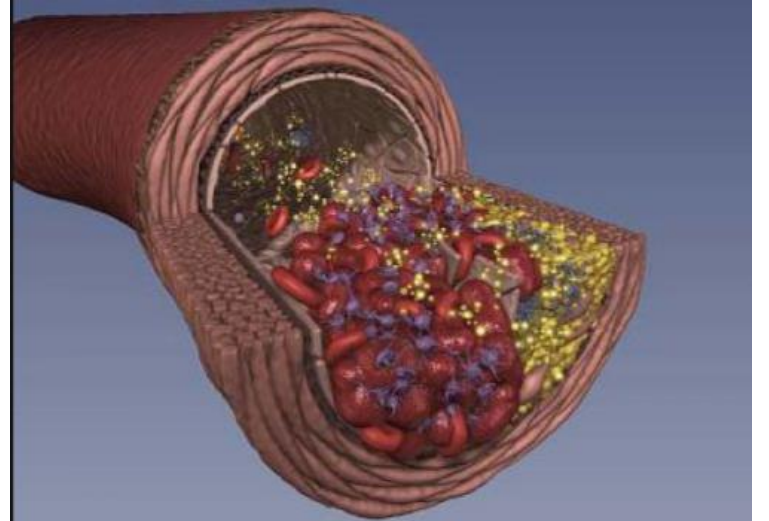




Çocukluk Çağı
Trombozlarına Yaklaşım ve Tedavisi
Dr. Melike Sezgin Evim

- **Tromboz; damarlarda ya da kalp boşluklarında pıhtı oluşumu**
- **Erişkinlere kıyasla çocuklarda daha az görülür**



- **Erişkinde sıklık: 1/1000**
- **Çocukta sıklık:**
0,07*-0,49/10.000/yıl/çocuk**
34-58/10.000/yıl/hastanede yatan çocuk***

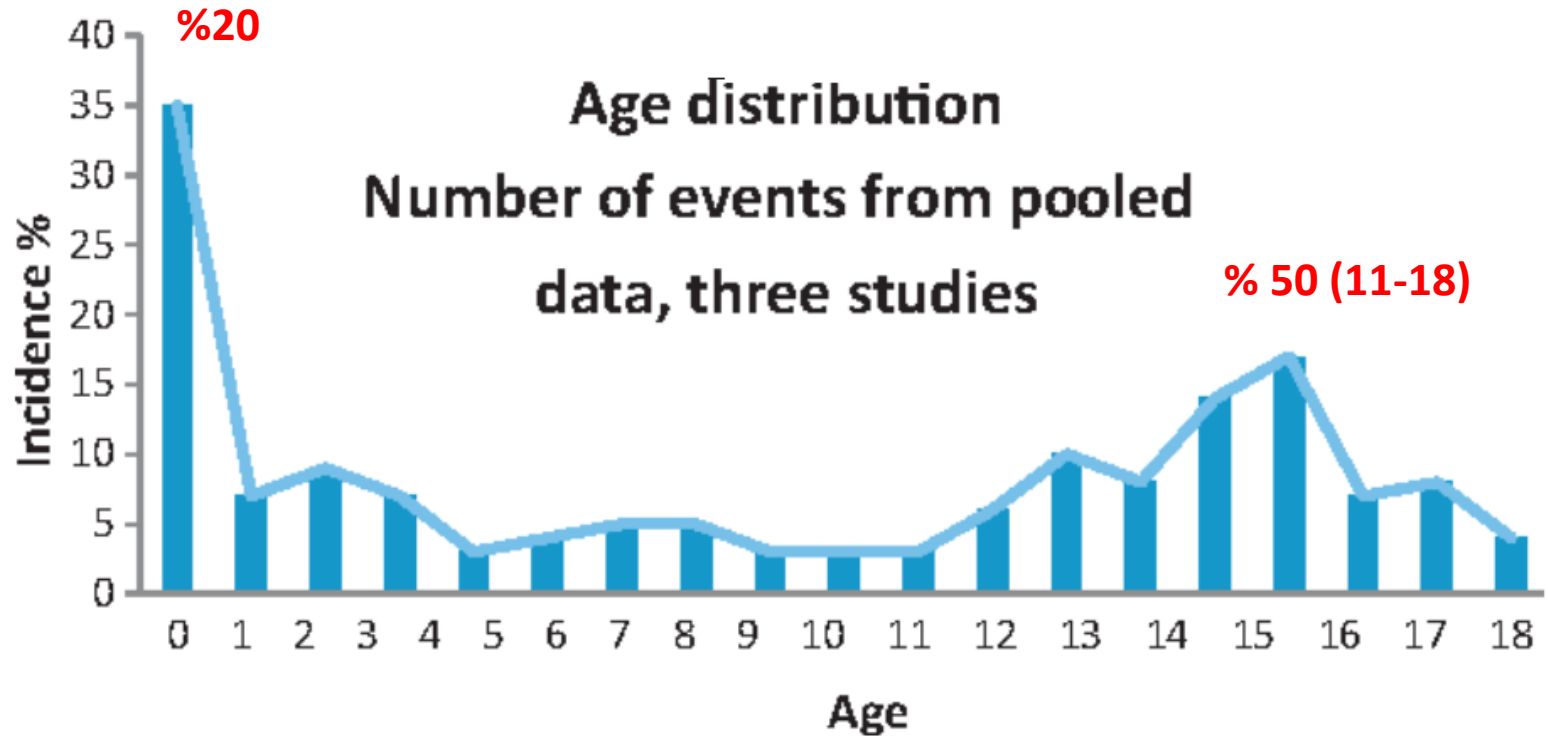
***Andrew M et al, Blood. 1994;83:1251-7.**

