 14 hastada (%14,7) Faktör XI yüksekliği, 15 hastada (%15,8) Faktör IX yüksekliği saptandı. Çalışmamıza katılan hastalarda Protein C yada Protein S eksikliği olan hasta mevcut değildi.

9 hastada (%9,5) Lipoprotein a yüksekliği saptandı, 11 hastada (%11,6) homosistein yüksekliği mevcuttu.

Tablo 16. Diğer herediter risk faktörlerinin h,

astalarımız arasında dağılımı (üstteki satır hasta sayısını, alttaki satır hasta yüzdesini göstermekte).

H.h:hiperhomosisteinemi,D.f:disfinbrinojenemi

D.f	Protein C eks	Protein S eks	Faktör VIII yüksek	Faktör XII eksik	Faktör XI eksik	Faktör IX yüksek	Antitrombin III eksik	Lipoprotein a yüksek	H.h
1	0	0	19	7	14	15	14	9	11
% 1	%0	%0	%20	%7,4	%14,7	%15,8	%14,7	%9,5	%11,6

4.2.2.1 Diğer herediter risk faktörleri ile tromboz türü ilişkisi

Disfibrinojenemi saptanan 1 hastada(%1) venöz tromboz mevcuttu. FVIII yüksek saptanan 19 hastadan (%20); 5'inde (%26) arteryel, 6'sında (%31,6) venöz, 7'sinde (%36,8) serebral,1'inde (%5,3) kardiyak tromboz mevcuttu. Disfibrinojenemi ve faktör VIII yüksekliği ile tromboz türü arasında ilişki saptanamadı.

Çalışmamıza alınan hastalarda Protein C ve S eksikliği saptanamadı. Antitrombin eksik saptanan 13 hastadan (%14,7) 1'inde (%7,1) arteryel, 3'ünde (%21,4) venöz, 7'sinde (%50) serebral,3'ünde (%21,4) kardiyak tromboz saptandı. Antitrombin III eksikliği ile tromboz türü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Faktör XII eksik 7 hastadan (%7,4) 3 hastada (%42,9) venöz, 4 hastada (%57,1) serebral tromboz saptandı. Faktör XI yüksek saptanan 14 hastadan (%14,7), 1 hastada (%7,1) arteryel, 6 hastada (%42,9) venöz, 5 hastada (%35,7) serebral, 2 hastada (%14,3) kardiyak tromboz saptandı. Faktör XII eksikliği yada faktör XI yüksekliği ile tromboz türü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Faktör IX yüksek 15 hastadan (%15,8) 2 hastada (%13,3) arteriyel, 5 hastada (%33,3,) venöz, 5 hastada (%33,3) serebral, 3 hastada (%20) kardiyak tromboz saptandı. Faktör IX yüksekliği ile tromboz türü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Lipoprotein a yüksek saptanan 9 hastadan (%9,5) 1 hastada (%11,1) arteriyel, 3 hastada (%33,3,) venöz, 5 hastada (%55,5) serebral tromboz saptandı. Lipoprotein a yüksekliği ile tromboz türü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Homosistein yüksek saptanan 11 hastadan (%11,6) 1 hastada (%9,1) arteriyel, 4 hastada (%36,4) venöz, 4 hastada (%36,4) serebral, 2 hastada kardiyak (%18,2) tromboz saptandı. Hiperhomosisteinemi ile tromboz türü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı

Tablo 17 . Diğer herediter risk faktörleri ile tromboz türü ilişkisi (üstten aşağı birinci satır hasta sayısını, ikinci satır hasta yüzdesini, üçüncü satır anlamlı olan p değerlerini göstermekte).

	Arteriyel	venöz	Serebral	Kardiyak
Disfibrinojenemi	0 %0	1 %100	0 %0	0 %0
Faktör VIII yüksek	5 %26	6 %31,6	7 %36,8	1 %5,3
Faktör XII eksikliği	0 %0	3 %42,9	4 %57,1	0 %0
Faktör XI yüksekliği	1 %7,1	6 %42,9	5 %35,7	2 %14,3
Faktör IX yüksekliği	2 %13,3	5 %33,3	5 %33,3	3 %20
Antitrombin III eks	1 %7,1	3 %21,4	7 %50	3 %21,4
Lipoprotein a yüksekliği	1 %11,1	3 %33,3	5 %55,6	0 %0
Hiperhomosisteinemi	1 %9,1	4 %36,4	4 %36,4	2 %18,2

4.2.2.2. Diğer herediter risk faktörleri ile tromboz lokalizasyonu ilişkisi

Disfibrinojenemi saptanan 1 hastada viseral damar trombozu mevcuttu. Faktör VIII yüksek saptanan hastalardan 6 hastada(%31,6) serebral arter, 4 hastada (%21,1) serebral ven , 5 hastada (%26,3) periferik damar, 4 hastada (%21,1) viseral damarda tromboz saptandı. Disfibrinojenemi ve faktör VIII yüksekliği ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Antitrombin düşük saptanan hastalardan 4 hastada(%28,6) serebral arter, 2 hastada (%14,3) serebral ven , 3 hastada (%21,4) periferik damar, 2 hastada (%14,3) viseral damarda tromboz, 3 hastada (%21,4) kardiyak tromboz saptandı. Antitrombin düşüklüğü ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Faktör XI yüksek saptanan hastalardan 6 hastada (%42,9) serebral arter, 1 hastada (%7,1) serebral ven, 5 hastada (%35,7) periferik damar, 1 hastada (%7,1) viseral damarda,1 hastada (%7,1) kardiyak tromboz saptandı. Faktör XI yüksekliği ile serebral arterde lokalize tromboz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p = 0,048).

Faktör IX yüksek saptanan hastalardan 3 hastada (%20) serebral arter, 5 hastada (%33,3) serebral ven , 4 hastada (%26,7) periferik damar, 1 hastada (%6,7) viseral damarda,2 hastada (%13,3) kardiyak tromboz saptandı. Faktör IX yüksekliği ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Faktör XII eksik saptanan hastalardan 2 hastada (%28,6) serebral arter, 2 hastada (%28,6) serebral ven , 2 hastada (%28,6) periferik damar, 1 hastada (%14,3) viseral damarda tromboz saptandı. Faktör XII eksikliği ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Lipoprotein a yüksek saptanan hastalardan 3 hastada (%33,3) serebral arter, 3 hastada (%33,3) serebral ven , 2 hastada (%22,2) periferik damar, 1 hastada (%11,1) viseral damarda tromboz saptandı. Lipoprotein a yüksekliği ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Hiperhomosisteinemi saptanan hastalardan 3 hastada (%27,3) serebral arter, 1 hastada (%9,1) serebral ven , 3 hastada (%27,3) periferik damar, 2 hastada (%18,2) viseral damarda,2 hastada (%18,2) kardiyak tromboz saptandı. Homosistein yüksekliği ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Tablo 18. Diğer herediter risk faktörleri ile tromboz lokalizasyonu ilişkisi (üstten aşağı birinci sütun hasta sayısını, ikinci satır hasta yüzdesini, üçüncü satır anlamlı p değerlerini ifade etmekte.)

	serebral arter	serabral ven	Periferik damar	viseral damar	Kardiak
Disfibrinojenemi	0 %0	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0
Faktör VIII yüksek	6 %31,6	4 %21,1	5 %26,3	4 %21,1	0 %0
Faktör XII eksikliği	2 %28,6	2 %28,6	2 %28,6	1 %14,3	0
Faktör XI yüksekliği	6 %42,9 p:0,048	1 %7,1	5 %35,7	1 %7,1	1 %7,1
Faktör IX yüksekliği	3 %20	5 %33,3	4 %26,7	1 %6,7	2 %13,3
Antitrombin III eks	4 %28,6	2 %14,3	3 %21,4	2 %14,3	3 %21,4
Lipoprotein a yüksekliği	3 %33,3	3 %33,3	2 %22,2	1 %11,1	0 %0
Hiperhomosisteinemi	3 27,3	1 %9,1	3 %27,3	2 %18,2	2 %18,2

4.2.2.3. Diğer herediter risk faktörleri ile ilk tromboz gelişme yaşı ilişkisi

Disfibrinojenemi olan bir hastamız 11-18 yaş arasında ilk atağını geçirmişti. Faktör VIII yüksek olan hastalardan 14 hasta (%73,7) 1-10 yaş arasında, 5 hasta (%26,3) 11-18 yaş arasında idi. Faktör VIII yüksekliği ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Antitrombin III eksikliği olan hastalardan 2 hasta (%14,3) 1 yaş altında, 7 hasta (%50) 1-10 yaş arasında, 5 hasta (%35,7) 11-18 yaş arasında idi. Antitrombin eksikliği ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Faktör XII eksikliği olan hastalardan 1 hasta (%14,3) 1 yaş altında, 2 hasta (%28,6) 1-10 yaş arasında, 4 hasta (%57,1) 11-18 yaş arasında idi. Faktör XII eksikliği ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Faktör XI yüksekliği olan hastalardan , 8 hasta (%57,1) 1-10 yaş arasında, 6 hasta (%42,9) 11-18 yaş arasında idi. Faktör XI yüksekliği ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Faktör IX yüksekliği olan hastalardan 1 hasta (%6,7) 1 yaş altında, 8 hasta (%53,3) 1-10 yaş arasında, 6 hasta (%40) 11-18 yaş arasında idi. Faktör IX eksikliği ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Lipoprotein a yüksekliği olan hastalardan 6 hasta (%66,7) 1-10 yaş arasında, 3 hasta (%33,3) 11-18 yaş arasında idi. Lipoprotein a yüksekliği ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Homosistein yüksekliği olan hastalardan 2 hasta (%18,2) 1 yaş altında, 5 hasta (%45,5) 1-10 yaş arasında, 4 hasta (%36,4) 11-18 yaş arasında idi. Hiperhomosisteinemi ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Tablo 19. Diğer herediter risk faktörleri ile ilk atak yaşı ilişkisi (üstten aşağı birinci sütun hasta sayısını, ikinci satır hasta yüzdesini, üçüncü satır anlamlı p değerlerini ifade etmekte).

	1 yaş altı	1-10 yaş	11-19
Disfibrinojenemi	0 %0	0 %0	1 %100
Faktör VIII yüksek	0 %0	14 %73,7	5 %26,3
Faktör XII eksikliği	1 %14,3	2 %28,6	4 %57,1
Faktör XI yüksekliği	0 %0	8 %57,1	6 %42,9
Faktör IX yüksekliği	1 %6,7	8 %53,3	6 %40,0
Antitrombin III eks	2 %14,3	7 %50,0	5 %35,7
Lipoprotein a yüksekliği	0 %0	6 %66,7	3 %33,3
Hiperhomosisteinemi	2 %18,2	5 %45,5	4 %36,4

4.2.2.3. Diğer herediter risk faktörleri ile rekürrens ilişkisi

Disfibrinojenemi tanısı alan bir hastamızda tek atak görüldü. Faktör VIII yüksek olan hastalarımızdan 18 hastada (%94,7) tek atak, 1 hastada (%5,3) birden fazla atak gözlendi. Faktör VIII yüksekliği ile atak sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Antitrombin eksik 14 hastada tek atak gözlendi; Faktör XI yüksek 14 hastada ve Faktör IX yüksek 15 hastada tek atak gözlendi. Faktör XII eksik 7 hastada tek atak gözlendi. Lipoprotein a yüksek 9 hastada tek atak mevcuttu. Antitrombin eksikliği, Faktör XI yüksekliği, Faktör IX yüksekliği, Faktör XII eksikliği ve lipoprotein a yüksekliği ile atak sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Hiperhomosisteinemi saptanan 9 hastada (%81,8) tek atak, 2 hastada(%18,2) birden fazla atak mevcut olup, istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,035$, OR 1,5).

Tablo 20. Diğer herediter risk faktörleri ile atak sıklığı ilişkisi (üstten aşağı birinci sütun hasta sayısını, ikinci satır hasta yüzdesini, üçüncü satır anlamlı p değerlerini ifade etmekte.)

	1 atak	1 den fazla atak
Disfibrinojenemi	1 %100	0 %0
Faktör VIII yüksek	18 %94,7	1 %5,3
Faktör XII eksikliği	7 %100,0	0 %0
Faktör XI yüksekliği	14 %100,0	0 %0
Faktör IX yüksekliği	15 %100,0	0, %0
Antitrombin III eks	14 %100,0	0 %0
Lipoprotein a yüksekliği	9 %100,0	,0 %0
Hiperhomosisteinemi	9 %81,8	2 %18,2 p:0,035

4.3.Akkiz risk faktörleri

Çalışmamıza alınan hastalardan 3 hastada (%3,2) anemi mevcuttu. Bunlardan 1 hastada (%33,3) otoimmün hemolitik anemi, 2 hastada (%66,6) demir eksikliği anemisi mevcuttu.

3 hastada (%3,2) eritropoietin alfa, 2 hastada(%2,1) L-asparajinaz kullanım öyküsü mevcuttu.

50 hastada (%52,7) eşlik eden en az bir sistemik hastalık mevcuttu. 12 hastada (%12,5) romatizmal hastalık mevcuttu. 1 hastada (%1) ülseratif kolit, 6 hastada(%6,3) Behçet, 2 hastada (%2,1) SLE, 1 hastada (%1) FMF, 1 hastada (%1) konjenital hepatik fibrozis, 1 hastada (%1) ADEM, ve 1 hastada (%1) da üveit ve artit bulguları mevcuttu.

1 hastada (%1) Tip II diabet ve obezite mevcuttu.

11 hastada (%11,6) konjenital kalp hastalığı mevcuttu. Bu hastalardan 7 tanesi (7,4) asiyanotik, 4 tanesi (%4,2) siyanotik konjenital kalp hastalığıydı. Konjenital kalp hastalığı bulunan gruptan 1 hastada (%1) PFO, 2 hastada (%2) MVP, 2 hastada (%2) TOF, 1 hastada (%1) BAT, 1 hastada (%1) ASD, 1 hastada (%1) VSD, 1 hastada (%1) pulmoner stenoz, PDA ve Biküspit aortik valv mevcuttu.

Hastalarımızdan 9 hastada (%9,6) böbrek hastalığı mevcuttu. Bu hastalardan 5 hastada (%5,3) nefrotik sendrom, 4 hastada (%4,2) KRY mevcuttu.

Hasta grubumuzdan 7 hastamızda(%7,4) kanser mevcuttu. Kanser saptanan hastalardan 3 hastada (%42,8) ALL,1 hastada (%14,2) AML-M3, 1 hastada (%14,2) medullablastom, 1 hastada (%14,2) rabdomyosarkom ve 1 hastada (%14,2) kraniofaringeom mevcuttu.

Sepsis tanısı alan 11 hasta (%11,2)'mız mevcuttu. Toplamda 28 hastada (%29,1) enfeksiyon mevcuttu.

Serebral tromboz gelişen hastalardan 1 hastada (%4) kafa travması, 10 hastada (%28) sinüzit, 1 hastada (%4) menenjit, 6 hastada (%24) mastoidit mevcuttu.

Çalışmamıza alınan hastalardan 1 hastada (%1) osteogenezis imperfekta ve epidermolizis bülloza, 1 hastada (%1) proenzim konvertaz enzim eksikliği, 1 hastada (%1) IRAK-4 mutasyonuna bağlı immün yetmezlik, 1 hastada (%1) Wolf Hischorn Sendromu, 1 hastada (%1) Sturge Weber sendromu mevcuttu.

Lipid profili bakılan hastalardan 26 hastada (%27,4) HDL 40 mg/dl altında, 10 hastada (%10,4) LDL 130 mg/dl üzerinde, 0-9 yaş arasında 31 hastada (%32,2) trigliserit 100 mg/dl, 10-18 yaş arası hastalardan 13 hastada (%13,5) trigliserit 130 mg/dl üzerinde idi, 13 hastada (%13,5) total kolesterol 200 mg/dl üstünde idi. Hiperlipidemi saptanan hastalardan 44 hastada (%45,8) trigliserit yüksekliği mevcuttu. Toplamda 81 hastada (%84,3) en az bir adet dislipidemi mevcuttu.

Fetal ve yenidoğan döneminde tromboz tanısı alan 5 hastadan (%5,2) 2 hasta (%40) diyabetik anne bebeği idi, bir hastada (%20) maternal antifosfolipid antikorlar mevcuttu, bir hastada kateterizasyon (%20) mevcuttu.

19 hastada (%19,7) antikardiyolipin antikorlar yada lupus antikoagülanı tespit edildi. Bu hastalardan ikisi (%10) SLE ilişkili antifosfolipid antikor sendromu idi. 6 hastada (%31,5) Behçet mevcuttu. Tromboz gelişen Behçet hastalarının tümünde antifosfolipid antikorlar tespit edildi. Antifosfolipid antikor ile tromboz gelişen Behçet hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu (p=0,000).

4.3.1. Akkiz risk faktörleri ile tromboz türü ilişkisi

Anemi tespit edilen hastalardan iki hastada (%66,6) serebral bir hastada venöz tromboz(%33,3) mevcuttu. Anemi ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanamadı.

Antifosfolipid antikor tespit edilen 19 hastadan (%19,7) 1 hastada arteriyel (5,2), 13 hastada(68,4) venöz, 4 hastada (%21) serebral 1 hastada (%5,2) kardiyak tromboz mevcuttu. Antifosfolipid antikor sendromu ile venöz tromboz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,007).

Behçet hastalığı saptanan 6 hastadan 4 hastada(%66,7) venöz,1 hastada (%16,7) serebral , 1 hastada (%16,7) kardiyak tromboz mevcuttu. Romatolojik hastalık saptanan 12 hastadan 7 sinde venöz (%58,3), 4 hastada serebral (%33,3), 1 hastada ise kardiyak (8,3) tromboz mevcuttu. Behçet yada romatolojik hastalıklar ile tromboz türü arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanamadı.

Diabet ve obeziteye sahip olan bir hastamızda serebral tromboz mevcuttu. İlaç kullanım öyküsü olan hastalardan eritropoetin alfa kullanan 3 hastada kardiyak tromboz mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı idi. (p=0,000) L asparajinaz kullanan 2 hastadan birinde serebral (%50), birinde kardiyak (%50) tromboz mevcuttu. L asparajinaz kullanımı ile tromboz türü arasında anlamlı ilişki saptanamadı. Çalışmamız hastalarından OKS kullanan hasta yoktu.