****Stein PD et al, J Pediatr. 2004;145:563-5.**

*****Raffini L, et al Pediatr.2009;124:1001-1008.**

- **Yenidoğan, Yoğun Bakım,**
- **Konjenital Kalp Hastalıkları,**
- **Malin Hastalıkların tedavisinde ilerlemeler**
- **Katater kullanımının artması**
- **Tanısal testlerin artması**

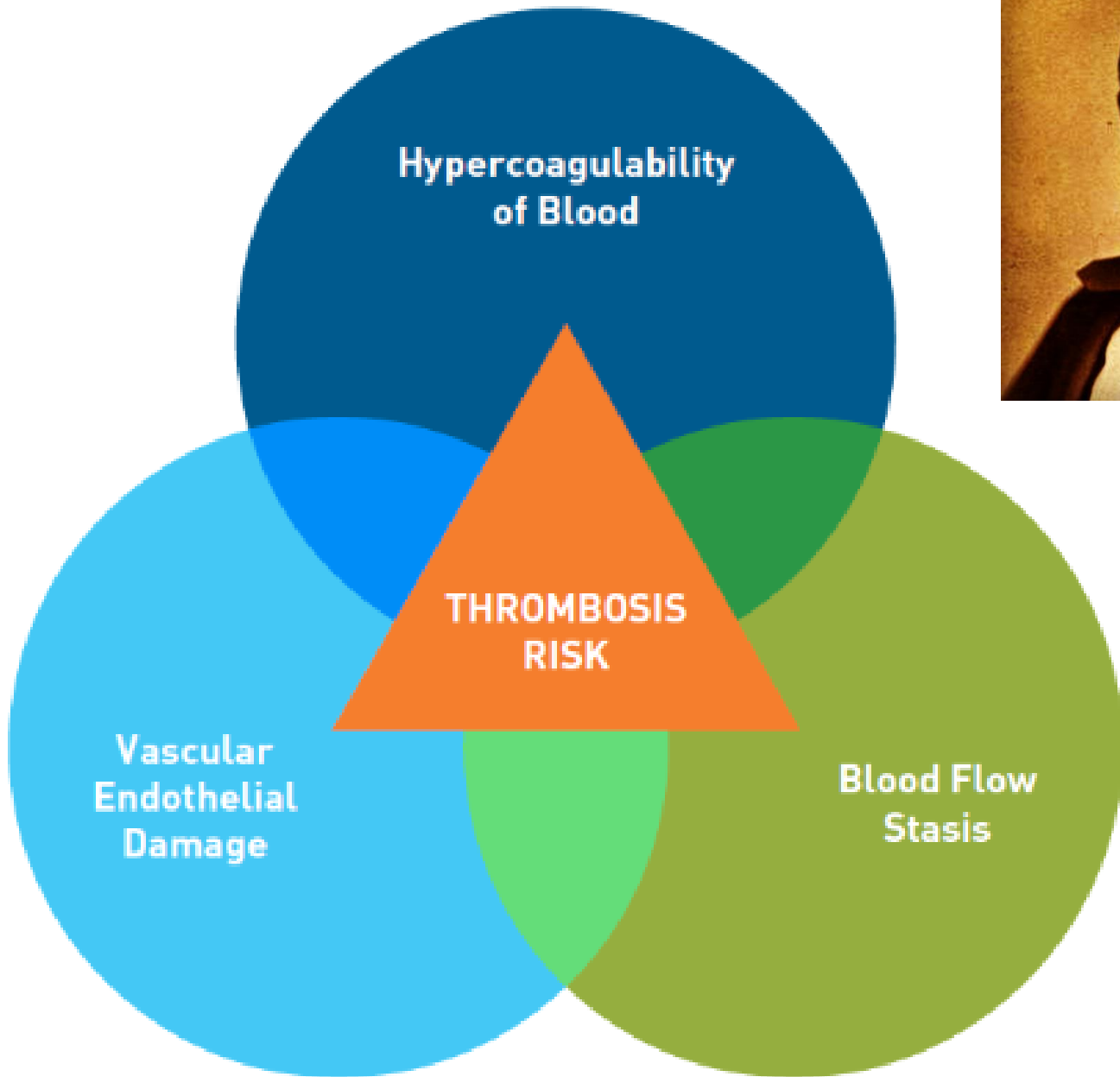
Bimodal dağılımı var
Yenidoğan döneminde ve
Ergenlikte (özellikle kızlarda) daha sık



- **En az '1 proveke' edici faktör var**
- **> %90 çocuklarda altta yatan neden var**
- **Yenidoğan %90 katater**
- **Daha büyük çocuklarda %50 katater**

Mortalite %1.5-2.2

**Rekürrens %10 (çocuklarda), %3 (yenidoğan)
%30 posttrombotik sendrom**



1856

Yenidoğan Dönemi

- Bir çok koagülasyon faktörü erişkinin %50 si.
- FV ve FXIII normale yakın
- FVIII ve vWF %100-150
- Antikoagülan faktörler;
Antitrombin III, Protein C ve S erişkinin %30-60'ı
- Fibrinolizisi inhibe eden
 α 2-macroglobulin X 2 erişkin

Olgu 1

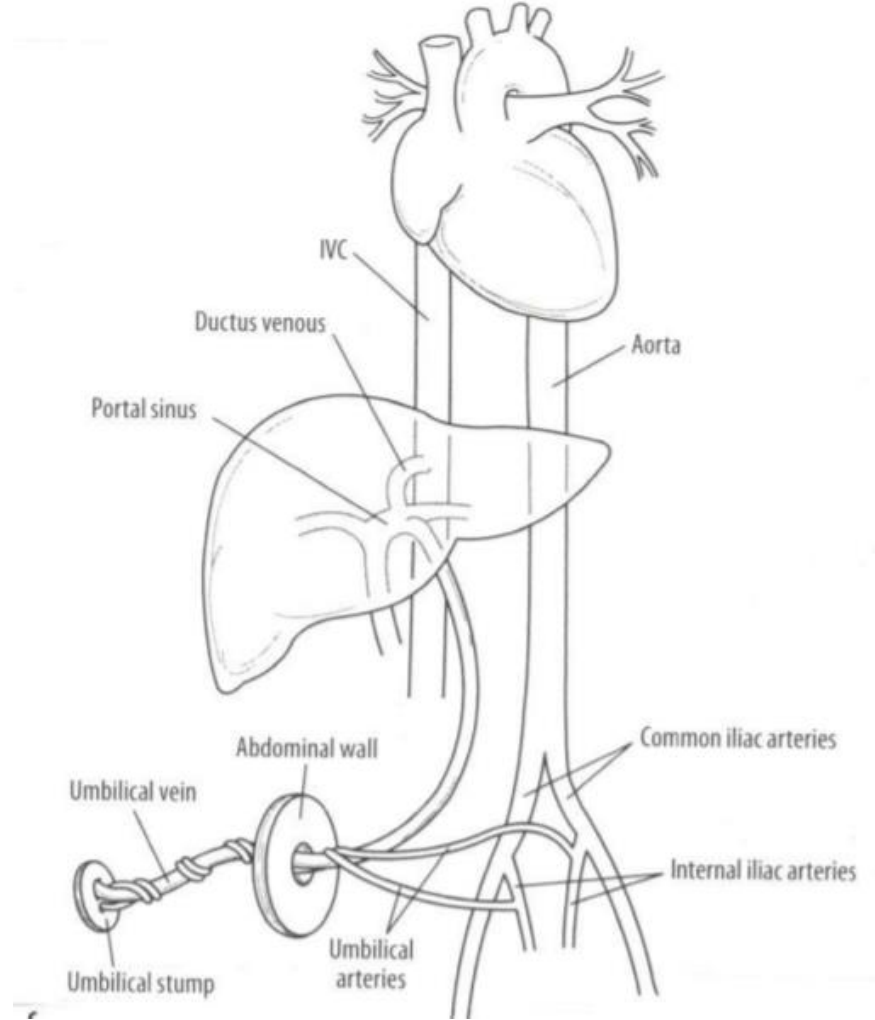


- 29 ⁺⁴ erkek hasta 930 gr