Kanser saptanan hastalardan 2 hastada (%28,6) arteriyel,2 hastada (%28,6) venöz,2 hastada (%28,6) serebral,1 hastada(%14,3) kardiyak tromboz mevcuttu. Kanser ile tromboz türü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Asiyantotik konjenital kalp hastalığı olan hastalardan 1 hastada (%14,3) arteriyel,5 hastada (%71,4) venöz,1 hastada (%14,3) serebral tromboz saptandı. Siyantotik kalp hastalığı olan 2 hastada (%50) arteriyel,2 hastada (%50) serebral tromboz saptandı. Konjenital kalp hastalığı ile tromboz türü arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanamadı.

Renal hastalığı olan hastalardan 2 hastada(%22,2) venöz, 2 hastada (%22,2) serebral, 5 hastada (%55,6) kardiyak tromboz mevcuttu. Renal hastalık ile kardiyak tromboz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. (p:0,000) Nefrotik sendrom tanısı olan hastalardan 1 hastada (%20) venöz, 1 hastada serebral (%20), 3 hastada (%60) kardiyak tromboz mevcuttu. Nefrotik sendrom ile kardiyak tromboz arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. (p:0,007)

Sepsis tanısı alan hastalardan 1 hastada (%9,1) arteryel,7 hastada (%63,6) venöz, 1 hastada (%9,1) serebral, 2 hastada(%18,2) kardiyak tromboz mevcuttu. Sepsis ile tromboz türü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Santral kateteri olan hastalardan 1 hastada (%5,9) arteryel, 9 hastada (%52,9) venöz, 7 hastada (%41,2) kardiyak tromboz mevcuttu. Santral kateter ile venöz trombozlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (P:0,000).

İnflamatuvar barsak hastalığı olan bir hastada serebral tromboz mevcuttu.

Dislipidemi ile tromboz türü ilişkisi incelendiğinde HDL düşük hastalardan 2 hastada(%7,7) arteryel, 12 hastada (%46,2) venöz,8 hastada (%30,8) serebral,4 hastada (%15,4) kardiyak tromboz saptandı. LDL yüksek hastalardan 3 hastada(%30) arteryel, 2 hastada (%20) venöz, 2 hastada (%20) serebral,3 hastada (%30) kardiyak tromboz saptandı. Total kolesterol yüksek hastalardan 3 hastada(%23) arteryel, 4 hastada (%30,7) venöz, 3 hastada (%23) serebral, 3 hastada (%23) kardiyak tromboz saptandı. Trigliserit yüksekliği saptanan hastalardan 4 hastada (%9) arteryel, 16 hastada (%36,3) venöz, 19 hastada(%52,3) serebral, 5 hastada (%11,3) kardiyak tromboz saptandı. Dislipidemi ile tromboz türü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Tablo 21. Tromboz türü ile akkiz risk faktörleri ilişkisi (üstten aşağı birinci sütun hasta sayısını, ikinci satır hasta yüzdesini, üçüncü satır anlamlı p değerlerini ifade etmekte.)

	arteryel	venöz	Serebral	kardiyak
Anemi %3,2	0 %0	1 %33,3	2 %66,7	0 %0
Hiperlipidemi				
HDL düşük %27,4	2 %7,7	12 %46,2	8 %30,8	4 %15,4
LDL yüksek	3 %30	2 %20	2 %20	3 %30
Trigliserit yüksek	4 %9	16 %36,3	19 %52,3	5 %11,3
Total kolesterol yüksek	3 %23	4 %31	3 %23	3 %23
Antifosfolipid	1	13	4	1
Ab	%5,2	%68,4 p:0,007	%21	%5,2
Romatizmal hast	0 %0	7 %58,3	4 %33,3	1 %8,3
Behçet %6,3	0 %0	4 %66,7	1 %16,7	1 %16,7

Tablo 21. (Devam) Tromboz türü ile akkiz risk faktörleri ilişkisi (üstten aşağı birinci sütun hasta sayısını, ikinci satır hasta yüzdesini, üçüncü satır anlamlı p değerlerini ifade etmekte.)

	arteryel	venöz	Serebral	kardiyak
Diabet	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0
İlaçlar				
Eritropoetin alfa	0 %0	0 %0	0 %0	3 %100 p: 0,000
L asparajinaz	0 %0	1 %50	0 %0	1 %50
Kanser	2 %28,6	2 %28,6	2 %28,6	1 %14,3

Tablo 22. Tromboz türü ile akkiz risk faktörleri ilişkisi (üstten aşağı birinci sütun hasta sayısını, ikinci satır hasta yüzdesini, üçüncü satır anlamlı p değerlerini ifade etmekte.)

	arteryel	venöz	Serebral	kardiyak
Konjenital kalp	1	5	1	0
Asiyantotik	%14,3	%71,4	%14,3	%0
Siyantotik	2	0	2	0
	%50	%0	%50	%0
İnflamatuvar barsak	0	0	1	0
	%0	%0	%100	%0
Renal hastalık	0	2	2	5
	%0	%22,2	%22,2	%55,6
Nefrotik Sendrom	0	1	1	3
		%20	%20	%60
				P:0,007
Sepsis	1	7	1	2
	%9,1	%63,6	%9,1	%18,2
Santral kateter	1	9	0	7
	%5,9	%52,9	%0	%41,2
		p:0,000		

4.3.2. Akkiz risk faktörleri ile tromboz lokalizasyonu ilişkisi

Anemi saptanan 2 hastada(%66,7) serebral arter, 1 hastada (%33,3) viseral damarda tromboz saptandı. Anemi ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Antifosfolipid antikor tespit edilen 3 hastada (%15,7) serebral arter, 2 hastada (%10,5) serebral ven, 9 hastada (%47,3) periferik damar, 4 hastada (%21) viseral damar, 1 hastada (%5,2) kardiyak tromboz tespit edildi. Antifosfolipid antikor sendromu ile periferik ven trombozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,045).

Romatolojik hastalık saptanan 2 hastada (%16,6) serebral arter, 1 hastada (%8,3) serebral ven, 4 hastada (%33,3) periferik damar, 4 hastada (%33,3) viseral damar, 1 hastada (%8,3) kardiyak tromboz saptandı. Behçet saptanan gruptan 1 hasta (%16,7) serebral arter, 3 hastada (%50) periferik damar, 1 (%16,7) hastada viseral damar, 1 hastada (%16,7) ise kardiyak tromboz saptanmıştı. Romatolojik hastalık yada Behçet ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Diabet ve obezite saptanan 1 hastamızda serebral arter trombozu mevcuttu. İlaç öyküsü olan hastalardan eritropetin alfa kullanan 3 hastada da kardiyak tromboz mevcuttu. Eritropetin alfa ile kardiyak tromboz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu (p=0,000). L asparajinaz kullanan 1 hastada (%50) serebral ven, 1 hastada (%50) ise kardiyak tromboz mevcuttu. L asparajinaz ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Kanser saptanan 1 hastada (%14,3) serebral arter,1 hastada (%14,3) serebral ven, 2 hastada (%28,6) periferik damar, 2 hastada (%28,6) viseral damar, 1 hastada (%14,3) kardiyak tromboz

saptandı. Kanser ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Asiyantotik konjenital kalp hastalığı saptanan 1 hastada (%14,3) serebral arter, 4 hastada (%51,7) periferik damar, 2 hastada (%28,6) viseral damar trombozu saptandı. Siyanotik konjenital kalp hastalığı saptanan, 2 hastada (%50) serebral ven, 2 hastada (%50) viseral damar trombozu saptandı. Konjenital kalp hastalığı ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

İnflamatuvar barsak hastalığı saptanan 1 hastamızda serebral vende tromboz mevcuttu.

Renal hastalık saptanan hastalardan 2 hastada (%22,2) serebral arter, 0 hastada (%14,3) serebral ven, 2 hastada (%22,2) periferik damar, 1 hastada (%11,1) viseral damar, 4 hastada (%44,4) kardiyak tromboz saptandı. Renal hastalık ile kardiyak trombozlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,004$). Nefrotik sendrom olan hastalardan 1 hastada (%20) serebral arter, 2 hastada (%40) periferik damar, 2 hastada (%20) kardiyak tromboz saptandı. Nefrotik sendrom ile tromboz lokalizasyonu arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

Sepsis tanısı alan 1 hastada (%9,1) serebral ven, 8 hastada (%72,7) periferik damar, 2 hastada (%18,2) kardiyak tromboz saptandı. Sepsis ile periferik ven trombozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu ($p=0,001$).

Santral kateter mevcut olan 10 hastada (%58,8) periferik damar, 1 hastada (%5,9) viseral damar, 6 hastada (%35,3) kardiyak tromboz saptandı. Santral kateterler ile periferik ven trombozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu ($p=0,000$).

HDL düşük saptanan hastalardan 5 hastada (%19,2) serebral arter, 4 hastada (%15,4) serebral ven, 9 hastada (%34,6) periferik damar, 4 hastada (%15,4) viseral damar, 4 hastada (%15,4) kardiyak tromboz saptandı. LDL yüksek saptanan hastalardan 2 hastada (%20) serebral arter, 1 hastada (%10) serebral ven, 2 hastada (%20) periferik damar, 2 hastada (%20) viseral damar, 3

hastada (%30) kardiyak tromboz saptandı. Total kolesterol yüksek saptanan 3 hastada (%23) serebral arter, 1 hastada (%7,6) serebral ven, 4 hastada (%30,7) periferik damar, 2 hastada (%15,3) viseral damar,3 hastada (%23) kardiyak tromboz saptandı. Trigliserit yüksek saptanan hastalardan 13 hastada (%30) serebral arter,11 hastada (%25) serebral ven, 11 hastada (%25) periferik damar, 5 hastada (%11) viseral damar,4 hastada (%9) kardiyak tromboz saptandı. Dislipidemi ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Tablo 23. Akkiz risk faktörleri ile lokalizasyon ilişkisi. (üstten aşağı birinci sütun hasta sayısını, ikinci satır hasta yüzdesini, üçüncü satır anlamlı p değerlerini ifade etmekte.)

	serebral arter	serabral ven	Periferik damar	viseral damar	Kardiak
	2	0	0	1	0
Anemi	66,70%	0%	0%	33,30%	0%
HDL düşük	5	4	9	4	4
	19,20%	15,40%	34,60%	15,40%	15,40%
LDL yüksek	2	1	2	2	3
	20%	10%	20%	20%	30%
Trigliserit yüksek	13	11	11	5	4
	30%	25%	25%	11%	9%
Total kolesterol yüksek	3	1	4	2	3
	23%	7,60%	30,70%	15,30%	23%
Antifosfolipid	3	2	9	4	1
Ab	15,70%	10,50%	47,30%	21%	5,30%
			p:0,045		
romatizmal	2	1	4	4	1
hastalık	16,60%	8,30%	33,30%	33,30%	8,30%
Behçet	1	0	3	1	1
	16,70%	0,00%	50,00%	16,70%	16,70%
İlaçlar					
Eritropoetin alfa	0	0	0	0	3
	0,00%	0%	0%	0%	100%
					p:0,000
L asparajinaz	1			1	
	50%			50%	
kanser	1	1	2	2	1
	14,30%	14,30%	28,60%	28,60%	14,30%

Tablo 23.(devam) Akkiz risk faktörleri ile lokalizasyon ilişkisi (üstten aşağı birinci sütun hasta sayısını, ikinci satır hasta yüzdesini, üçüncü satır anlamlı p değerlerini ifade etmekte.)

	serebral arter	serabral ven	Periferik damar	viseral damar	Kardiak
Konjenital kalp					
Asiyantotik	1	0	4	2	0
	14,00%	0%	51%	50%	0%
Siyantotik	0	2	0,00%	2	0
	0,00%	50%		50%	0%
Renal hastalık	2	0	2	1	4
	22,20%	0,00%	22,20%	11,10%	44,40%
					p:0,004
Nefrotik S					
	1	0	2	0	2
	20%	0%	40%	0%	40%
Sepsis	0	1	8	0	2
	0%	9,10%	72,70%	0,00%	18,20%
			p:0,001		
Santral kateter	0	0	10	1	6
	0%	0,00%	58,80%	5,90%	35,30%
			p:0,000		

4.3.3. Akkiz risk faktörleri ile ilk tromboz gelişme yaşı ilişkisi

Anemi saptanan 1 hastamız (%33,3) 1-10 yaş arasında, 2 tanesi (%66,7) 11-19 yaş arasında idi.

Anemi ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Antifosfolipid antikor tespit edilen 10 hasta (%52,7) 1-10 yaş arasında, 9 hasta(%47,3) 11-18 yaş arasında idi. Antifosfolipid antikor sendromu ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Romatizmal hastalık saptanan hastalardan 4 hasta (%33,3) 1-10 yaş arasında, 8 hasta(%66,7) 11-18 yaş arasında idi. Romatizmal hastalığa sahip grupta ilk atak yaşı 11-18 yaş arasında olma eğilimindeydi (p=0,045). Behçet hastalığı gruptaki 6 hastamızın tamamı 11-18 yaş arasında idi. Behçet hastalığı saptanan hastalarda ilk atak yaşı 11-18 yaş arasında olma eğilimindeydi. (p=0,003)

Diabet ve obezite saptanan hastamızın ilk atak yaşı 1-10 yaş arasında idi. Ülseratif kolit saptanan 1 hastamızın ilk atak yaşı 11-18 yaş arasında idi.

İlaç kullanım öyküsü olan hastalarımızdan epoalfa kullanan 1 hasta (%33,3) 1-10 yaş arasında, 2 hasta(%66,7) 11-18 yaş arasında idi. L asparajinaz kullanan hastalardan 1 hastamız (%50) 1-10 yaş arasında,1 hastamız (%50) 11-19 yaş arasında idi. L asparajinaz yada eritropoietin alfa kullanımı ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Kanser saptanan 5 hasta (%71,4) 1-10 yaş arasında, 2 hasta(%28,6) 11-18 yaş arasında idi. Kanser ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Asiyantotik konjenital kalp hastalığına sahip hastalardan tespit edilen 4 hasta (%57,1) 1-10 yaş arasında, 3 hasta(%42,9) 11-18 yaş arasında idi. Siyantotik konjenital kalp hastalığı olan gruptan 1 hasta (%25) 1 yaş altında, 2 hasta (%50) 1-10 yaş arasında, 1 hasta(%25) 11-18 yaş arasında idi. Konjenital kalp hastalığı ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Renal hastalık bulunan 6 hasta (%66,7) 1-10 yaş arasında, 3 hasta(%33,3) 11-18 yaş arasında idi. Nefrotik sendrom tanısı alan 4 hasta (%80) 1-10 yaş arasında, 1 hasta(%20) 11-18 yaş

arasında idi. Renal hastalık yada nefrotik sendrom ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Santral katetere sahip hastalardan 1 hasta(%5,9) 1 yaş altında, 13 hasta (%76,5) 1-10 yaş arasında, 3 hasta(%17,6) 11-18 yaş arasında idi. Santral kateter ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Sepsis tanısı alan hastalardan 1 hasta (%9,1), 6 hasta (%54,5) 1-10 yaş arasında, 4 hasta(%36,4) 11-18 yaş arasında idi. Sepsis ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Santral sinir sistemi tümör ve trombozu olan 3 hasta (%100) 1-10 yaş arasındaydı. Kafa travması geçiren ve serebral tromboz olan 1 hasta 1-10 yaş arasında idi. Santral sinir sistemi tümörü yada kafa travması ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Baş boyun enfeksiyonuna sahip ve serebral tromboz olan hastalardan sinüzit tanısı alan grupta 5 hasta (%50) 1-10 yaş arasında, 5 hasta(%50) 11-18 yaş arasında idi. Menenjit saptanan 1 hasta 1-10 yaş arasında idi. Mastoidit saptanan 5 hasta (%83,3) 1-10 yaş arasında, 1 hasta(%16,7) 11-18 yaş arasında idi. Baş boyun enfeksiyonları ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Dislipidemi saptanan hastalardan HDL düşük olan grupta 1 hasta(%3,8) 1 yaş altında, 14 hasta (%53,8) 1-10 yaş arasında, 11 hasta(%42,3) 11-18 yaş arasında idi. LDL yüksek olan hastalardan, 8 hasta (%80) 1-10 yaş arasında, 2 hasta(%20) 11-18 yaş arasında idi. Total kolesterol yüksek olan hastalardan 9 hasta (%69,3) 1-10 yaş arasında, 4 hasta(%30,7) 11-18 yaş arasında idi. Trigliserit yüksek saptanan olan grupta 5 hasta(%11,3) 1 yaş altında, 27 hasta (%61,4) 1-10 yaş arasında, 12 hasta(%27,3) 11-18 yaş arasında idi Dislipidemi ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı.

Tablo 24. Akkiz risk faktörleri ilk atak yaşı ilişkisi (üstten aşağı birinci sütun hasta sayısını, ikinci satır hasta yüzdesini, üçüncü satır anlamlı p değerlerini ifade etmekte.)

	1 yaş altı	1-10 yaş	11-19 yaş
Anemi	0	1	2
	0,00%	33,30%	66,70%
HDL düşük	1	14	11
	3,80%	53,80%	42,30%
LDL yüksek	0	8	2
	0%	80%	20%
Trigliserit yüksek	5	27	12
	11,30%	61,30%	27,20%
Total kolesterol yüksek	0	9	4
	0%	69,30%	30,70%
Antifosfolipid Ab	0	10	9
	0%	52,60%	47,30%
Romatizmal hast	0	4	8
	0%	33,30%	66,70%
		0	p:0,045
behçet	0	0	6
	%0	%0	100,00%
			p:0,003
İlaçlar			
	0	1	2
Eritropoetin alfa	0	33,30%	66,70%
	0	1	1
L asparajinaz	0	50%	50%
kanser	0	5	2
	0,00%	71,40%	28,60%

Tablo 24.(Devam) Akkiz risk faktörleri ilk atak yaşı ilişkisi (üstten aşağı birinci sütun hasta sayısını, ikinci satır hasta yüzdesini, üçüncü satır anlamlı p değerlerini ifade etmekte.)