- İUGR, acil sezeryanla Apgar 5-6-8
- Doğumda PBV uygulanmış
- 5 gün entübe izlenmiş.
- Göbek kateteri takılmış. 7.gün çekilmiş.
- USG de: sol portal vende trombüs saptanmış.
Tedavi için konsülte ediliyor?

- **PVT sıklığı; 1 / 100.000 canlı doğum**
- **36 / 1000 yenidoğan ünitesi yatışı**
- **Portal vende obstrüksiyon → kavernöz transformasyon → PHT → GIS kanama, Splenomegali, Karaciğer Lob atrofisi**
- **Yenidoğanda PVT ilişkili PHT sıklığı %0-43**

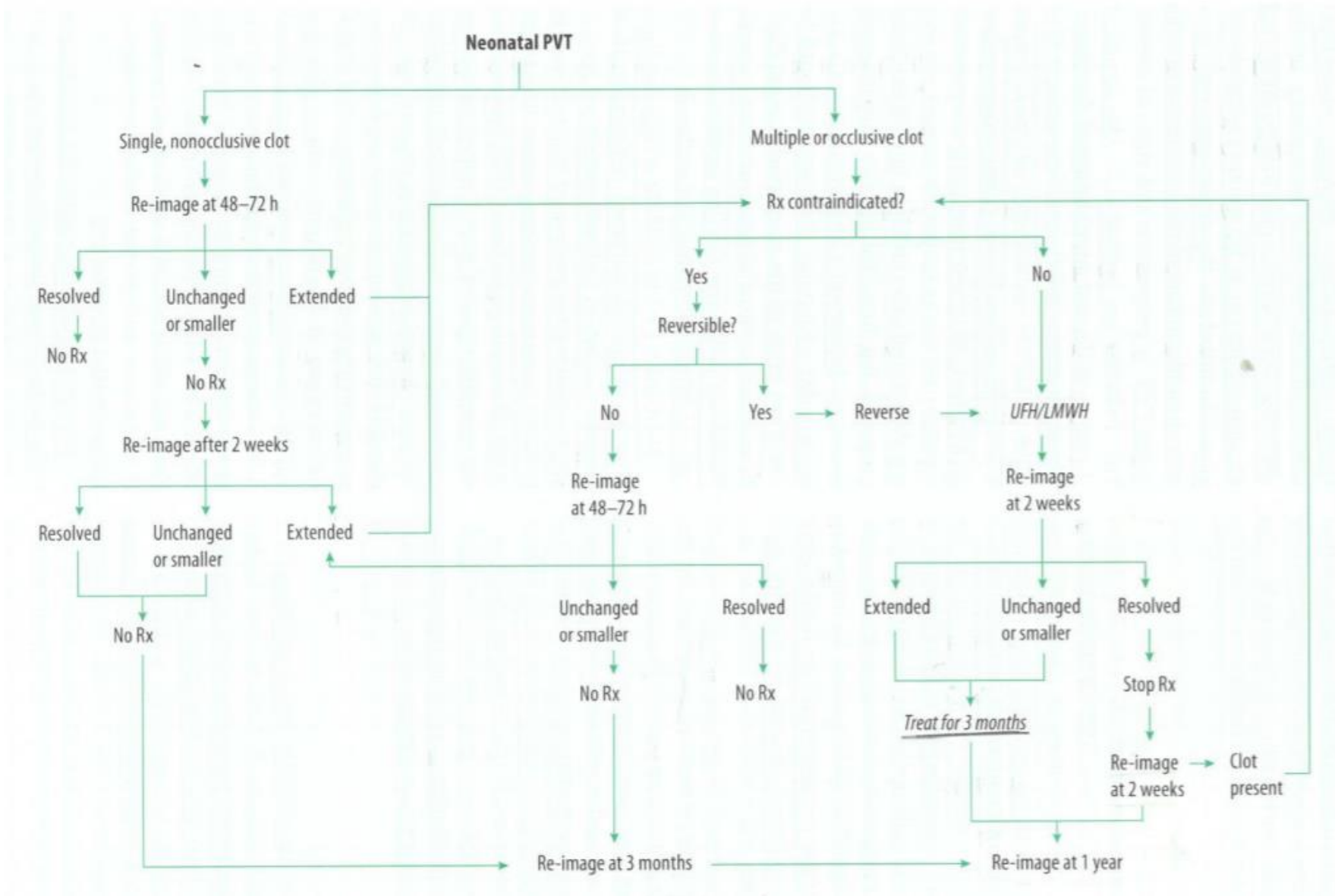
Damar duvarı hasarı
Kan akımının
bozulması/kesilmesi
TPN/ kan ürünü yollanması
Kataterin trombojenik olması
Sepsis
Hipoksi