	1 yaş altı	1-10 yaş	11-19 yaş
Konjenital kalp			
Asiyantotik	0	4	3
	0%	57,10%	42,90%
Siyantotik	1	2	1
	25%	50%	25%
Renal hastalık	0	6	3
	0,00%	66,70%	33,30%
	1 yaş altı	1-10 yaş	11-19 yaş
Nefrotik S	0	4	1
	0%	80%	20%
Sepsis	1	6	4
	9,10%	54,50%	36,40%
Santral kateter	1	13	3
	5,90%	76,50%	17,60%
SSS tümör	0	3	0
	0,00%	100,00%	0,00%
Sinüzit	0	5	5
	0%	50%	50%
Menenjit	0	1	1
	0,00%	50,00%	50,00%
Otitis media	0	1	0
	0,00%	100,00%	0,00%
Mastoidit	0	5	1
	0%	83,30%	16,70%
İntrakran cerrahi	0	0	0
	0,00%	0%	0%

4.3.4. Akkiz risk faktörleri ile rekürrens ilişkisi

Anemi saptanan 3 hastada (%100) tek atak gözlemlendi. Anemi ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Antifosfolipid antikor pozitif saptanan hastalardan 18 hastada (%94,8) tek atak, 1 hastada (%5,2) birden fazla atak gözlemlendi. Antifosfolipid antikor sendromu ile atak sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Romatizmal hastalık saptanan 11 hastada (%91,6) tek atak, 1 hastada (%8,4) 1den fazla atak gözlemlendi. Behçet tanısı alan gruptan 5 hastada (%83,3) tek atak, 1 hastada (%16,7) birden fazla atak gözlemlendi. Romatizmal hastalık yada Behçet ile atak sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Diabet ve obezite saptanan hastamızda(%100) tek atak mevcuttu. İnflamatuvar barsak hastalığına sahip 1 hastamızda da (%100) tek atak mevcuttu.

İlaç kullanım öyküsü olan hastalardan eritropoetin alfa kullanan 3 hastada(%100) ve 1 asparajinaz kullanan 2 hastada (%100) tek atak mevcuttu. İlaç kullanımı ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Kanser saptanan 7 hastada (%100) tek atak mevcuttu. Konjenital kalp hastalığı saptanan 11 hastada (%100) tek atak mevcuttu. Kanser yada konjenital kalp hastalığı ile atak sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildi.

Renal hastalık saptanan 8 hastada (%88,9) tek atak 1 hastada (%11,1) birden fazla atak mevcuttu. Nefrotik sendrom saptanan 5 hastada (%100) tek atak mevcuttu. Renal hastalık yada nefrotik sendrom ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Sepsis tanısı alan 9 hastada (%81,8) tek atak, 2 hastada (%18,2) birden fazla atak mevcuttu. Sepsis tanısı alan hastalarda rekürrens oranı istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (p=0,035)

Santral katetere sahip hastalardan 16 hastada (%94,1) tek atak, 1 hastada (%5,9) birden fazla atak mevcuttu. Santral kateterler ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Santral sinir sistemi tümörü ve trombozu olan 3 hastada (%100) tek atak mevcuttu. Kafa travması geçiren 1 hastada(%100) tek atak mevcuttu. Santral sinir sistemi tümörü ve atak sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Baş boyun enfeksiyonu ve atak sıklığı ilişkisi incelendiğinde sinüzit saptanan 9 hastada (%90) tek atak, bir hastada (%10) birden fazla atak mevcuttu. Menenjit saptanan 1 hastada(%100) tek atak mevcuttu. Mastoidit saptanan 6 hastada (%100) tek atak mevcuttu. Baş boyun enfeksiyonları ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı.

Dislipidemi saptanan hastalardan HDL düşük saptanan grupta 25 hastada (%96,2) tek atak, 1 hastada (%3,8) birden fazla atak mevcuttu. LDL yüksek 9 hastada(%90) tek atak, 1 hastada (%10) birden fazla atak mevcuttu. Total kolesterol yüksek saptanan hastalardan 12 hastada(%92,3) tek atak, 1 hastada (%7,7) birden fazla atak mevcuttu. Trigliserit yüksek saptanan 43 hastada (%97,7) tek atak, 1 hastada (%2,3) birden fazla atak mevcuttu. Hiperlipidemi ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı

Tablo 25. Akkız risk faktörlerinin rekürrens ile ilişkisi (üstten aşağı birinci sütun hasta sayısını, ikinci satır hasta yüzdesini, üçüncü satır anlamlı p değerlerini ifade etmekte.)

hastalık	1 atak	1'den fazla atak
Anemi %3,2	3	0
	100,00%	0%
Hiperlipidemi		
HDL düşük %27,4	25	1
	96,20%	3,80%
LDL yüksek	9	1
Trigliserit yüksek	90%	10%
	43	1
	97,70%	2,30%
Total kolesterol yüksek	12	1
	92,30%	7,70%
Antifosfolipid	18	1
Ab	94,80%	5,20%
Romatizmal hast	11	1
Behçet	91,60%	8,40%
	5	1
Diğer	83,30%	16,70%
Diabet	1	0
	100%	0%
İlaçlar	3	0
Eritropoetin alfa	100,00%	0,00%
L asparajinaz	2	0
	100%	0%
Kanser %7,4	7	0
	100,00%	0,00%

Tablo 25. (Devam) Akkiz risk faktörlerinin rekürrens ile ilişkisi (üstten aşağı birinci sütun hasta sayısını, ikinci satır hasta yüzdesini, üçüncü satır anlamlı p değerlerini ifade etmekte.)

hastalık2	1 atak3	1 den fazla
Konjenital kalp		
Asiyantotik %7,4	7	0
	100%	0%
Siyantotik %4,2	4	0
	100%	0%
İnflamatuvar barsak	1	0
	100%	0%
Renal hastalık	8	1
9,50%	88,90%	11,10%
Nefrotik S	5	0
5,30%	100%	0%
Sepsis %11,6	9	2
	81,80%	18,20%
		p:0,035
Santral kateter	16	1
17,90%	94,10%	5,90%
SSS tümör %3,2	3	0
	100,00%	0,00%
Sinüzit %10,5	9	1
	90,00%	10,00%
Menenjit %2,1	2	0
	100,00%	0,00%
Otitis media %1,1	1	0
	100,00%	0,00%
Mastoidit %6,3	6	0
	%100	0%
Kafa travması	1	0
	100,00%	0,00%

4.4.Santral sinir sistemi trombozları risk faktörleri

Çalışmamızda alınan hastalardan MSS trombozu saptanan ve etyolojisi değerlendirilmiş 38 hastadan 18 hastada (%47)'sinde baş boyun enfeksiyonu bulunmaktaydı. B hastada(%4) kafa travması, 10 hastada (%28) sinüzit, 6 hastada mastoidit (%24) mevcuttu. Çalışmamıza alınan serebral trombozlu hastalarda hidrosefali yada intrakranial cerrahi saptanmadı. Sinüzit saptanan 1 hastada (%10) rekürrens saptandı, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kafa travması, mastoditit saptanan hastalarda rekürrens saptanmadı.

Tablo 26.Merkezi sinir sistemi trombozları risk faktörleri

Tromboz	Serebral arter	Serebral ven
Kafa travması %4	1	0
	100%	0%
Intrakraniyal cerrahi %0	0	0
	0%	0%
Hidrosefali %0	0	0
	0%	0%
v-p shunt %0	0	0
Otitis media %0	0	0
	0%	0%
Sinüzit %28	5	5
	50%	50%
Mastoidit %24	4	2
	66,70%	33,30%
Menejit %4	0	1
	0%	100%

4.5 Akkiz risk faktörlerine trombofilik mutasyonların eşlik ettiği hastalar

Nefrotik sendroma trombofilik mutasyonların eşlik ettiği hastalar yaş atak sıklığı, tromboz türü, ilk atak yaşı, lokalizasyon açısından değerlendirildiğinde trombofilik mutasyonların eşlik ettiği hastalarla trombofilik mutasyon saptanmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo 27).

Tablo 27: Nefrotik sendroma trombofilik mutasyonların eşlik ettiği hastalar

Nefrotiks (Var)		f5g169a		pro20210a		mthfr677t		mthfra129c		Paiinh	
		Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Yaş	<1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	(1-9)	2(50.0)	0(0.0)	2(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(50.0)	1(50.0)	1(33.3)	1(33.3)	1(50.0)
	(10-18)	2(50.0)	1(100.0)	3(60.0)	0(0.0)	1(100.0)	2(50.0)	1(50.0)	2(66.7)	2(66.7)	1(50.0)
P Değeri		1		-		1		1		1	
Tromboz türü	Arteriyel	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Venöz	1(25.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(25.0)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)
	Serebral	1(25.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(25.0)	0(0.0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0.0)
	Kardiyak	2(50.0)	1(100.0)	3(60.0)	0(0.0)	1(100.0)	2(50.0)	1(50.0)	2(66.7)	2(66.7)	1(50.0)
P Değeri		1		-		1		1		1	
İlk atak Yaşı	Fetalneonatal	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	(1-10)	3(75.0)	1(100.0)	4(80.0)	0(0.0)	1(100.0)	3(75.0)	1(50.0)	3(100.0)	2(66.7)	2(100.0)
	(11-19)	1(25.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(25.0)	1(50.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)
P Değeri		1		-		1		0,400		1	
Lokal	Serebral arter	1(25.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(25.0)	0(0.0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0.0)
	Serebral ven	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Periferik damar	1(25.0)	0(0.0)	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(25.0)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)
	Viseral damar	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Kardiyak	2(50.0)	1(100.0)	3(60.0)	0(0.0)	1(100.0)	2(50.0)	1(50.0)	2(66.7)	2(66.7)	1(50.0)
P Değeri		1		-		1		1		1	
Atak sayısı	1	4(100.0)	1(100.0)	5(100.0)	0(0.0)	1(100.0)	4(100.0)	2(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	2(100.0)
	2	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
P Değeri		-		-		-		-		-	

Pearson Chi-Square Test (Monte Carlo) - Fisher Exact Test(Exact)

Konjenital kalp hastalıklarına trombofilik mutasyonların eşlik ettiği hastalar yaş atak sıklığı, tromboz türü, ilk atak yaşı, lokalizasyon açısından değerlendirildiğinde trombofilik mutasyonların eşlik ettiği hastalarla trombofilik mutasyon saptanmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo 28).

Tablo 28: Konjenital kalp hastalığına trombofilik mutasyonların eşlik ettiği hastalar

Konjenitik (Var)		f5g169a		pro20210a		mthfr677t		mthfra129c		Paiinh	
		Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Yaş	<1	1(14.3)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)
	(1-9)	3(42.9)	0(0.0)	3(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(50.0)	3(50.0)	0(0.0)	1(50.0)	1(20.0)
	(10-18)	3(42.9)	2(100.0)	5(55.6)	0(0.0)	3(100.0)	2(33.3)	2(33.3)	3(100.0)	1(50.0)	3(60.0)
P Değeri		0,579		-		0,281		0,289		1,000	
Tromboz türü	Arteriyel	1(14.3)	1(50.0)	2(22.2)	0(0.0)	1(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	1(33.3)	1(50.0)	1(20.0)
	Venöz	4(57.1)	1(50.0)	5(55.6)	0(0.0)	1(33.3)	4(66.7)	4(66.7)	1(33.3)	0(0.0)	4(80.0)
	Serebral	2(28.6)	0(0.0)	2(22.2)	0(0.0)	1(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	1(33.3)	1(50.0)	0(0.0)
	Kardiyak	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
P Değeri		1		-		1		1		0,148	
İlk atak Yaşı	Fetalneonatal	1(14.3)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(16.7)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)
	(1-10)	3(42.9)	1(50.0)	4(44.4)	0(0.0)	0(0.0)	4(66.7)	4(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	3(60.0)
	(11-19)	3(42.9)	1(50.0)	4(44.4)	0(0.0)	3(100.0)	1(16.7)	1(16.7)	3(100.0)	1(50.0)	2(40.0)
P Değeri		1		-		0,094		0,095		0,574	
Lokal	Serebral arter	1(14.3)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)
	Serebral ven	1(14.3)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(16.7)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)
	Periferik damar	3(42.9)	1(50.0)	4(44.4)	0(0.0)	0(0.0)	4(66.7)	4(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	3(60.0)
	Viseral damar	2(28.6)	1(50.0)	3(33.3)	0(0.0)	2(66.7)	1(16.7)	1(16.7)	2(66.7)	1(50.0)	2(40.0)
	Kardiyak	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
P Değeri		1		-		0,128		0,124		0,574	
Atak sayısı	1	7(100.0)	2(100.0)	9(100.0)	0(0.0)	3(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	3(100.0)	2(100.0)	5(100.0)
	2	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
P Değeri		-		-		-		-		-	

Pearson Chi-Square Test (Monte Carlo) - Fisher Exact Test(Exact)

Santral venöz kateterlere trombofilik mutasyonların eşlik ettiği hastalar yaş atak sıklığı, tromboz türü, ilk atak yaşı, lokalizasyon açısından değerlendirildiğinde trombofilik

mutasyonların eşlik ettiği hastalarla trombofilik mutasyon saptanmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo 29).

Tablo 29: Santral venöz kateterlere trombofilik mutasyonların eşlik ettiği hastalar

Postkatet (Var)		f5g169a		pro20210a		mthfr677t		mthfra129c		Paiinh	
		Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Yaş	<1	2(22.2)	0(0.0)	2(18.2)	0(0.0)	1(25.0)	1(14.3)	1(12.5)	1(33.3)	0(0.0)	2(33.3)
	(1-9)	5(55.6)	0(0.0)	5(45.5)	0(0.0)	1(25.0)	4(57.1)	5(62.5)	0(0.0)	1(33.3)	2(33.3)
	(10-18)	2(22.2)	2(100.0)	4(36.4)	0(0.0)	2(50.0)	2(28.6)	2(25.0)	2(66.7)	2(66.7)	2(33.3)
P Değeri		0,129		-		0,756		0,218		0,715	
Tromboz türü	Arteriyel	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Venöz	5(55.6)	1(50.0)	6(54.5)	0(0.0)	1(25.0)	5(71.4)	6(75.0)	0(0.0)	1(33.3)	3(50.0)
	Serebral	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Kardiyak	4(44.4)	1(50.0)	5(45.5)	0(0.0)	3(75.0)	2(28.6)	2(25.0)	3(100.0)	2(66.7)	3(50.0)
P Değeri		1		-		0,242		0,061		1	
İlk atak Yaşı	Fetalneonatal	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	(1-10)	7(77.8)	1(50.0)	8(72.7)	0(0.0)	3(75.0)	5(71.4)	6(75.0)	2(66.7)	1(33.3)	5(83.3)
	(11-19)	2(22.2)	1(50.0)	3(27.3)	0(0.0)	1(25.0)	2(28.6)	2(25.0)	1(33.3)	2(66.7)	1(16.7)
P Değeri		1		-		1		1		0,464	
Lokal	Serebral arter	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Serebral ven	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Periferik damar	5(55.6)	1(50.0)	6(54.5)	0(0.0)	1(25.0)	5(71.4)	6(75.0)	0(0.0)	1(33.3)	3(50.0)
	Viseral damar	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Kardiyak	4(44.4)	1(50.0)	5(45.5)	0(0.0)	3(75.0)	2(28.6)	2(25.0)	3(100.0)	2(66.7)	3(50.0)
P Değeri		1		-		0,242		0,061		1	
Atak sayısı	1	8(88.9)	2(100.0)	10(90.9)	0(0.0)	4(100.0)	6(85.7)	7(87.5)	3(100.0)	2(66.7)	6(100.0)
	2	1(11.1)	0(0.0)	1(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	1(12.5)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)
P Değeri		1		-		1		1		0,330	

Pearson Chi-Square Test (Monte Carlo) - Fisher Exact Test(Exact)

Sepsise trombofilik mutasyonların eşlik ettiği hastalar yaş atak sıklığı, tromboz türü, ilk atak yaşı, lokalizasyon açısından değerlendirildiğinde trombofilik mutasyonların eşlik ettiği hastalarla trombofilik mutasyon saptanmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo 30).

Tablo 30. Sepsise trombofilik mutasyonların eşlik ettiği hastalar

Sepsis (Var)		f5g169a		pro20210a		mthfr677t		mthfra129c		Paiinh	
		Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Yaş	<1	1(20.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(25.0)
	(1-9)	2(40.0)	1(25.0)	3(33.3)	0(0.0)	1(33.3)	2(33.3)	3(42.9)	0(0.0)	1(25.0)	1(25.0)
	(10-18)	2(40.0)	3(75.0)	5(55.6)	0(0.0)	2(66.7)	3(50.0)	3(42.9)	2(100.0)	3(75.0)	2(50.0)
P Değeri		1		-		1		0,590		1	
Tromboz türü	Arteriyel	1(20.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(14.3)	0(0.0)	1(25.0)	0(0.0)
	Venöz	2(40.0)	3(75.0)	5(55.6)	0(0.0)	2(66.7)	3(50.0)	4(57.1)	1(50.0)	2(50.0)	2(50.0)
	Serebral	1(20.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(25.0)
	Kardiyak	1(20.0)	1(25.0)	2(22.2)	0(0.0)	1(33.3)	1(16.7)	1(14.3)	1(50.0)	1(25.0)	1(25.0)
P Değeri		1		-		1		1		1	
İlk atak Yaşı	Fetalneonatal	1(20.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(25.0)
	(1-10)	2(40.0)	2(50.0)	4(44.4)	0(0.0)	2(66.7)	2(33.3)	3(42.9)	1(50.0)	1(25.0)	2(50.0)
	(11-19)	2(40.0)	2(50.0)	4(44.4)	0(0.0)	1(33.3)	3(50.0)	3(42.9)	1(50.0)	3(75.0)	1(25.0)
P Değeri		1		-		1		1		0,486	
Lokal	Serebral arter	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Serebral ven	1(20.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(25.0)
	Periferik damar	3(60.0)	3(75.0)	6(66.7)	0(0.0)	2(66.7)	4(66.7)	5(71.4)	1(50.0)	3(75.0)	2(50.0)
	Viseral damar	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Kardiyak	1(20.0)	1(25.0)	2(22.2)	0(0.0)	1(33.3)	1(16.7)	1(14.3)	1(50.0)	1(25.0)	1(25.0)
P Değeri		1		-		1		1		1	
Atak sayısı	1	4(80.0)	3(75.0)	7(77.8)	0(0.0)	2(66.7)	5(83.3)	6(85.7)	1(50.0)	3(75.0)	3(75.0)
	2	1(20.0)	1(25.0)	2(22.2)	0(0.0)	1(33.3)	1(16.7)	1(14.3)	1(50.0)	1(25.0)	1(25.0)
P Değeri		1		-		1		0,417		1	

Pearson Chi-Square Test (Monte Carlo) - Fisher Exact Test(Exact)

4.6 Tedavi ve prognoz

Çalışmamıza alınan hastalardan 82 hasta (%86,3) akut dönemde enoxaparine, 1 hasta intravenöz heparin (%1) tedavisi aldı. 18 hasta (%18,9) oral antikoagülan tedavisi aldı. 4 hasta (%4,2) tPA tedavisi, 19 hasta (%20) aspirin tedavisi aldı.

Tedavi ile atak sıklığı ilişkisi incelendiğinde enoxaparine kullanan 80 hastada (97,6) tek atak, iki hastada (%2,4) birden fazla atak mevcuttu. Oral antikoagülan kullanan 16 hastada (%88,9) tek atak mevcutken 2 hastada (%11,1) birden fazla atak mevcuttu. tPA verilen 4 hastada (%100) tek atak mevcuttu. Aspirin verilen 18 hastada (%94,7) tek atak mevcutken, 1 hastada (%5,3) birden fazla atak mevcuttu. Uygulanan tedaviler ile atak sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Tablo 31).

Çalışmamızda trombozla ilişkili mortaliteye rastlanmadı, trombozla ilişkili ekstremitte kaybı 1 hastada (%1) görüldü, genel mortalite %9 idi.

Tablo 31. Tedavi ile rekürrens ilişkisi

tedavi	1 atak	1 den fazla atak
Enoxaparine %86,3	80 97,6%	2 2,4%
Oral antikoagülan %18,9	16 88,9%	2 11,1%
Tpa %4,2	4 100,0%	0 ,0%
Aspirin %20	18 94,7%	1 5,3%

5.TARTIŞMA

5.1.Dermografik özellikler

Tromboz çocukluk çağında sıklığı gitgide artan bir sorundur. Kritik hastaların yaşam süresinin uzaması, yeni tanı ve görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi, santral kateterlerin yaygınlaşması tromboz sıklığındaki artıştan sorumlu tutulmaktadır.

Çocuklarda bildirilen venöz tromboz insidansı 5,3-58/10000 arasında değişmektedir (Andrew et al, 1994; Raffini et al, 2009). Andrew ve ark Kanada'da 1992 yılında venöz tromboemboli insidansını 10,000 hastane başvurusunda 5,3 ve 10,000 çocukta 0,07 olarak buldular (1994). Hollanda'da 2001 yılında Van Ommen CH ve ark. yaptığı çalışma ise venöz tromboemboli insidansını 0,14/ 10000 olarak gösterdi. (2001).Alabama'da 2006-2008 yılları arasındaki tek merkezli çalışmalar tromboz insidansını 21,9/10000 olarak göstermektedir (Wright ve Watts, 2011). Setty ve ark KID (Kids inpatient database) kullanarak yaptıkları çalışmada venöz tromboemboli insidansını 10000 hastaneye yatışta 18 olarak gösterdiler (2014).

Son olarak PHIS (pediatric health information system) çocukluk çağında venöz tromboemboli insidansını 58/10000 olarak bildirdi (Raffini et al, 2009). Son yıllardaki veriler venöz tromboemboli insidansında 3-10 kat artış olduğunu göstermektedir (Chan ve Monagle,2012).

Ülkemizde Özbek ve arkadaşlarının hastaneye yatan hastalarda tromboz insidansını 88/10000 olarak gösteren bir çalışmaları mevcuttur (Özbek ve ark, 2009). Bizim çalışmamızda tromboz insidansı hastaneye başvuran hastalar arasında 17,1 /10000’idi. Bu rakam Wright, Setty ve ark yaptığı çalışmalarla benzerdi (2011,2014).

5.2. Tromboz etyolojisi

Tromboz etyolojisi çocukluk çağında %70-90 oranında multifaktöryeldir (Parker, 2010). Çocukluk çağında tromboz risk faktörleri erişkin yaşa benzerlik gösterse de sıklıkla akkiz bir risk faktörü eşlik eder.

Bizim çalışmamızda 49 hastada (%67,1) herediter risk faktörlerine akkiz risk faktörleri eşlik etmekte olup literatür ile benzerdi.

5.2.1 Herediter risk faktörleri

Herediter risk faktörleri trombofilik mutasyonlar ve diğer risk faktörleri olarak iki grupta değerlendirilmektedir. Kesin kanıtlanmış ve hipotez aşamasında olan herediter risk faktörleri olmasına karşın Faktör V G1691A, Protrombin G20210A, protein C eksikliği, protein S eksikliği gibi herediter hastalıkların trombozla ilişkisi iyi bilinmektedir.

5.2.1.1 Trombofilik mutasyonlar

Trombofilik mutasyonlardan en iyi bilinenleri Faktör V G1691A, Protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A198C, PAI-1 mutasyonlarıdır.

Faktör V G1691A (leiden) insidansı genel popülasyonda %3-18,8 arasında değişmektedir; homozigot bireylerin prevalansı 1/5000 ‘dir (Kujovich, 1999; Middeldorp ve Levi, 2007; Middeldorp ve van Hylckama Vlieg, 2008; Whitlatch ve Ortel,2008; MacCallum et al,

2014). Ülkemizde heterozigot bireylerin prevalansı yenidoğanda 10,9 diğer yaşlarda 7,9 olarak saptanmıştır (Akar ve ark, 1997). Yenidoğan ile diğer yaşlardaki prevalans farkı bireylerin bir kısmının erişkin yaşa ulaşamaması ile açıklanmaktadır (Akar ve ark, 1997). Faktör V leiden'in tromboz çalışmalarındaki sıklığı %12,2-29,5 arasında değişmektedir (Junker et al, 1999; Akar ve ark, 2000; Nowak-Gottl et al, 2001; Ören ve ark 2004; Özbek ve ark, 2009). Bizim çalışmamızda Faktör V G1691A heterozigot hastaların oranı %20,5 olup literatür ile benzerdi (tablo 32).

Literatürdeki diğer tromboz çalışmaları incelendiğinde Faktör V leiden taşıyıcılarında venöz trombozlardan en fazla görüleni üst extremitte venöz trombozuymuş gibi görülmektedir (Middeldorp ve van Hylckama Vlieg, 2008). Bizim çalışmamızda da Faktör V leiden taşıyan bireylerde en yüksek oranda (%40) venöz tromboz saptandı.

Tablo 32. Hastalarımızın literatürdeki diğer tromboz çalışmalarındaki FV G1691A mutasyonu sıklığı ile karşılaştırılması

	Çalışma grubu	Faktör V G1691A		Toplam
		heterozigot	homozigot	
Junker 1999	0-18y n:261	29,5	2,3	31,8
Nowak Göttl 2001	n:301	29,2	-	29,2
Akar 2000	n:52	22	-	28,8
Ören 2004	0-18y n:271	21,4	5,6	27
Özbek 2009	0-18y n:122	12,2	0,8	13
Sağlıklı toplum 13	-	10,9	-	
Hastalarımız	0-18y n:128	20,5	-	20,5

Faktör V leiden'in arteriyel tromboza etkisine dair veriler ya olmadığını yada çok zayıf olduğunu desteklemektedir (Kim ve Becker, 2003). Bizim çalışmamıza alınan hastalarda heterozigot bireylerin %6,7 kadarında arteriyel tromboz olup literatürden farklı değildi.

Faktör V leiden ile ilk atak yaşı ilişkisini inceleyen erişkin çalışmalar olmakla beraber çocukta yeterli çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda Faktör V Leiden heterozigot bireyler %60 oranında 1-9 yaş arasındaydı ancak istatistiksel olarak diğer hastalardan anlamlı olarak farklı değildi.

Faktör V leiden ile atak sıklığı arasında yapılan çalışmalar tromboz rekürrensini artırdığını göstermektedir (Marchiori et al, 2007). Bizim çalışmamızda Faktör V leiden heterozigot bireyler atak sıklığı açısından diğer bireylerden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi (%6,7 birden fazla atak). Bu durumu çalışmamıza alınan hastaların gözlem süresinin 1 ila 8 yıl arasında olması ve exitus olan hastaların izlemine yapılamaması ile açıklamaktayız.

Protrombin G20210A gen mutasyonu faktör V Leiden'den sonra ikinci en sık herediter trombofili nedenidir. Heterozigot bireylerin prevalansı %0-3 arasında değişir. Homozigot bireylerin prevalansı 1/ 10,000 dir (Kujovich, 2014). Ülkemizde protrombin G20210A mutasyonu taşıyan heterozigot bireylerin prevalansı %2,7 olarak saptanmıştır (Akar ve ark, 1998). Bizim çalışmamızda protrombin G20210A heterozigot bireylerin sıklığı %2,7 saptandı. Literatürdeki tromboz etyolojisini inceleyen diğer çalışmalarda Protrombin G20210A mutasyonunun prevalansı %4,1-6 arasında değişmektedir (Junker et al, 1999; Özbek ve ark, 2009, Ören ve ark, 2004) (tablo 33).

Tablo 33. Hastalarımızın literatürdeki diğer tromboz çalışmalarındaki Protrombin G20210A mutasyonu sıklığı ile karşılaştırılması

	Çalışma grubu		Protrombin G20210A	
		heterozigot	Homozigot	Toplam
Junker 1999	0-18y n:261	4,2	-	4,2
Nowak Göttl 2001	n:301	3,7	-	3,7
Ören 2004	0-18y n:271	6	0,6	-
Özbek 2009	0-18y n:122	4,1	0	4,1
Sağlıklı toplum	-	3	-	-
Hastalarımız	0-18y n:128	2,7	-	2,7

Protrombin G20210A mutasyonu taşıyanlar; derin ven trombozu, pulmoner emboli, yüzeysel ven trombozu, serebral ven trombozu, hepatik, portal, retinal ven trombozu, gibi venöz trombozlara yatkındırlar (Kujovich, 2014). Bunun dışında arteriyel tromboz riskini, serebral inme ve myokard infarkt riskini de artırmaktadır (Kim ve Becker, 2003; Ye ve ark, 2006; Jiang ve ark, 2014). Bizim çalışmamızda Protrombin G20210A heterozigot bireylerin tamamında serebral tromboz mevcuttu. Bu hastaların birinde serebral arter, diğerinde serebral ven trombozu mevcuttu. Çalışmamızda periferik venöz, viseral venlerde tromboz saptanmadı. Hastalığın prevalansının düşük olması nedeni ile bu trombozları saptayamadığımızı düşünmekteyiz.

Protrombin G20210A ile ilk atak yaşı ile ilgili erişkin çalışmalar mevcut olmakla beraber(Weingarz et al, 2015) çocuk hastalarda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda

hastalarımızın %50'si 1-10 yaş ve %50'si 11-19 yaş arasında değişmekteydi. Protrombin G20210A ile ilk atak yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Protrombin G20210A heterozigot taşıyıcılarda tromboz rekürrensinde artış gösterilmiştir. (Marchiori et al, 2007) Bizim çalışmamızda Protrombin G20210A heterozigot bireylerin atak sıklığında artış olduğu saptanamadı (%0 birden fazla atak). Hastalığın prevalansının düşük olması nedeni ile rekürrens saptayamadığımızı düşünmekteyiz.

MTHFR C677T toplumumuzda yaygın görülen bir mutasyondur. Ülkemizde heterozigot bireylerin prevalansı %28,8-%42, homozigot bireylerin prevalansı ise %10,6 olarak saptanmıştır (Akar ve ark, 2000; Sazcı ve ark, 2005). Zhou ve ark MTHFR C677T/TT fenotipinin Kafkas ırkında artroplastisi sonrasında venöz tromboemboli insidansını artırdığını göstermiştir (2009). Ancak aynı yazarlar Asyalı popülasyonda aynı mutasyonla tromboz insidansında anlamlı artış saptayamamıştır. Diğer yandan Gohil ve ark 126525 vakanın incelendiği bir meta analizde MTHFR C677T 'nin Çin/Tai popülasyonunda venöz tromboemboli insidansını artırdığını göstermiştir (2009). Kopenhag'ta yapılan bir çalışmada tek başına MTHFR C677T polimorfizminin iskemik kalp hastalığı yada venöz tromboemboli insidansını artırmadığı gösterilmiştir (Frederiksen et al, 2004). Gosh ve arkadaşları yaşları 1 ile 45 yaş arasında değişen 432 venöz tromboemboli vakasında %1,2 si homozigot olan, %14,9 MTHFR C677T gen polimorfizmi saptamışlar; ancak toplumlarında da MTHFR C677T gen polimorfizminin sıklığının yüksek olması nedeni ile anlamlı olup olmadığı konusunda kesin bir karara varamamışlardır (2001). Ancak Gosh ve arkadaşları 70 rastgele seçilen sağlıklı bireyde yapılan taramada homozigot vakaya rastlamamışlardır (2001). Yine 203 Kore'li venöz tromboemboli vakasının ve 403 sağlıklı kontrolün incelendiği bir meta analizde Jang ve ark venöz tromboemboli insidansını kontrol grubuna göre daha yüksek saptamıştır (Jang, 2013) (OR:1,7; CI :1,108-2,607, p=0,015). Diğer yandan 31 yayının incelendiği bir meta analizde (4991 vaka ve 7886 kontrol) Ray ve arkadaşları MTHFR gen polimorfizminin venöz tromboemboli insidansında sadece hafif bir artışa neden olduğunu saptadılar (2002). Sonuç olarak tek başına

MTHFR C677T gen polimorfizminin venöz tromboemboli insidansında sadece hafif artışa yol açtığı düşünülmektedir (Whayne, 2015). Yine tromboz etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda MTHFR C677T mutasyonu %34-44 arasında değişmektedir (Özbek ve ark, 2009; Gosh et al, 2001; Akar ve ark, 2000; Ören ve ark, 2004). Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde MTHFR C677T heterozigot hastaların oranı %45, homozigot vakaların oranı %8,2 olup sağlıklı bireylerdeki prevalansı ile benzerdi (Tablo 34).

Tablo 34. Hastalarımızın literatürdeki diğer tromboz çalışmalarındaki MTHFR C677T mutasyonu sıklığı ile karşılaştırılması

	Çalışma grubu	MTHFR C677T		Toplam
		heterozigot	homozigot	
Gosh 2001	1-45y n:432	1,2	14,9	-
Akar 2000	n:52	38,5	13,5	-
Ören 2004	0-18y n:271	0,6	0,6	-
Özbek 2009	0-18y n:122	34,1	3,3	37,4
Sağlıklı toplum (sazcı ve ark,2005;akar ve ark 200)	-	28-42	10,6	-
Hastalarımız	0-18y n:128	45	8,2	53,2

MTHFR C677T gen polimorfizminin özellikle homozigot vakalarda hiperhomosisteinemiye yol açabileceği gösterilmiştir (Jaques et al, 1996; Klujitmans et al, 1997). Özellikle folat eksikliği ile beraber olduğunda hiperhomosisteineminin derecesi daha ağır olabilmektedir (Deloughery

et al, 1997). Bizim çalışmamıza alınan hastaların %6,2'sinde MTHFR gen polimorfizmine hiperhomosisteinemi eşlik etmekteydi.

MTHFR C677T gen polimorfizminde inme ve arteryel tromboz riskinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Sarecka-Hujar, 2012; Mandala et al, 2012). Ancak MTHFR C677T gen polimorfizminde hangi tür tromboz ve lokalizasyonda daha sık tromboz görüldüğüne dair net bir bilgi yoktur. Bizim çalışmamızda venöz trombozlar daha sık görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Heterozigot %33,3, homozigot %50, hiperhomosisteinemi eşlik eden hastalarda %33,3 venöz tromboz görüldü).

MTHFR C677T ilk atak yaşı ile ilgili erişkin çalışmaları bulunmasına karşın çocukluk çağında yeterli çalışma yoktur (Pirtskhelani et al, 2014). Bizim çalışmamızda MTHFR gen polimorfizmine sahip hastalarımızın yaş dağılımı diğer hastalarımızdan istatistiksel olarak farklı değildi.

MTHFR C677T gen polimorfizmi ile tromboemboli rekürrensi arasında ilişki olduğuna dair net bir veri bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda MTHFR C677T gen polimorfizmine sahip hastalarda atak sıklığında anlamlı bir artış saptanmadı.

MTHFR A1298C mutasyonu için heterozigot bireylerin toplumzdaki prevalansı %43,7, homozigot bireylerin prevalansı ise %5' tir (Güleç ve ark, 2001; Sazcı ve ark, 2005). Derin ven trombozu riskini artırmadığına dair erişkin çalışmaları mevcuttur (Akar ve ark, 2000). Ancak diğer trombofilik mutasyonlar eşlik ettiğinde venöz tromboz riskinde anlamlı artışa neden olduğu düşünülmektedir (Şimşek ve ark, 2014).

Kang ve ark yaptığı; 2133 hasta ve 2572 kontrolü içeren bir meta analizde, Asya'lı popülasyonda MTHFR A1298C'nin serebral tromboz riskini artırdığı gösterilmiştir (2014). Ancak Akar ve ark ülkemizde yaptığı çalışmalar MTHFR A1298C 'nin serebral tromboz riskini artırmadığı yönündedir (2002).

Bizim çalışmamızda MTHFR A1298C mutasyonu heterozigot bireyler %20, homozigot bireyler %9 oranında saptandı. Heterozigot mutasyonu taşıyan hastaların sıklığı toplumumuzdaki prevalansından düşük olmakla beraber, homozigot bireylerin sıklığı sağlıklı popülasyondan 1,8 kat kadar yüksekti.

MTHFR A1298C ile tromboz türü ilişkisi incelendiğinde %45 oranında serebral trombozlar en sık görülen trombozlardı, %30 oranında serebral arter lokalizasyonunda tromboz saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı.

MTHFR A1298C ile ilk atak yaşı ilişkisi incelendiğinde gen polimorfizmine sahip bireyler %60 oranında 1-10 yaş arasında olup çalışma popülasyonumuz ile benzerdi. MTHFR A1298C ile ilk atak yaşı arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

MTHFR A1298C ile tromboz rekürrensi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, tromboz rekürrensini artırmadığı göstermektedir (Keijzer et al, 2002). Bizim çalışmamızda MTHFR A1298C ile atak sıklığı ilişkisi incelendiğinde heterozigot yada homozigot bireylerde atak sıklığında belirgin artış saptanamadı.