Boyut
Süre
Lokalizasyon



- **Yüksek yerleşimli kataterde trombüsün erimesi daha hızlı**
- **Tam tıkaçıcı olmayanın tıkaçıcı olana göre erimesi daha sık (%70 / %31)**
- **Sadece sol lob etkilenmiş ise trombüs erimese de PHT'a gitmiyor.**

- **Önleme;**
Doğru yerleştir,
5 günden az kullan,
Kan ürünü verme
- **Tedavi: mümkünse ilaçtan kaçın ya da en kısa sürede kullan**
- **Doppler ile izle (bekle ve gör)**



Tedavi:

- **VKA; yenidoğan döneminde önerilmez**
- **LMWH kanama sıklığı daha az**
(%5.6, UFH ile %12.5)

Monitorizasyonu daha kolay.

Doz yenidoğanda daha yüksek

A close-up photograph of a newborn baby lying in a hospital bed. The baby is wearing a clear nasal cannula and has a small white bandage on their forehead. The baby's eyes are open, and they appear to be looking towards the camera. The background is slightly blurred, showing the hospital bed and some medical equipment.

ABOUT 1 IN 9 BABIES ARE BORN
PREMATURELY EACH YEAR IN THE U.S.
BUT YOU CAN MINIMIZE THE RISK.

GET THE FACTS



PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Gestational Age and Risk of Venous Thromboembolism From Birth Through Young Adulthood

Bengt Zöller, Xinjun Li, Jan Sundquist, Kristina Sundquist and Casey Crump
Pediatrics 2014;134:e473

DOI: 10.1542/peds.2013-3856 originally published online July 28, 2014;

İsveç’de 1973-2008 yılları arasında doğan

3 571 574 bebek → 206 844 (preterm <37 hf) (%5.8)

VTE oranı : 7519 (%0.2) VTE insidansı : 10.62 / 100.000 / yıl

Pretermlerde sıklık 13.57 / 100.000/ yıl

Termlerde sıklık 10.46 / 100.000/ yıl

**Preterm doğum; 1 yaş altı, 1-5 yaş da VTE sıklığı artışla birlikte 6-12 yaş için VTE sıklığı ile doğum haftası arasında ilişki yok.
Adölesanda (13-17 yaş) sadece 28-33 hafta doğanlarda risk fazla
Genç erişkinlikte (18-38) tüm pretermelerde risk artmış.**

Posttermiler sadece 1 yaş altında riskli.

Pretermelerde;

Erken beslenme ve diğer çevresel etmeler

Diyabet ve hipotiroidi sık.

Annenin gebelikte sigara içimi.