PAI-1 mutasyonu (4G/5G polimorfizmi), artmış PAI düzeylerine neden olmakta ve trombofili etyolojisinde değerlendirilmektedir (Yılmaz ve ark, 2004; Sundquist et al, 2015). Ülkemizde yapılmış prevalans çalışması bulunmamakla beraber vaka kontrol çalışmalarında İtalya'da %50,5 civarında, Doğu Asya ve Çin'de ise %48,2 olarak saptanmıştır (Bargahi, 2015). Bizim çalışmamızda heterozigot bireylerin oranı %42,9 olup sağlıklı popülasyona yakındı.

PAI bir ile tromboz lokalizasyonu ilişkisi incelendiğinde, visceral organlarda tromboz riskini venöz ve serebral trombozlara göre belirgin artırdığını gösteren çalışmalar mevcut olduğu görülmektedir (Balta ve ark, 2002). Yine inme hastalarında 4G/4G fenotipinin, kalp ve büyük

damar trombozlarında 5G/5G fenotipinin sık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Küçükcarabacı ve ark, 2008). Bizim çalışmamızda heterozigot bireylerde en sık görülen trombozlar serebral trombozlar olup (%45,8) en sık görülen lokalizasyon serebral arter lokalizasyonuydu (%29,2). Ancak PAI-1 4G/5G fenotipi ile tromboz lokalizasyonu ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

PAI-1 ile tromboz rekürrensi ilişkisi incelendiğinde rekürrensi artırdığına ve diğer mutasyonlara eşlik ettiğinde riski artırdığında dair çalışmalar mevcuttur (Şimşek ve ark, 2014; Sundquist ve ark, 2015). Çalışmamıza alınan hastalarda PAI-1 için genetik polimorfizme sahip hastalarda atak sıklığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı.

PAI-1 ile ilk atak yaşını inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda %50 arasında hastalarımız 1-10 yaş arasında olup istatistiksel olarak genel popülasyondan farklı değildi.

FVG1691A, Protrombin G20210A, MTHFR A1298C, MTHFR C677T, PAI-1 mutasyonlarından birden fazla mutasyona sahip bireylerde tromboz rekürrensini arttırdığında dair çalışmalar mevcuttur (Şimşek ve ark, 2014). Bizim çalışmamıza birden fazla mutasyonu olan grupta atak sıklığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı (%3,6).

5.2.1.2. Diğer herediter risk faktörleri

Protein C eksikliğinin bilinen ırk yada etnik köken ayrımı yoktur. Prevalansı genel popülasyonda %0,2-0,5 arasında değişmektedir (Akar ve ark, 1997; Middeldorp ve Levi, 2007; 11 Middeldorp ve van Hylckama Vlieg, 2008; Goldenberg ve Manco-Jhonson, 2008;

MacCallum et al, 2014). Protein S eksikliğinin ise genel populas-yondaki prevalansı %0,03-0,1 arasındadır, Japon ve Çin ırkında hafif yüksektir (Beyan, 2014).

Bizim hastalarımızda protein C yada S eksikliğine rastlanmadı, bu durumu popülasyondaki prevalanslarının düşük olması ile açıklamaktayız.

Faktör XII eksikliği herediter vakalarda gerçek sıklığı bilinmeyen; ancak milyonda bir olarak düşünölen ve tromboza eğilim yaratan bir durumdur. Edinsel olarak en sık nefrotik sendromda görölmekle beraber faktör XII'ye karşı antikorlar da bu durumdan sorumlu tutulmaktadır (Ar 2013; Ogasawara ve ark, 2001) Bizim çalışmamızda atak anında %7,4 oranında Faktör XII düşük saptanıp, 1 hastada (%14,2) eşlik eden nefrotik sendrom mevcuttu.

FXII eksikliğinde inme, myokard infaktörü ve DVT göröldüğünü bildiren çalışmalar vardır (Ar, 2013). FXII tromboz birlikteliği olan hastalarımızda %42,9 venöz, %57,1 oranında ise serebral tromboz saptandı, literatür ile uyumluydu.

FXII eksikliğinin myokard infaktü rekürrensini artırdığında dair çalışmalar mevcuttur, rekürren gebelik kayıplarına neden olabilmektedir, DVT yada serebral tromboz rekürrenisi artırdığına dair çalışma mevcut değildir (Ogasawara et al, 2001). Bizim çalışmamızda faktör XII eksikliği ile tromboz rekürrensi arasında ilişki saptanmadı (%0 birden fazla atak).

FXII eksikliğiyle ilk atak yaşı ile ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ilk atak %57,1 oranında 11-18 yaş arasında olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildi.

FVIII yüksekliği özellikle venöz tromboemboli için önemli bir risk faktörüdür (Kraaijenhagen et al, 2006). FVIII seviyesi akut faz reaktanı olarak yükselebilmekte, VWF düzeyi ve kan grubundan etkilenmektedir. O kan grubunda VIII yarıömürü en kısa iken, AB kan grubunda en yüksek yarı ömre sahiptir. AO, BO kan grupları orta düzeyde VIII yarıömürüne sahiptir

(Kraaijenhagen et al, 2006). Bizim hastalarımızda % 20 oranında faktör VIII yüksek saptandı.

FVIII yüksekliği özellikle venöz tromboemboli için önemli bir risk faktörüdür (Kraaijenhagen et al, 2006). FVIII seviyesi akut faz reaktanı olarak yükselebilmekte, VWF düzeyi ve kan grubundan etkilenmektedir. O kan grubunda VIII yarıömrü en kısa iken, AB kan grubunda en yüksek yarı ömre sahiptir. AO, BO kan grupları orta düzeyde VIII yarıömürüne sahiptir (Kraaijenhagen et al, 2006). Bizim hastalarımızda % 20 oranında faktör VIII yüksek saptandı.

FVIII yüksekliği ile tromboz rekürrensi arasında doz bağımlı güçlü bir ilişki mevcuttur (Timp et al, 2015). Yine FVIII yüksekliğinin trombozla ilişkili mortaliteyi artırdığına dair erişkin çalışmaları mevcuttur (Yap et al, 2015). Bizim çalışmamızda FVIII yüksekliği ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (%5,3 birden fazla atak).

FXI yüksekliği venöz ve serebral tromboz için gösterilmiş bir risk faktörüdür (Key, 2014). Sağlıklı popülasyonda %130 düzeyine kadar varyasyonel yükseklik bulunabilmektedir (Bolton-Maggs, 2009). Bizim çalışmamızda %14,7 oranında Faktör XI yüksek saptandı. Bu hastalarda %42,9 oranında venöz tromboz saptanmakla beraber hastalar tromboz lokalizasyonuna göre gruplandığında en yüksek oranda (%42,9) serebral arter lokalizasyonunda tromboz saptandı; istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,048$). Bu hastalar tromboz rekürrensi açısından incelendiğinde tromboz rekürrensinde artış saptanmadı (%0 birden fazla atak).

FXI yüksek hastalar ilk atak yaşı açısından incelendiğinde diğer hastalarımızdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir.

FIX yüksekliği hem arteriyel, venöz ve serebral tromboz için bir risk faktörüdür. Rutin tromboz panelinde bakılmadığından toplumdaki prevalansı ile ilgili limitli bilgi mevcuttur (Heikal et al,

2013). FIX düzeyi yaş ve OKS kullanımından etkilenir (Chandler et al, 2002). Bizim çalışmamızda %15,8 oranında faktör IX yüksekliği saptandı.

FIX yüksek saptanan hastalarımızda en çok görülen trombozlar serebral venöz trombozlardı;(%33,3) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. FIX yüksekliği ile tromboz rekürrensi arasındaki ilişki incelendiğinde atak sıklığında artış saptanmadı (%0 birden fazla atak).

FIX yüksekliği ile ilk atak yaşı ilişkisi incelendiğinde hastalarımız %53,3 1-10 yaş arasında idi, istatistiksel olarak hasta popülasyonumuzdan farklı değildi.

Antitrombin eksikliği venöz tromboz için bir risk faktörüdür, arteriyel sistem nadiren etkilenir (Demers et al, 1992; Daif et al, 1995; Gaman ve Gaman, 2014). Etnik yada ırk ayrımı gözetmez (Patnaik ve Moll, 2008). Genel popülasyondaki sıklığı %0,02-0,3 arasındadır. (Akar ve ark, 1997; Middeldorp ve Levi, 2007; Middeldorp ve van Hylckama Vlieg, 2008; Patnaik ve Moll, 2008) Akkiz antitrombin eksikliği nedenleri; siroz, nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati, DİK ile beraber sepsis, yanık, politravma, hepatik venookluziv hastalık, trombotik mikroanjiyopati, büyük hematomlar, metastatik tümörler, ECMO, kardiyopulmoner by-pass cerrahisi gibi cerrahi prosedürlerdir. Bizim çalışmamızda %14,7 antitrombin düşük saptandı, ancak bu hastaların birinde sepsis, birinde kronik karaciğer hastalığı vardı. 3 hastaya sadece akut atakta antitrombin bakılmıştı (Patnaik ve Moll, 2008; Khor ve Van Cott, 2010).

Antitrombin düşük saptadığımız hastalarda tromboz lokalizasyonu incelendiğinde %50 oranında serebral tromboz saptandı. %28,6 serebral arteriyel tromboz saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Antitrombin eksikliği ile ilk atak yaşı ilişkisi incelendiğinde %50 oranında 1-10 yaş arasında idi. İstatistiksel olarak diğer hastalarımızdan farklı değildi.

Antitrombin eksikliği ile tromboz rekürrensi arasında ilişki bulunamadı (%0 birden fazla atak).

Lipoprotein(a) hem in vivo hem de in vitro olarak antifibrinolitik özelliklere sahip ve yüksekliği durumunda çeşitli kalp damar hastalıklarına neden olan bir proteindir. Venöz tromboz ve inme için önemli bir risk faktörüdür (Bauer, 2003). Venöz tromboz gelişen çocuk hastalar ile kontrol grubu arasında yapılan bir çalışmada 30 mg/dL'nin üzerindeki serum Lp(a) düzeylerinin trombozlu hastalarda sağlıklı çocuklara göre daha sık görüldüğü (% 42'e % 10.3) ve 30 mg/dL üzerindeki Lp(a) düzeylerinin tromboz riskini 7,2 kat artırdığı gösterilmiştir (Nowak-Gottl et al, 1999). Bizim çalışmamızda %9,5 oranında lipoprotein a yüksekliği saptandı. Bu hastalarda en yüksek oranda (%55,6) serebral tromboz saptandı, serebral arteriyel ve venöz tromboz oranı eşitti. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir lokalizasyon saptanamadı.

Lipoprotein a ile ilk atak yaşı ilişkisi incelendiğinde %66,7 oranında 1-10 yaş arasındaydı, hasta popülasyonumuzdan farklı değildi.

Lipoprotein a rekürrent tromboz için risk faktörü olduğunda dair erişkin çalışmaları mevcuttur (Marcucci et al, 2003). Ancak bizim çalışmamızda lipoprotein a yüksek saptanan hastalarımızda tromboz rekürrensi artmamıştı (%0 birden fazla atak).

Hiperhomosisteinemi koroner arter hastalığı, inme, derin ven trombozu ile ilişkili bir trombofili nedenidir (D'angelo ve Selhub, 1997). Homosistein konsantrasyonu yaşla artar, erkeklerde kadınlardan daha yüksek oranda bulunur, KRY, malnütrisyon, hipotiroidizm ve karsinomlardan düzeyi etkilenir. MTHFR gen polimorfizmi hiperhomosisteinemi nedenlerinden biridir. Homosisteinemi ile yapılan direk prevalans çalışması bulunmamaklar beraber yapılan vaka kontrol çalışmalarında kontrol gruplarında %2 oranında hiperhomosisteinemi saptanmıştır (Turgut ve Balkan, 1998).

Bizim çalışmamızda %11,6 oranında hiperhomosisteinemi saptandı, normal popülasyona göre 5,8 kat kadar yüksekti. Bu hastalardan ikisinde nutrisyonel olarak folik asit düşük saptandı.

Genetik test sonucuna ulaşılabilen hiperhomosisteinemili hastaların tamamında MTHFR gen polimorfizmine rastlandı. Bu hastaların %62,5 kadarı MTHFR C677T için heterozigot, %25 MTHFR A1298C için homozigot, %12,5 MTHFR C677T için homozigot mutasyon taşımaktaydı.

Hiperhomosisteinemi arteryel, venöz ve serebral tromboz için bir risk faktörüdür (D'angelo ve Selhub,1997). Hastalarımız tromboz türü açısından incelendiğinde venöz (%36,4) ve serebral(%36,4) trombozlar çoğunluktaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine bu hastalarda en sık görülen lokalizasyonlar serebral arter (%27,3) ve periferik venlerdi;(%27,3) literatürden farklı değildi.

5.2.2 Akkiz risk faktörleri

Çocukluk çağında %70-90 oranında trombozun multifaktöryel olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda %84 oranında en az bir akkiz risk faktörü saptandı; literatürle uyumluydu (Parker, 2010)

Trombozla ilgili yapılan çalışmalarda edinsel risk faktörlerinden ilk üç sırada sıklıkla kanser, enfeksiyon ve doğumsal kalp hastalığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda en yüksek oranda saptanan kanıtlanmış akkiz risk faktörü %29,1 ile enfeksiyon hastalıklarıydı (sepsis, baş boyun enfeksiyonları) (tablo 35).

Tablo 35. Akkiz nedenlerin literatürdeki diğer hastalarla karşılaştırılması (enfeks:enfeksiyon, SVK: santral venöz kateter, KKH: konjenital kalp hastalığı,KRY:kronik renal yetmezlik,L asp:L asparajinaz tedavisi, Orak HA: orak Hücreli anemi, RDS: respiratuvar distres sendromu, KGD: konjenital glikolizasyon defekti, OKS:oral kontraseptif, TPN:total parenteral nutrisyon, BCP:birth kontrol pill,İBH:infalarnatuvar barsak hastalığı,APA:antifosfolipid antikor sendromu,YD:yenidoğan,Ç:çocuk

Akkiz nedenler	Hastalarımız n:96	Andrew 1997 n:137	Özbek 2009 n:96	Ören 2004 n:271	Van ommen 2001 n:115		Monagle 2000 n:405
1.	Enfeks n:28 %29,1	Kanser n:31 %22,6	KKH n:53 %43,4	Enfeks n:78 %28,8	Ç	Enfeks n:24 %46	SVK n:244 %60
					YD	SVK n:44 %94	
2.	SVK n:17 %17,9	KKH n:20 %14,6	SVK n:39 %32	Kanser n:47 %17,7	Ç	SVK n:19 %37	Kanser n:102 %25
					YD	Enfeks n:28 %60	
3.	Romatizmal H n:12 %12,5	Travma N:20 %14,6	Enfeks n:33 %37	Cerrahi n:21 %7,7	Ç	KKH n:10 %19	KKH n:75 %19
					YD	asfiksi n:6 %13	
diğer	APA Hiperlip KKH Böbrek H Kanser İlaç Anemi Diyabet İBH Kafa travması	TPN Enf Nefrotik send Cerrahi BCP Obezite SLE Orak HA KC yetm	KRY RDS Ameliyat Kanser Karaciğer hastalığı Kollajen doku hast	Talasemi Otoimmün hastalık antifosfolipid antikor sendrom Nefrotik sendrom Karaciğer hastalığı Budd–Chiari KRY RDS Travma Aplastik anemi	Ç	İmmobilite Cerrahi Hipovolemi Travma Kanser Diyabet Böbrek hastalığı OKS Eski tromboz Obezite Yüksek doz östrojen L Asp KGD Orak HA	Cerrahi Enfeks Travma BCP Obezite SLE
					YD	KKH Cerrahi Hipovolemi Nefrotik sendrom Maternal diyabet	

5.2.2.1. Santral venöz kateterler

. Tromboz santral venöz kateterlerin önemli bir komplikasyonudur ve %3,2-5 oranında semptomatiktir (Walshe et al, 2002; Lee et al, 2006). Kritik hasta olmayan çocuklarda yapılan prospektif bir çalışmada kateter ilişkili tromboz %3,2 oranında gösterilmiştir. (Smitherman et al, 2015) . Üniversitemizde yapılan bir çalışmada ise kateter uygulanan 76 pediatrik hasta, Doppler USG ile asemptomatik trombozlar için izlenmiş, %0,7 oranında erken dönemde, %14,4 oranında ise geç dönemde tromboz saptanmıştır (Korkmaz, 2015). Tromboz etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda santral venöz kateterler %18-60 arasında etyolojiden sorumlu tutulmaktadır (Ehrenforth et al, 1999; Ören ve ark, 2004; Özbek ve ark, 2009; van Ommen et al, 2011). Bizim çalışmamızda %18 oranında santral venöz kateterler tromboz etyolojisinden sorumluydu ve literatür ile benzerdi.

KIDCAT (Kids with catheter associated thrombosis) çalışmasına göre çocukluk çağında santral venöz kateterler trombofilik risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörüdür (Thom et al, 2014). Ancak FV leiden ve Protrombin G20210A mutasyonlarının kateter ilişkili tromboz riskini artırdığına dair çalışmalar da mevcuttur (Nowak-Gottl et al, 1997; Van Rooden et al, 2004). Bizim çalışmamızda santral venöz kateter öyküsüne trombofilik mutasyonlar eşlik eden hastalarla sadece santral venöz kateter öyküsü olan hastalar; atak sıklığı, ilk atak yaşı ve tromboz lokalizasyonu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak kateter öyküsü olan hastalarımız sınırlı olduğundan daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Üst extremitte trombozlarının %70-80 kadarı ve bütün venöz tromboemboli vakalarının %10 kadarı santral venöz kateterlerle ilişkilidir (Kucher, 2011). Bizim çalışmamızda literatürle

uyumlu olarak %52,9 venöz ve %58,8 oranında periferik venöz tromboz saptandı; istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,000).

Santral venöz kateter ile ilişkili trombozlarda yaş küçüldükçe tromboz riskinin arttığı düşünülmektedir (Andrew et al, 1994; Van Rooden et al, 2004). Bizim çalışmamızda %76,5 oranında hastalar 1-10 yaş arasında idi, popülasyonumuzdan anlamlı olarak farklı değildi. Bu oran 1 yaş altı hastalarda hastanemizde kardiyak cerrahi ve ilişkili kateterizasyon oranımızın düşük olması ile açıklanabilir.

Santral venöz kateterde rekürrent tromboz oranı ile yapılan çalışmalarda %0-15 arasında rakamlar verilmeler beraber rekürrens kavramı kesin olarak belirlenmediğinden çalışmalarda sınırlandırmalar vardır (Rooden et al, 2005; Baumann Kreuziger et al, 2015). Bizim hastalarımızda %5,9 oranında rekürrent tromboz mevcuttu, literatür ile uyumlu idi.

5.2.2.2. Konjenital kalp hastalığı

Konjenital kalp hastalığı tromboz risk faktörleri içerisinde çeşitli çalışmalarda farklı sıklıkta olmakla beraber genellikle en sık ilk üç akkiz neden arasında saptanmaktadır; sıklığı %9-43,4 arasında değişmektedir (Carter ve Gent, 1982; Andrew et al, 1994; Monagle et al, 2000; van Ommen et al, 2001; Ören ve ark, 2004; Özbek ve ark, 2009). Bizim çalışmamızda %11,6 oranında konjenital kalp hastalığı saptandı.

Konjenital kalp hastalığı olanlarda tromboz arteriyel, venöz, serebral yada kardiyak olabilir (Özbek ve ark, 2009; Giglia et al, 2013). Konjenital kalp hastalarında tromboz arteriyel tarafta serebral, venöz tarafta ise pulmoner emboli olarak gözlenmektedir (Giglia et al, 2013). Bizim hastalarımızda asiyantik grupta %71 oranında venöz tromboz saptanırken siyantik grupta %50 oranında arteriyel, %50 oranında ise serebral tromboz saptandı; literatür ile uyumluydu. Gürgey ve ark yaptığı bir çalışmada konjenital kalp hastalığı ile ilişkili tromboz saptanan

hastalarda protrombin G20210A ve faktör V leiden insidansını genel popülasyona göre yüksek saptamışlardır (Atalay ve ark, 2002). Bizim çalışmamızda konjenital kalp hastalığı öyküsüne trombofilik mutasyonlar eşlik eden hastalarla sadece konjenital kalp hastalığı olan hastalar; rekürrens, ilk atak yaşı ve tromboz lokalizasyonu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak konjenital kalp hastalığı öyküsü olan hastalarımız sınırlı olduğundan daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Konjenital kalp hastalığı ile ilk atak yaşı ilişkisi değerlendirildiğinde Özbek ve ark yaptığı çalışmada konjenital kalp hastalarında tromboz 1 yaş üstünde sık saptanmıştır (Özbek ve ark, 2009). Yine Atalay ve ark yaptığı çalışmada 1 yaş üstü konjenital kalp hastalığı bulunan hastalarda tromboz sıklığı yüksek bulunmuştur (Atalay ve ark, 2002). Ancak Özbek çalışmasında merkezlerinde 1 yaş altı hastalarda doğumsal kalp hastalığı cerrahisi yapılmadığını bildirmektedir. Giglia ve ark yaptığı çalışmada ise medyan yaş 2,5 ay olarak saptanmış, 1 yaş altında konjenital kalp hastalığının tromboz ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Giglia et al, 2013). Bizim çalışmamızda konjenital kalp hastalığı ve tromboz insidansı değerlendirildiğinde asiyantik grupta %57, 1 siyantik grupta %50 oranında hastalar 1-10 yaş arasında saptandı; istatistiksel olarak diğer hastalarımızdan farklı değildi. 1 yaş altındaki tromboz insidansının yüksek olmamasını merkezimizde 1 yaş altı açık kalp cerrahisi yapılmaması ile açıklamaktayız.

Konjenital kalp hastalığı ve tromboz rekürrensi ile ilgili Giglia ve ark %22,6 multiple atak insidansı vermektedir (Giglia et al, 2013). Bizim çalışmamızda siyantik ve asiyantik grupta izlem süresince yeni atak saptanmadı.

5.2.2.2. Sepsis

Sepsis hem venöz, arteryel hem de serebral tromboz için bilinen bir risk faktörüdür (Samama, 2000; Chan ve deVeber, 2000; Smeeth et al, 2006; Quist-Paulsen, 2010; Donzé et al, 2014).

Tromboz etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda sıklığı %7,3-46 arasında saptanmaktadır; en sık görülen edinsel nedenler arasında genellikle ilk üç sırada yer almaktadır (Carter ve Gent, 1982; Andrew et al, 1994; Monagle et al, 2000; van Ommen et al, 2001; Özbek ve ark, 2004; Ören ve ark, 2004). Bizim çalışmamızda baş boyun enfeksiyonları ile beraber enfeksiyon en sık görülen akkiz nedendi (%29). Bunlardan %11,6 kadarı sepsisti.

Sepsis ve septik şoktaki DVT insidansını inceleyen bir çalışmada %37,2 oranında DVT saptanmıştır (Kaplan et al, 2015). Yine postoperatif sepsis ve tromboz lokalizasyonu ilişkisini inceleyen geniş bir kohort çalışmasında bütün sepsis hastaları incelendiğinde en yüksek oranda venöz tromboz gözlenmiş (%2,7); bu oran ağır sepsiste %6,1 olarak saptanmıştır (Donzé et al, 2014). Bizim çalışmamızda tromboz tanısı alan sepsis hastaları ve lokalizasyon ilişkisi incelendiğinde %63,6 ile en sık görülen tromboz venöz trombozdu. Yine sepsis tanısı alan hastaların %72,7 sinde periferik venlerde tromboz saptandı; istatistiksel olarak anlamlı ve literatür ile uyumluydu (p:0,001).

Sepsis hastalarında DİK ve yaş ilişkisinin çalışıldığı bir çalışmada olguların %40'ı 3,2 yaş üstünde %13 kadarı 3,2 yaş altında saptanmış, 3,2 yaş altındaki hastalarda DİK ile ilgili mortalite yüksek saptanmıştır. Bununla beraber tromboz etyolojisini inceleyen literatürdeki diğer çalışmalarda yaş dağılımı açısından bir fark gözlenmemiştir (Carter ve Gent, 1982; Andrew et al, 1994; Monagle et al, 2000; van Ommen et al, 2001; Özbek ve ark, 2004; Ören ve ark, 2004). Bizim çalışmamızda hastalar %54,5 oranında 1-10 yaş arasındaydı; çalışma grubumuz ile arasında istatistiksel bir farklılık yoktu.

Teorik olarak genetik olarak trombofilisi olan hastalarda sepsis esnasında daha yüksek oranda tromboz beklenmektedir. Bununla ilgili prospektif çalışma bulunmamakla beraber, olgu sunumları mevcuttur; *Bacteroides* sepsisi sonrası portal ve mezenterik tromboz gelişen bir hastada protein C ve antitrombin eksikliği saptanmıştır (Ni et al, 2002). Yine ülkemizde protrombin G20210A ve neonatal sepsis ile ilişkili multiple kardiyak tromboz gelişen bir olgu

sunumu bulunmaktadır (Cınar ve ark, 2005). Bizim çalışmamızda 4 hastada (%26,7) heterozigot Factor V leiden, 6 hastada (%15,4) MTHFR C677T, 2 hastada A1298C (%6,9) , 4 hastada PAI inh mutasyonu saptandı. Trombofilik mutasyonlara sepsis eşlik eden hastalarda ilk atak yaşı, rekürrens ve lokalizasyon açısından trombofilik mutasyonlar eşlik etmeyen hastalardan istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Ancak sepsis tanısı alan hasta sayımız kısıtlı olduğundan daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sepsis ile atak sıklığını ilişkisini inceleyen prospektif çalışmalar bulunmamasına karşın pediatrik hastalarda tromboz rekürrensini inceleyen çalışmalarda tüm enfeksiyonlar beraber değerlendirilmiştir. Pediatrik hastalarda tromboz komplikasyonlarını inceleyen bir çalışmada; rekürrens ve mortalite ile ilgili etyolojik faktörlerden, prognozda en etkili olan akkiz faktörün enfeksiyon olduğuna işaret edilmiştir (Gürgey ve Aslan, 2001). Monagle ve ark yaptığı çalışmada enfeksiyon saptanan hastalarda rekürrent tromboz oranı %0,1 oranındadır.(2000) Bizim çalışmamızda sepsis ile atak sıklığı ilişkisi incelendiğinde hastaların %18,2 sinde birden fazla atak saptandı; istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,035, OR:1,51). Ancak baş ve boyun enfeksiyonları ile beraber değerlendirildiğinde rekürrent tromboz oranı düşmektedir (%0,1). Yine rekürrent tromboz gözlenen hastalarda birden fazla sepsis atağı mevcuttu. Bu hastaların yoğun bakım yatışı ve birçok morbiditeyi beraber barındırmasının rekürrenste bir etken olabileceğini düşünmekteyiz.

5.2.2.3. Böbrek hastalığı

Tromboz etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda böbrek hastalığı sıklığı %1-9 arasında değişmektedir (Carter ve Gent, 1982; Andrew et al, 1994; Monagle et al, 2000; van Ommen et al, 2001; Özbek ve ark, 2004; Ören ve ark, 2004). Bizim çalışmamızda %9,5 oranında böbrek hastalığı saptandı; literatür ile benzerdi.

Kronik böbrek hastalığında hem kanamaya hem de tromboza yatkınlık bulunmaktadır (Lutz et al, 2014). Nefrotik sendromda ise özellikle tromboza yatkınlık mevcuttur (Gipson ve ark, 2009). Trombozun sıklıkla görüldüğü damarlar kronik böbrek hastalığında arteriyel alanda periferik arter, serebral arter ve myokard iken venöz alanda periferik venler ve kateter trombozu şeklindedir (Hughes et al, 2014). Çocukluk çağında nefrotik sendromda ise renal ven, mezenterik venler, DVT ve pulmoner emboli siktir (Bagga A, 2008; Gipson et al, 2009). Özbek ve ark çalışmasında kardiyak trombozlarda %3,5 oranında böbrek hastalığı saptamıştır, ancak istatistiki bir ilişki saptanmamıştır (2009). Nefrotik sendromda kardiyak tromboz gelişen vaka sunumları bulunsa da nefrotik sendromda kardiyak tromboz insidansının arttığını gösteren bir çalışma yoktur. Ancak nefrotik sendromda kardiyak trombozların asemptomatik olabileceğini ifade eden olgu sunumları bulunmaktadır (Mortazavi ve Samadi, 2006). Bizim çalışmamızda kardiyak trombozlarda %44,4 oranında nefrotik sendrom saptandı, istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,004). Bu sonucu asemptomatik vakaların saptanması ile açıklayamaktayız.

Nefrotik sendromda tromboz yaşı 1-16 yaş arasında (ortalama 6) hastalığın aktif olduğu dönemde saptanmaktadır (Çıtak ve ark, 2000). Bizim çalışmamızda hastaların %66,7 'si 1-10 yaş arasında olup popülasyonumuzdan istatistiksel olarak farklı değildi.

Tromboz rekürrensini değerlendiren çalışmalardan bir kısmında nefrotik sendromda rekürren tromboz saptanmamıştır (van Omenn ve ark, 2001; Ören ve ark, 2004). Andrew ve ark çalışmasında ise rekürren vakaların içinde nefrotik sendromların oranı %0,01'dir (1994). Bizim çalışmamızda nefrotik sendrom tanısı alan hastalarda rekürrent tromboza rastlanmadı, literatür ile uyumluydu.

Andrew ve ark nefrotik sendromda herediter risk faktörleriyle ilgili çalışmaların gerekliliğine işaret etmektedirler (1994). Ancak Fabri ve ark yaptığı çalışmada MTHFR C677T, protrombin G20210A ve Faktör V G1691A ile nefrotik sendromdaki tromboz arasında korelasyon gösterememişlerdir (1998). Şahin ve ark yaptığı çalışmada ise 51 yeni tanı nefrotik sendrom hastasını tromboembolik komplikasyonlar açısından izlemiş ve tromboemboli gelişen 6 hastanın tamamında trombofilik mutasyonlar saptamıştır (2013). Bizim çalışmamızda tromboz gelişen nefrotik sendromlu hastalardan trombofilik mutasyonları taşıyan hastalar, trombofilik mutasyonları taşımayan hastalarla karşılaştırıldığında atak sıklığı, ilk atak yaşı yada tromboz lokalizasyonu açısından farklılık göstermemekteydi. Ancak çalışma grubumuzdaki nefrotik sendrom tanılı hastalar sınırlı olduğundan daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2.2.4. Romatizmal hastalıklar

Tromboz etyolojisini inceleyen çalışmalarda romatizmal hastalıkların sıklığı %1,5-4,4 arasında değişmektedir (Andrew et al, 1994; Monagle et al, 2000; Özbek ve ark, 2004; Ören ve ark, 2004). Bizim çalışmamızda bu oran %12 olup literatürden yüksekti. Bu çalışmalarda tromboz etyolojisinde SLE'den bahsedilmektedir; ancak Behçet hastalığı değerlendirilen hastalar arasında görülmemektedir. Bizim çalışmamızda Behçet hastalarının sıklığının yüksek olması ile (%6,3) bu orandaki yüksekliği açıklamaktayız.

Behçet hastalığında sıklıkla venöz tromboz gözlenmekte ve en büyük oranda alt extremitelerde derin venlerinde tromboz gözlenmektedir (Seyahi ve ark, 2003; Sarica-Kucukoglu ve ark, 2006). Ancak Krupa ve ark pediatrik Behçet hastaları ile yaptıkları çalışmada en yüksek oranda

serebral venöz tromboz saptamıştır (2011). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak Behçet tanılı hastalarda en yüksek oranında periferik venlerde tromboz gözlemlendi. (%50) Ancak istatistiksel olarak çalışma popülasyonumuzdan farklı değildi.

Behçet hastalığı ile ilk atak yaşı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunmamakla beraber hastalığın başladığı ilk birkaç yılda tromboz riskinin en yüksek olduğu belirtilmektedir (Seyahi ve ark, 2003). Bizim çalışmamızda hastaların tamamı 1-10 yaş arasında ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,003). Bu bulguyu Behçet Hastalığı'nın prevalansının çocukluk çağında çoğunlukla belirtilen yaş grubunda (ortalama 11,5) görülmesi ile açıklamaktayız (Ozen ve Eroglu, 2013)

Behçet hastalığında tromboz rekürrensi %19-46 arasında değişmektedir (Krupa et al, 2011 Kahraman ve ark, 2003). Bizim çalışmamızda %16,7 oranında Behçet hastalarında rekürrent tromboz gözlemlendi, literatüre yakındı. Ancak çalışma grubumuzda Behçet hastalarında tromboz rekürrensi istatistiksel olarak artmamıştı.

5.2.2.5. Hiperlipidemi

Hiperlipidemi ile ateroskleroz ilişkisi iyi bilinmekle beraber venöz trombozla ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır (Kawasaki et al, 1995; NHLBI, 2012). Quist Paulsen ve ark arteriyel risk faktörlerinin venöz tromboza etkisini inceledikleri çalışmaları yüksek LDL seviyelerinin venöz tromboza etkisi olmadığına işaret etmektedir (2010). Bununla birlikte Kawasaki ve ark yüksek trigliserit ve total kolesterol düzeylerinin venöz trombozla ilişkili olduğunu bildirmektedirler. Bizim çalışmamızda hastalarımızın %27,4'ünde HDL düşük, %10'unda LDL yüksek, %56'sında trigliserit yüksek, %13,5'unda total kolesterolü yüksek saptandı. Savar ve ark'nın sağlıklı türk çocuklarında lipid profili ile ilgili yaptıkları çalışmaları ile karşılaştırıldığında (total kolesterol %2,7 200 mg/dl üzerinde, HDL %10,8 35 mg/dl altında, trigliserit %20 100 mg/dl üzerinde, LDL %4,2 130 mg/dl üzerinde) hastalarımızda dislipidemi saptanan vakaların yüzdesi yüksekti (Savar ve ark, 2008).

Retrospektif çalışmalar çocukluk çağında inme ile hiperlipidemi arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır (Schoning et al, 1994; deVeber et al, 1998; Hagstrom et al; 1998; Bonduel et al, 1999; Nowak-Gottl et al, 1999; Heller et al, 1999; Kirkham et al, 2000). Glueck ve ark, küçük bir kohort grubunda düşük HDL ve yüksek trigliserid düzeylerinin açıklanamayan inme ile ilişkisini saptasa da aynı anormal değerler migren ile ilişkili de bulunmuştur (Glueck et al, 1982; Glueck et al, 1986). Ancak statinlerin venöz tromboemboliye karşı koruyucu etkilerinin olması venöz tromboz etyolojisinde hiperlipideminin rol oynaması ihtimalini kuvvetlendirmektedir (Ray, 2003; Glynn et al, 2009). Bizim çalışmamızda hiperlipidemi ile tromboz lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildi.

Hiperlipidemi ile tromboz yaşını inceleyen pediatrik çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda hiperlipidemi saptanan hastalar büyük oranda 1-10 yaş arasında olup popülasyonumuzdan istatistiksel olarak farklı değildi (HDL düşük hastaların %53,8'i , LDL yüksek hastaların %80'i , trigliserit yüksek hastaların %61,3'ü , total kolesterol yüksek hastaların %69,3'ü 1-10 yaş arasında).

Hiperlipidemi ile tromboz rekürrensini inceleyen pediatrik çalışma bulunmamasına karşın Linnemann ve ark çalışmasında hiperlipideminin tromboz rekürrensine etkisi bulunamamıştır (Linnemann, 2008). Bizim çalışmamızda hiperlipidemi saptanan hastalarda tromboz rekürrensi artmamıştı.

5.2.2.6. Kanser

Tromboz etyolojisini inceleyen pediatrik çalışmalarda kanser %4-25 arasında saptanmaktadır. (Andrew et al, 1994; Monagle et al, 2000; van Ommen, 2001; Ören ve ark, 2004) Bizim çalışmamızda tromboz hastalarımızda %7,4 kanser saptandı, literatür ile uyumluydu.