Purpura Fulminans

1 / 250.000-500.000 sıklıkta
Mikrovasküler trombozis-nekrozis



- **Protein C ve S homozigot eksikliği
yenidoğan döneminde Purpura Fulminans ile
gelir ve saptanamayacak düzeydedir.**
- **Tüm antikoagülan proteinler çocuklarda düşük
Protein S ve antitrombin 6 ayda
Protein C erişkinlikte normal ulaşıyor**

Edinsel nedenler;

Kumadin

Karaciğer hastalığı

Sepsis

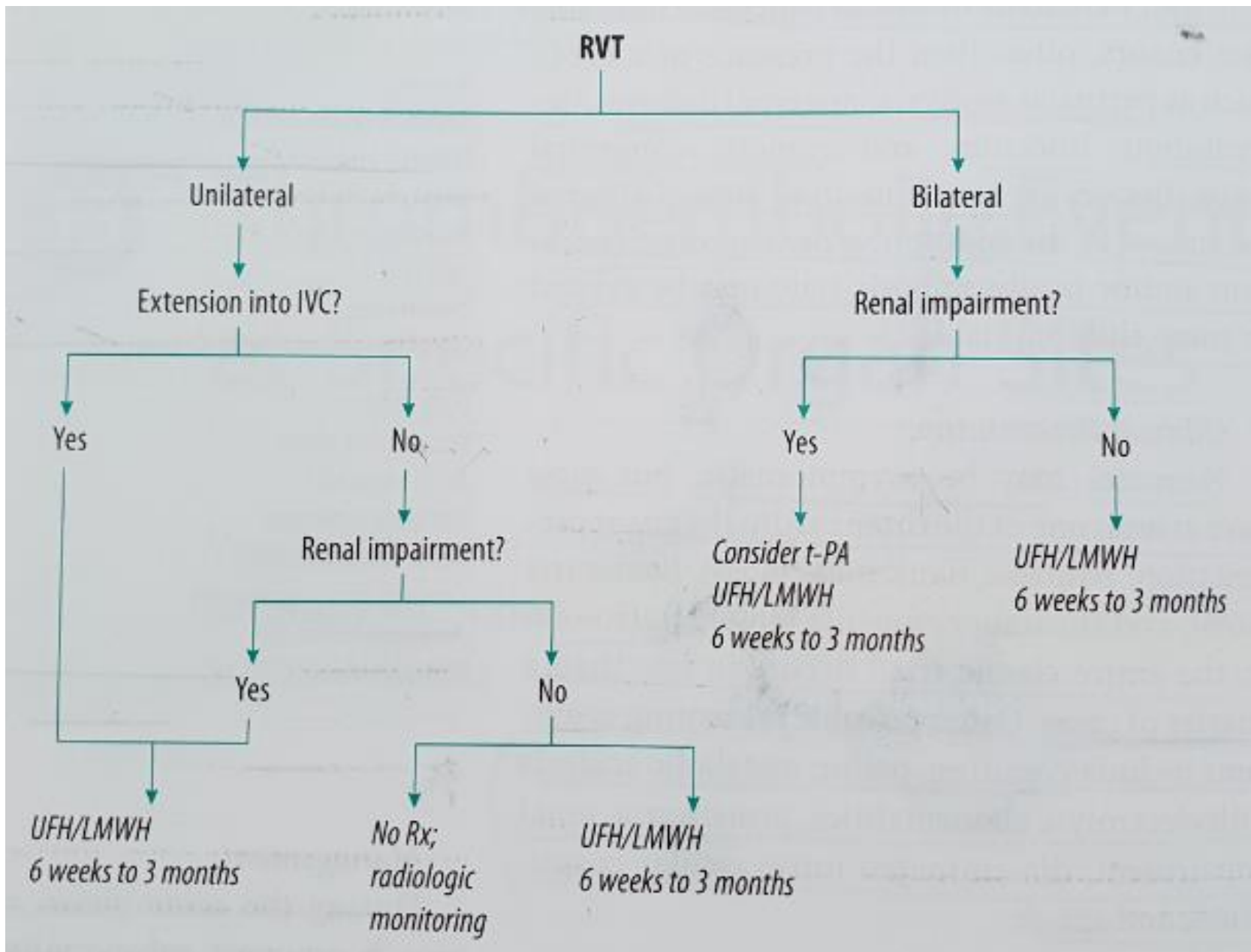
Tedavi: 10-20 ml/kg TDP

x 2 ya da 4



Renal Ven Trombozu

- Tüm yenidoğan Trombüslerinin %16-20'si
- %70 tek ve sıklıkla sol tutulur
- Risk faktörü: UVC, Asfiksi, Diabetik anne bebeği, dehidratasyon, şok, İnfeksiyon, Siyanotik KKH, İnfeksiyon
- Ele gelen kitle, trombositopeni, hematüri



Olgu 2

7 yaşında kız hasta

Yakınma: Sağ bacakta ağrı ve şişlik

Fizik muayenede: Hastanın sağ uyluk çapı 33 cm, sol uyluk çapı 37 cm idi. Solda hassasiyet ve belirgin ödematöz görünüm mevcuttu. Nabızlar açıktı.