Sarkomlarda ve lenfomada sıklıkla venöz tromboz gözlenirken ALL hastalarında sıklıkla santral sinir sisteminde tromboz saptanmaktadır (Athale et al, 2008; O'Brien et al, 2011; Lipay

et al, 2011; Halton et al, 2012; Piovesan et al, 2014). Bizim çalışmamızda kanser ile tromboz lokalizyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Kanser hastalarında trombozun yaşla ilişkisini inceleyen çalışmalarda kemoterapi alan hastalarda en yüksek tromboz oranının 10-17 yaş arasında olduğu saptanmıştır (Lipay et al, 2011). Benzer bir çalışmada venöz tromboemboli riskinin en yüksek 15-24 yaş arasında olduğu gösterilmiştir (Caruso et al, 2006; Athale et al, 2008). Bizim çalışmamızda tromboz saptanan kanser hastaları %71,4 oranında 1-10 yaş arasında olmakla beraber istatistiksel olarak hasta popülasyonumuzdan farklı değildi. Bu farkı hasta sayımızın düşük olması ile açıklamaktayız.

Kanser hastalarında rekürrent tromboz oranı %4-19 arasında değişmektedir (Nowak-Gottl et al, 2009; Piovesan et al, 2014). Bizim çalışmamızda kanser hastalarında rekürrent tromboz saptanmadı.

5.2.2.6. Antifosfolipid antikor sendromu

Tromboz etyolojisine yönelik çalışmalarda antifosfolipid antikor pozitifliği %3,3-12,5 arasında bildirilmektedir (Ören, 2004; Özbek ve ark, 2009). Bizim çalışmamızda antifosfolipid antikor pozitifliği %19,7 saptandı; yüksekti. Bu yüksekliği çalışmamıza alınan Behçet hastalarının tamamında antifosfolipid antikorların pozitif olması ile bu farkı açıklamaktayız.

Munther ve ark çalışmasında antifosfolipid antikor sendromunda ilk tromboz atağı %54 oranında venöz, %46 oranında arteryel saptanmıştır; venöz trombozlar içinde en sık DVT, arteryel trombozlar içinde ise inme sıklıkla görülmüştür (Munther et al, 1995). Berkun ve ark çalışmasında ise %42,9 oranında venöz 39,3 arteryel tromboz saptanmıştır; en sık klinik

trombozun derin ven trombozu olduğu ifade edilmektedir (Berkun ve ark, 2006). Bizim alışmamızda %47,3 periferik damarlarda tromboz saptandı, istatistiksel olarak anlamlı ve literatür ile uyumluydu (p:0,035).

Antifosfolipid antikor sendromu yaş ilişkisi incelendiğinde geniş kapsamlı kohort çalışmalarında sadece %2,8 kadarının 15 yaş altında olduğu görülmektedir (Cervera et al, 2002). Çocukluk ağında yapılan çalışmalarda ise hastalar 8 ay-17 yaş arasında değişmektedir (ortalama 10,2- 13,5) (Ravelli ve Martini, 1997; Berkun ve ark, 2006). Bizim alışmamızda hastalar %52,6 oranında 1-10 yaş arasındaydı, istatistiksel olarak popülasyonumuzdan farklı değildi.

Antifosfolipid antikor sendromunda tromboz rekürrensi Berkun ve ark çalışmasında %29,2 kadardır (Berkun ve ark, 2006). Ancak erişkin çalışmalarında bu oran % 70'e kadar artabilmektedir. Bizim alışmamızda %5,2 oranında rekürrent tromboz saptandı, istatistiksel olarak popülasyonumuzdan farklı değildi.

5.2.2.7. Merkezi sinir sistemi trombozları için risk faktörleri

Antifosfolipid antikor sendromunda tromboz rekürrensi Berkun ve ark çalışmasında %29,2 kadardır (Berkun ve ark, 2006). Ancak erişkin çalışmalarında bu oran % 70'e kadar artabilmektedir. Bizim alışmamızda %5,2 oranında rekürrent tromboz saptandı, istatistiksel olarak popülasyonumuzdan farklı değildi.

5.2.2.8 Diğer akkiz risk faktörleri

Tromboz etyolojisine yönelik çalışmalardan Van omen ve ark %2,9 oranında, Ören ve ark ise %5,1 oranında (4,4 talasemi, 0,7 orak hücreli anemi) anemi saptanmışlardır. (van Ommen et al, 2001; Ören ve ark, 2004) Özbek ve ark, Monagle ve ark çalışmasında ise anemiden bahsedilmemektedir. (Monagle ve ark, 2000; Özbek ve ark, 2009) Bizim çalışmamızda anemi %3,2 oranında saptandı, literatür ile uyumluydu. (2 demir eksikliği, 1 otoimmün hemolitik anemi)

Tromboz ile ilgili suçlanan ilaçlardan OKS kullanan hastamız bulunmamaktaydı. L asparajinaz kullanan hastalar van Omen ve ark %2 oranında saptanmıştı, Ören ve ark, Andrew ve ark, Özbek ve ark yaptığı çalışmalarda mevcut değildi (Andrew ve ark, 1997; van Ommen ve ark, 2001; Ören, 2004; Özbek ve ark, 2009). Bizim çalışmamızda L asparajinaz öyküsü %2 oranında mevcuttu, van Omen ve ark ile benzerdi.

Eritropoietin alfa'nın tromboz riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (Muirhead ve ark, 1992; Besarab ve ark, 1998). Ancak De Marchi ve ark eritropoietin kullanımının protrombotik etkileri üzerine yaptığı çalışmada; 3 yıllık izlem süresince eritropoietin kullanımının AV fistül stenozu riskini artırmadığı saptanmıştır (1996). Hastalarımızın %3,1'inde eritropoietin alfa kullanım öyküsü vardı. Bu hastaların tamamında kardiyak tromboz mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,000). Ancak bu hastaların tamamı aynı zamanda KBY hastasıydı ve kardiyak trombozlar bu popülasyonda yüksek saptanmıştı.

5.2.2.9 Tedavi ve Prognoz

Tromboz tedavisi antiagregan, antikoagülan ve trombolitik tedavilerden oluşmaktadır. Merkezimizde trombolitik amaçlı tPA uygulanan hastaların tamamında pulmoner emboli mevcut olup %4,2 kadardı. Bu oran %5 oranında tPA uygulanan Türk Pediatrik Hematoloji

Derneği'nin verileri ile benzerdi (Ören ve ark, 2004). Bu hastalarda ciddi kanama yada trombozla ilişkili mortalite gözlenmedi.

Periferik arter trombozlarında %1 oranında kalıcı sakatlıkla sonuçlanan ekstremitte nekrozu gözlemlendi. Rekürrent tromboz oranı %3,1 olup literatür ile uyumlu (%2,5-9) olduğu saptandı. (van Ommen ve ark, 2001; Ören ve ark, 2004; Özbek ve ark, 2009). Rekürrent tromboz saptanan 3 hastanın birinde oral antikoagölan, diğerinde hem oral antikoagölan hem aspirin kullanım öyküsü, bir hastada ise sadece antikoagölan kullanımı mevcuttu. Bu hastalardan 2 sinde birçok sepsis atağı ve yoğun bakım yatışı mevcuttu. Bir hastanın genetik tetkiklere ulaşılamadı, akkiz risk faktörü olarak Behçet saptandı. Bir hastada heterozigot Factor V leiden, heterozigot PAI inh mutasyonuna homozigot MTHFR A1298C eşlik etmekteydi. Diğer hastada KRY, birden fazla sepsis atağı, kateterizasyon mevcuttu, herediter risk faktörü olarak sadece heterozigot MTHFR C677T mevcuttu. Rekürrent tromboz saptanan hastaların hiçbirinde aile öyküsü yoktu.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1.Hastanemize 2005-2015 yılları arasında yatan 0-18 yaş arası hastalardan 128 hastada tromboz saptandı; herhangi bir nedenle hastaneye başvuranlar arasında tromboz sıklığı 17 /10000 olarak bulundu. Arteriyel tromboz sıklığı 2,5 /10000, venöz tromboz sıklığı 6,2 /10000, serebral tromboz sıklığı 6,5 /10000, kardiyak tromboz sıklığı 1,7 /10000 olarak bulundu. 1 yaş altında tromboz sıklığımız 10 /10000, 1-9 yaş arasında 16/10000 10-18 yaş arasında ise 25/10000 'ydi.

2.Hastalarımızın %67'sinde birden fazla risk faktörü mevcuttu. Herediter yada akkiz herhangi bir risk faktörü saptanamayan hastalarımızın oranı %1'di.

3.Faktör V G1691A, Protrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, PAI-1 mutasyonları 73 hastada çalışılmıştı. Hastalarımızın %37,9'unda birden fazla trombofilik mutasyon mevcuttu. %18,9 oranında 1 mutasyon, %26,3 hastada 2 mutasyon, %9,5 oranında 3 mutasyon, %1,1'inde 4 trombofilik mutasyon saptandı. Hastalarımızın %3,2'sinde herhangi bir trombofilik mutasyona rastlanmadı. En sık rastalanan trombofilik mutasyon MTHFR C677T'ydi (%45,2), ancak heterozigot bireylerin oranı genel popülasyondaki prevalansına yakındı.

4. Trombofilik mutasyonlar dışında en sık görülen herediter risk faktörü FVIII yüksekliği idi (%20). FXI yüksekliği olan hastalarda serebral arter trombozları daha sıklı. (p:0,035) Hiperhomosisteinemi olanlarda rekürrens oranı artmıştı (p:0,035, OR:1,5).

5.Hastalarımızda en sık saptanan akkiz risk faktörü enfeksiyondu (%29). Antifosfolipid antikor yüksek saptanan hastalarda venöz tromboz daha sıkı (p:0,007). Renal hastalık ve nefrotik sendroma sahip hastalarda kardiyak trombozlar anlamlı olarak yüksekti (p:0,000). Santral katetere sahip hastalarda venöz trombozlar daha yüksekti (p:0,000). Behçet hastalarında ilk atak yaşı 11-18 yaş arasında olma eğilimindeydi (p:0,003). Sepsis tanılı hastalarda rekürrens oranı artmıştı (p:0,035).

6.Santral sinir sistemi trombozlarında en sık görülen risk faktörü baş boyun enfeksiyonlarıydı; %47. SSS trombozlarında rekürrens oranı %10'du.

7.Hastalarımız %86 oranında akut dönemde başvurup enoxaparine tedavisi almıştı. Hastalarımızın %18,9'u oral antikoagülan tedavisi aldı. %4,2 tPA tedavisi uygulanan hastalarımız %4,2'ydi. Aspirin tedavisi %20 oranında uygulandı. Trombozla ilgili mortalitemiz %0'dı. Tromboza bağlı ekstremitte kaybı %1 kadardı.

KAYNAKLAR

1. Adatia, Barrow SE, Stratton P, Ritter JM, Haworth SG. Abnormalities in the biosynthesis of thromboxane A2 and prostacyclin in children with cyanotic congenital heart disease. *Br Heart J* 1993; 69: 179–182
2. Akar N, Akar E, Dalgın G, Sözüöz A, Omürlü K, Cin S. Frequency of factor V 1691(GA) mutation in Turkish population. *Thromb Haemost* 1997; 78:1527-8.
3. 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.
4. Akar N, Akar E, Akçay R, Avcu F, Yalçın 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
5. Akar N. Molecular approach to turkish pediatric stroke patients. *Turk J Haematol* 2002;19:245-253
6. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, Cairney B, DeSai D. Venous thromboembolic complications (VTE) in Children: First analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83:1251-1257.
7. Ar C.M. ve THD Hemofili Bilimsel Alt komitesi Çalışma Grubu. Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Bölüm VII. Faktör XII eksikliği. 2013:61-66
8. Ataga KI. Hypercoagulability and thrombotic complications in hemolytic anemias. *Haematologica*. 2009;94:1481-4
9. Atalay S, Akar N, Tutar HE, Yılmaz E. Factor V 1691 G-A mutation in children with intracardiac thrombosis: a prospective study. *Acta Paediatr* 2002; 91: 168-171.

10. Athale U, Siciliano S, Thabane L, Pai N, Cox S, Lathia A, Khan A, Armstrong A, Chan AK. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 792-797.
11. Balkan C. Çocukluk çağında tromboz ve tedavisi. XXXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi Konuşmaları Kitapçığı 2013;81-85
12. Balta G, Altay C, Gurgey A. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am J Hematol.* 2002;71:89-93.
13. Bargahi N, Farajzadeh M, Poursadegh-Zonouzi A, Farajzadeh D. Prevalence of thrombophilic gene polymorphisms in an azari population of iran. *Hematol Rep.* 2014;6:5321.
14. 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;1583-1596
15. Baumann Kreuziger L, Onwuemene O, Kolesar E, Crowther M, Lim W Systematic review of anticoagulant treatment of catheter-related thrombosis. *Thromb Res.* 2015;15:3848-49
16. 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.
17. Berkun Y, Padeh S, Barash J, Uziel Y, Harel L, Mukamel M, Revel-Vilk S, Kenet G. Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. *Arthritis Rheum.* 2006;55:850-5.
18. Besarab A, Bolton W.K, Browne J.K et al The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and eritropoietin. *N Engl J Med* 1998;339:584-590
19. Beyan C. Trombofili. *HematoLog* 2014;4:4389-400
20. Bolton-Maggs PH. Factor XI deficiency--resolving the enigma? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009: 97-105.
21. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, et al: Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Arch Neurol* 1999; 56:967-971

22. 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;1835-1864.
23. 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;805-819.
24. Caruso V, . Lacoviello L, Castelnuovo AD, Storti S, Mariani G, Gaetano G and Donati MD. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006; 108: 2216-2222.
25. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT and the Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019–27
26. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus*. 2011;20:165-73
27. Chan AK, deVeber G. Prothrombotic disorders and ischemic stroke in children. *Semin Pediatr Neurol*. 2000;7:301-8.
28. Chan A.K, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;439-43
29. Chandler WL, Rodgers GM, Sprouse JT, Thompson AR. Elevated hemostatic factor levels as potential risk factors for thrombosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:1405-14.
30. Cinar A, Dilber E, Karagoz T, Bahadir N, Gucer S, Tekinalp G, Gurgey A. Association of prothrombin gene mutation with sepsis in a preterm with multiple intracardiac thrombi. *Echocardiography*. 2005;22:340-4.
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. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KW, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ*. 2010; 14:340:2541
33. Daif A, Awada A, al-Rajeh S, Abduljabbar M, al Tahan AR, Obeid T, Malibary T. Cerebral venous thrombosis in adults. A study of 40 cases from Saudi Arabia. *Stroke* 1995;26:1193-1195
34. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood*. 1997;90:1-11
35. De Marchi S, Falleti E, Giacomello R, Stel G, Cecchin E, Sepiacci G, Bortolotti N, Zanello F, Gonano F, Bartoli E. Risk factors for vascular disease and arteriovenous fistula dysfunction in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:1169-77.
36. Deloughery TG, Evans A, Sadeghi A, McWilliams J, Henner WD, Taylor LM, Press RD. Common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Correlation with homocysteine metabolism and late-onset vascular disease. *Circulation*. 1996;94: 3074–3078
37. Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J, Henderson P, Blachman MA. Thrombosis in antithrombin- III- deficient persons. Report of a large kindred and literature review. *Ann Intern Med* 1992;116:754-761
38. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*. 2005;3:292-9
39. deVeber G, Monagle P, Chan A, MacGregor D, Curtis R, Lee S, Vegh P, Adams M, Marzinotto V, Leaker M, Massicotte MP, Lillicrap D, Andrew M. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998; 55:1539-1543
40. Dlamini N, Billingham L, Kirkham FJ. Cerebral venous sinus (sinovenous) thrombosis in children. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21:511-27.
41. Donzé JD, Ridker PM, Finlayson SR, Bates DW Impact of sepsis on risk of postoperative arterial and venous thromboses: large prospective cohort study, *BMJ* 2014;349:5334
42. 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: 97-104
43. Ekici F, Çakar N. A large intracardiac thrombus in a child with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Cardiol Young*. 2013;23:440-2
44. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Amedei A, Niccolai E, D'Elisio MM, Della Bella C, Grassi A, Becatti M, Fiorillo C, Emmi L, Vaglio A, Prisco D. Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment. *Thromb J*. 2015;13:15.
45. Fabri D, Belangero VM, Annichino-Bizzacchi JM, Arruda VR. Inherited risk factors for thrombophilia in children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr*. 1998;157:939-42.
46. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Iron and thrombosis. *Ann Hematol* 2008;87:167-73
47. Frederiksen J, Juul K, Grande P, Jensen GB, Schroeder TV, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case-control studies from the Copenhagen city heart study. *Blood*. 2004;104:3046–3051
48. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*. 2010;375:657-63.
49. Gaman AM, Gaman GD. Deficiency of antithrombin III (ATIII)- case report and review of the literature. *Curr Health Sci J* 2014;40:141-3
50. Ghosh K, Shetty S, Madkaikar M, Pawar A, Nair S, Khare A, Pathare A, Jijina F, Mohanty D. Venous thromboembolism in young patients from western India: a study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001;7:158–165
51. Giglia TM, Bulas DI, Sell JE, Chamberlain RS, Quivers ES. Thrombotic complications in a pediatric cardiovascular surgery population: a nine-year experience. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:465
52. Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, Barst RJ, Bauman M, Erickson CC, Feltes TF, Foster E, Hinoki K, Ichord RN, Kreutzer J, McCrindle BW, Newburger JW, Tabbutt S, Todd JL, Webb CL; Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:2622-703

53. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin JJ, Trachtman H, Greenbaum LA.. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics*. 2009;124:747-57
54. Glueck CJ, Daniels SR, Bates S, Benton C, Tracy T, Third JL. Pediatric victims of unexplained stroke and their families: Familial lipid and lipoprotein abnormalities. *Pediatrics* 1982;69:308-316
55. Glueck CJ, Bates SR: Migraine in children: Association with primary and familial dyslipoproteinemias. *Pediatrics* 1986;77: 316-321
56. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Ridker PM. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;360:1851–61.
57. Godat LN, Kobayashi L, Chang DC, Coimbra R. Can we ever stop worrying about venous thromboembolism after trauma? . *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78:475-80
58. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb Haemost*. 2009;102:360–370
59. Goldenberg NA, Manco-Jhonson MJ. Protein C deficiency. *Haemophilia*. 2008;14:1214-21
60. Gülec S, Aras O, Akar E, Tutar E, Omürlü K, Avcı F, Dinçer I, Akar N, Oral D. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of premature myocardial infarction. *Clin Cardiol*, 2001; 24: 281-4
61. 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.
62. 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. *Pediatr* 1998;133:777-781
63. Halton J, Nagel K, Brandão LR, Silva M, Gibson P, Chan A, Blyth K, Hicks K, Parmar N, Paddock L, Willing S, Thabane L, Athale U. Do children with central venous line (CVL) dysfunction have increased risk of symptomatic thromboembolism

- compared to those without CVL-dysfunction, while on cancer therapy? *BMC Cancer* 2012; 12: 314
64. Heikal NM, Murphy KK, Crist RA, Wilson AR, Rodgers GM, Smock KJ. Elevated factor IX activity is associated with an increased odds ratio for both arterial and venous thrombotic events. *Am J Clin Pathol.* 2013;140:680-5
65. Heller C, Becket S, Scharrer I, Kreuz W. Prothrombotic risk factors in childhood stroke and venous thrombosis. *Eur J Pediatr* 1999; 158:117-121
66. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, Svensson PJ, Veenstra DL, Crowther M, Guyatt GH. American College of Chest Physicians. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:152-84
67. Hughes S, Szeki I, Nash MJ, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease patients-the practical aspects. *Clin Kidney J.* 2014;7:442-9
68. Indian Pediatric Nephrology Group, Indian Academy of Pediatrics, Bagga A, Ali U, Banerjee S, Kanitkar M, Phadke KD, Senguttuvan P, Sethi S, Shah M. Management of steroid sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines. *Indian Pediatr.* 2008;45:203-14
69. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation.* 1996;93:7-9
70. Jang MJ, Jeon YJ, Choi WI, Kim SY, Chong SY, Oh D, Kim NK. The 677C > T mutation of the MTHFR gene increases the risk of venous thromboembolism in Koreans and a meta-analysis from Asian population. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013;19:309-314.
71. Jansson J.H, Johansson B, Boman K and Nilsson T.K. Hypo-fibrinolysis in patients with hypertension and elevated cholesterol. *J Intern Med* 1991; 229:309-16
72. Jiang B, Ryan KA, Hamedani A, Cheng Y, Sparks MJ. Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: the genetics of early-onset stroke and meta-analyses. *Stroke* 2014;45:961-7

73. Johannesdottir SA, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Autoimmune skin and connective tissue diseases and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:815-21
74. 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
75. Kahraman O, Celebi-Onder S, Kamali S. Long-term course of deep venous thrombosis in Patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2003;48:385
76. Keijzer MB, den Heijer M, Blom HJ, Bos GM, Willems HP, Gerrits WB, Rosendaal FR. Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2002;88:723-8.
77. Kamphusien PW, Lee AY. Catheter-related thrombosis: lifeline or a pain in the neck? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:638-44
78. Kang S, Wu Y, Liu L, Zhao X, Zhang D. Association of the A1298C polymorphism in MTHFR gene with ischemic stroke. *J Clin Neurosci.* 2014:198-202.
79. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, Men S, Pendleton RC, Kraiss LW, Weyrich AS, Grissom CK, Zimmerman GA, Rondina MT. VTE Incidence and Risk Factors in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest.* 2015;148:1224-30
80. Kareon C, Akl EA, Camerota AJ. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:414-494.
81. Kawasaki T, Kambayashi J, Sakon M. .Hyperlipidemia: a novel etiologic factor in deep vein thrombosis. *Thromb Res.* 1995;79:147-51
82. Key N.S. Bench to bedside: new developments in our understanding of the pathophysiology of thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:342-45
83. Key NS. Epidemiologic and clinical data linking factors XI and XII to thrombosis. . *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;1:66-70
84. Khan JA, Masood T, Shamsi F. Nephrotic syndrome: a rare cause of acute coronary syndrome in a child. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2012;22:123-5
85. Khor B, Van Cott E.M. Laboratory tests for antithrombin deficiency. *Am J Hematol.* 2010 ;85:947-50

86. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J*, 2003;146:948-57
87. Kinoshita Y, Taniura S, Shishido H, Nojima T, Kamitani H. Cerebral venous sinus thrombosis associated with iron deficiency: two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006;46:589-593
88. Kirkham FJ, Prengler M, Hewes DK. Risk factors for arterial ischemic stroke in children [In Process Citation]. *J Child Neurol* 2000;15:299-307
89. Kluijtmans LA, Kastelein JJ, Linde-mans J, Boers GH, Heil SG, Brusckhe AV. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation*. 1997;96:2573–2577
90. Korkmaz M. Çocuk yoğun bakım ünitesinde santral venöz kateter ile izlenen hastalarda tromboz sıklığı ve predispozan faktörlerin belirlenmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun, Uzmanlık Tezi, 2015; 33-35.
91. Kraaijenhagen R. A., In 't Anker P. S., Koopman M. M. W., Reitsma P. H., Prins M. H., Van Den Ende A., Büller H. R. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2000;83:5–9
92. Krupa B, Cimaz R, Ozen S, Fischbach M, Cochat P, Koné-Paut I. Pediatric Behcet's disease and thromboses. *J Rheumatol*. 2011;38:387-90
93. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Eng J Med*. 2011;364:861-869
94. Kucukarabaci B, Gunes HV, Ozdemir G, Cosan D, Ozbabalik D, Dikmen M, Degirmenci I. Investigation of association between plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) gene 4G/5G polymorphism frequency and plasma PAI-1 enzyme activity in patients with acute stroke. *Genet Test*. 2008;12:443-51
95. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med*. 2011 Jan;13(1):1-16
96. Kujovich JL. Prothrombin-Related Thrombophilia. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA);.2006;1-108
97. Lee AY, Levine MN, Butler G. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:1404-8.

98. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Sepsis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:559-66
99. 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.
100. Lindhoff-Last E, Luxembourg B. Evidence-based indications for thrombophilia screening. *Vasa*. 2008;37:19-30
101. Lipay NV, Zmitrovich AI, Aleinikova OV. Epidemiology of venous thromboembolism in children with malignant diseases: a single-center study of the Belarusian Center for Pediatric Oncology and Hematology. *Thromb Res* 2011; 128: 130-134
102. Lutz J, Menke J, Sollinger D. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:29–40
103. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BMJ*. 2014;349:4387
104. Mahajerin A, Obasaju P, Eckert G, Vik TA, Mehta R, Heiny M. Thrombophilia testing in children: a 7 year experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:523-7
105. Mahmoodi BK, Brouwer JL, Veeger NJ, van der Meer J. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age: results from a large family cohort study. *Circulation* 2008;118:1659-67
106. Manco-Johnson MJ, Grabowski EB, Hellgreen M. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost* 2002; 88: 155-6.
107. Mandala E, Lafaras C, Tsioni C, Speletas M, Papageorgiou A, Kleta D, Dardavessis T, Ilonidis G. Prevalence of thrombophilic mutations in patients with unprovoked thromboembolic disease. A comparative analysis regarding arterial and venous disease. *Hippokratia*. 2012;16:250-5

108. Manlhiot C, Menjak IB, Brandao LR, Gruenwald CE, Schwartz SM. Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. *Circulation*. 2011;124:1511–1519
109. Marchiori A, Mosenza L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica*. 2007;92:1107-14
110. Marcucci R, Liotta AA, Cellai AP, Rogolino A, Gori AM, Giusti B, Poli D, Fedi S, Abbate R, Prisco D. Increased plasma levels of lipoprotein(a) and the risk of idiopathic and recurrent venous thromboembolism. *Am J Med*. 2003;115:601-5
111. Middeldorp S, Levi M. Thrombophilia: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33:563-72.
112. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol*. 2008;143:321-35.
113. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*. 2004;53:542-8
114. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306.
115. 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
116. Morís G. Inflammatory bowel disease: an increased risk factor for neurologic complications. *World J Gastroenterol*. 2014;20:1228-37
117. Mortazavi F, Samadi M. Asymptomatic intracardiac thrombus in a child with nephrotic syndrome. *Arch Iran Med*. 2006;9:426-8
118. Muirhead N, Laupacis A, Wong C. Erythropoietin for anemia in haemodialysis patients: results of a maintenance study (the Canadian Erythropoietin Study Group). *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:811-816

119. Munther A, Khamashta, M.D, Maria Jose Cuadrado, M.D, Fedza Mujic, M.D, Nick A. Taub, M.Sc, Beverley J. Hunt, M.D, and Graham R.V. Hughes, M.D. The Management of Thrombosis in the Antiphospholipid-Antibody Syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:993-997
120. Nagumo K, Fukushima T, Takahashi H, Sakakibara Y, Kojima S, Akikusa B. Thyroid crisis and protein C deficiency in a case of superior sagittal sinus thrombosis. *Brain Nerve*, 2007;59:271-6
121. National Heart, Lung, and Blood Institute. Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. NHLBI Oct 2012
122. Ni YH, Wang NC, Peng MY, Chou YY, Chang FY. *Bacteroides fragilis* bacteremia associated with portal vein and superior mesentery vein thrombosis secondary to antithrombin III and protein C deficiency: a case report. *J Microbiol Immunol Infect.* 2002;35:255-8
123. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology.* 2010;139:779-87
124. Nowak-Gottl U, Strater R, Heinecke A. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1994;11: 3678-3682
125. 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: 608–12
126. 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;
127. Nowak-Göttl U, Kosch A, Schlegel N. Neonatal thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:227-34
128. Nowak-Göttl U, Kenet G, Mitchell LG. Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 103-114

129. O'Brien SH, et al. Venous thromboembolism and adolescent and young adult oncology inpatients in US children's hospitals, 2001 to 2008. *J Pediatr* 2011; 159: 133-137
130. Ogasawara MS, Inuma Y, Aoki K, Katano K, Ozaki Y, Suzumori K. Low-dose aspirin is effective for treatment of recurrent miscarriage in patients with decreased coagulation factor XII. *Fertil Steril*. 2001;76:203-4
131. Olgun N, Uysal KM, Irken G, Unal N, Undar B. Platelet activation in congenital heart diseases. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 566-569
132. 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
133. Ören H. Çocukluk çağında tromboz . *Hematolog* 2014;4:496-518
134. Ozbek N, Alioglu B, Avci Z, Malbora B, Onay O . Incidence of and risk factors for childhood thrombosis: a single-center experience in Ankara, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009;26:11-29
135. Ozen S, Eroglu FK. Pediatric-onset Behçet disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25:636-42
136. Parasuraman S, Goldhaber Z. Venöz thromboembolism in children. *Circulation* 2006;113:12-16
137. Parker RI. Thrombosis in the pediatric population. *Crit Care Med* 2010;38:71-75
138. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia*. 2008;14:1229-9
139. Pedersen OD, Munkvad S, Gram J, Kluft C, Jespersen J. Depression of factor XII-dependent fibrinolytic activity in survivors of acute myocardial infarction at risk of reinfarction. *Eur Heart J*. 1993;14:785-9
140. Piovesan D, Attard C, Monagle P, Igniatovic V. Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost* 2014;111:1015-21
141. Pirtskhelani N, Kochiashvili N, Makhaldiani L, Pargalava N, Gaprindashvili E, Kartvelishvili K. Impact of inherited thrombophilia on the risk of recurrent venous thromboembolism onset in Georgian population. *Georgian Med News*. 2014;227:93-7

142. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-3703
143. Price V, Massicotte MP. Arterial thromboembolism in the pediatric population. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 557-565.
144. Quist-Paulsen P, Naess IA, Cannegieter SC, Romundstad PR, Christiansen SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2). *Haematologica*. 2010; 95:119-25
145. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009;124:1001- 1008.
146. Ray JG, Shmorgun D, Chan WS. Common C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32:51–58
147. Ray J. Dyslipidemia, statins and venous thromboembolism: a potential risk factor and a potential treatment. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9:378–84
148. Rizzi M, Barnes C. A diagnostic approach to a child with thrombosis. In: Blanchette VS, Breakey VR, Revel-Vilk S (eds): *SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis*. Basel, Karger, 2013, 124-140
149. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504-1058
150. Saffroy R, Lemoine A, Haas P, Tindiliere F, Marion S. Rapid automated simultaneous screening of (G1691A) Factor V, (G20210A) prothrombin and (C677T) methylenetetrahydrofolate reductase variants by multiplex PCR using fluorescence scanning technology. *Genet Test*. 2002;6:233-6.
151. Sahin M, Ozkurt S, Degirmenci NA, Musmul A, Temiz G, Soydan M. Assessment of genetic risk factors for thromboembolic complications in adults with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 2013;79:454-62
152. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000; 160:3415-20.

153. Sarecka-Hujar B, Kopyta I, Pienczk-Reclawowicz K, Reclawowicz D, Emich-Widera E, Pilarska E. The TT genotype of methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphism increases the susceptibility to pediatric ischemic stroke: meta-analysis of the 822 cases and 1,552 controls. *Mol Biol Rep.* 2012;39:7957-63
154. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabal IM, Yazganoglu KD, Disci R, Erzen D, Azizlerli G. Vascular involvement in Behcet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol.* 2006;45:919-21
155. Savar S, Taşar M.A, Tıraş U, Dallar Y. 5-15 yaş çocuklarda serum lipid düzeyi ve etkileyen faktörler *Ege Tıp Dergisi* 2008; 47: 35-45
156. Sazci, A. Ergul, E. Kaya, G. Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkey. *Cell Biochem Funct* 2005; 23: 51-4
157. Scheppenheimer R, Greiner J. Thrombosis in infants and children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;86-96
158. Schoning M, Klein R, Krageloh-Mann I. Antiphospholipid antibodies in cerebrovascular ischemia and stroke in childhood. *Neuropediatrics* 1994;25:8-14
159. 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
160. Setty BA, O'Brien SH, Kerlin BA. Pediatric venous thrombo- embolism in the United States: A tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59:258-264
161. Seyahi E, Yurdakul S. Behçet's Syndrome and Thrombosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3:e2011026.
162. Simsek E, Yesilyurt A, Pinarli F, Eyerci N, Ulus AT. Combined genetic mutations have remarkable effect on deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism occurrence. *Gene.* 2014;536:171-6
163. Skalova S, Lukes A, Vanicek H, Klein T, Hak J, Dedek P, Ocenaskova E. Intracardiac thrombus--a rare complication of the steroid resistant nephrotic syndrome 2008;109: 573-5.

164. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006; 367:1075-9
165. Smitherman AB, Alexander T, Connelly M, Snavely AC, Weston BW, Liles EA, Steiner MJ. The incidence of catheter-associated venous thrombosis in noncritically ill children. *Hosp Pediatr*. 2015;5:59-66
166. Sundquist K, Wang X, Svensson PJ, Sundquist J, Hedelius A, Larsson Lönn S, Zöller B, Memon AA. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism, factor V Leiden, prothrombin mutations and the risk of VTE recurrence. *Thromb Haemost*. 2015;114:6.
167. Tempe DK, Virmani SJ. Coagulation abnormalities in patients with cyanotic congenital heart disease. *J Cardiothorac and Vasc Anest* 2002; 16: 752-765
168. Thom K, Male C, Mannhalter C, Quehenberger P, Mlczoch E, Luckner D, Marx M, Hanslik A. No impact of endogenous prothrombotic conditions on the risk of central venous line-related thrombotic events in children: results of the KIDCAT study (KIDs with Catheter Associated Thrombosis). *J Thromb Haemost*. 2014;12:1610-5
169. Thompson AJ, McSwain SD, Webb SA, Stroud MA. Thromboembolism prophylaxis in the pediatric trauma population. *J Pediatr Surg*. 2013;48:1413-21
170. Timp JF, Lijfering WM, Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, le Cessie S, Rosendaal FR, Cannegieter S. Predictive value of factor VIII levels for recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1823-32
171. Turgut M, Balkan A. Homosistein vasküler hastalık ve tromboz. *JECM* 1998;15:340-49
172. Ueno K, Nagasako H, Ueno M, Nerome Y, Eguchi T, Okamoto Y, Nomura Y, Kawano Y. Large intracardiac thrombus in a child with refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Int*. 2010;52:51-3
173. Ünüvar A. Kalıtsal Trombofililer 2011: Pediatrik Görüş. *Türk Hematoloji Derneği XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi Konuşmaları Kitapçığı* 2010; 116-21
174. Ünüvar A, Ören H, Balkan C, Fışgın T. *Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Hemostaz, Tromboz ve Hemofili Alt Komitesi adına. Çocukluk Çağında Tromboz Tanı ve Tedavi Rehberi. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2014;*

175. 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
176. Van Rooden CJ, Rosendaal FR, Meinders AE, Van Oostayen JA, Van Der Meer FJ, Huisman MV. The contribution of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation to the risk of central venous catheter-related thrombosis. *Haematologica* 2004; 89:201–6.
177. Van Rooden CJ, Tesselaar ME, Osanto S, Rosendaal FR, Huisman MV. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters - a review *J Thromb Haemost.* 2005;3:2409-19.
178. Vrabec JP, Levin LA. Type II protein C deficiency in a 16-year-old girl with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;143:341-2
179. Walshe LJ, Malak SF, Eagan J, Spkowitz KA: Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters. *J Clin Oncol.*2002;20:3276-3281
180. Weingarz L, Schindewolf M, Schwonberg J, Hecking C, Wolf Z. Thrombophilia and risk of VTE recurrence according to the age at the time of first VTE manifestation. *Vasa.* 2015;44:313-23
181. Wayne TF Jr. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, venous thrombosis, cardiovascular risk, and other effects. *Angiology.* 2015;66:401-4
182. Whitlatch NL, Ortel TL. Thrombophilias: when should we test and how does it help? *Semin Respir Care Med.* 2008;29:25-39
183. Wright JM, Watts RG. Venous thromboembolism in pediatric patients: epidemiologic data from a pediatric tertiary care center in Alabama. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33:261-264
184. Yap ES, Timp JF, Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Cannegieter SC, Lijfering WM. Elevated levels of factor VIII and subsequent risk of all-cause mortality: results from the MEGA follow-up study. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1833-42
185. Ye Z, Liu EH, Higgings JP, Keavney BD, Lowe GD. Haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet* 2006; 25;367:651-8

- 186.Yılmaz E, Akar E. and Akar N. Effect of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish deep vein tromboembolic patients with and without prothrombin 20210 G-A, Turk J Haematol, 2004;21:83-86
187. Zhou X, Qian W, Li J. Who are at risk for thromboembolism after arthroplasty? A systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2013;132:531–536

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ülkem ÇOLAK

Doğum Yeri: Bayburt

Doğum Tarihi: 2/ 1/1983

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi- 2006

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: İstanbul İl Ambulans Servisi 2006-2008

Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi 2008-2010

İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi 2010-2011

Ondokuz Mayıs Üniversitesi 2011-halen

E-posta: culkemm@gmail.com