Doppler ultrason görüntülemesinde iliak vende ince akıma izin veren tromboz

Anne babası arasında akrabalık yok ailede tromboz öyküsü yoktu.



Derin Ven Trombozu

Klinik:

Ağrı, Şişlik, Isı artışı, Renk deđiŐikliđi

Tanı:

Kompresyon ve Doppler USG

Venografi

**MRV ya da CTV : proximal uzanım
Őüphesi varsa, görüntülenemiyorsa**

Tedavide amaç:

- **Trombüsün büyümesi ve emboli riskini azaltmak**
- **Rekürrensi azaltmak**
- **Damar açıklığını sağlamak**
- **PTS önlemek**

Tedavi

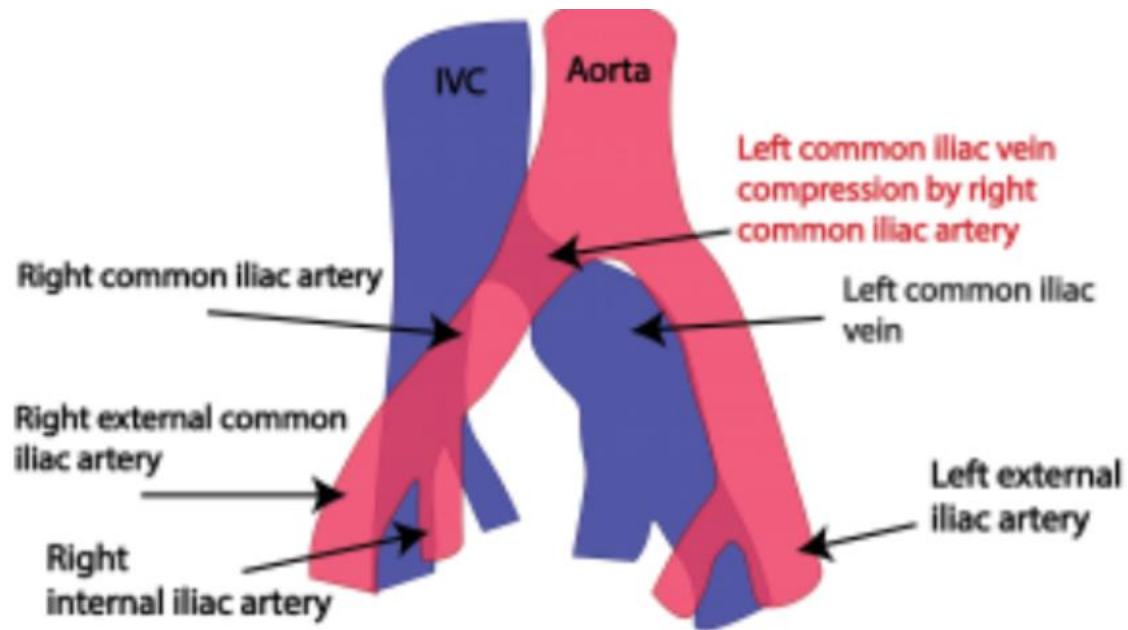
- **UFH ya da LMWH**
- **5 gün sonra LMWH ya da VKA**
- **Unprovake ise 6-12 ay**
- **Rekürren-idiopatik süresiz**
- **Sekonder ise; en az 3 ay ya da risk faktörü kalkana kadar**
- **Kompresyon Çorapları**
- **Erken mobilizasyon**

- **Enfeksiyon, dehidratasyon, kateterizasyon, tramva, immobilizasyon öyküsü yoktu.**
- **LMWH başlandı.**
- **Alınan anti FXa düzeyi 0.82 olmasına rağmen izlemde çap farkı arttı ve trombozda rekanalizasyon görülmedi.**



- **Etkin dozda antiFXa klinik yanıt yok ve ilerleme var. Ne yapalım ? LMWH altında dozu arttır. Üst sınırı hedefle (antiFXa=1)**
- **VKA altında ilerleme varsa tekrar LMWH başla VKA dozunu arttır İNR: 3-4' ü hedefle ya da VKA+ASA**
- **Trombolizis (katater aracılı) sonrasına antikoagülanı idame et.**

May-Thurner Sendromu



- **AntiFXa: 0.95**
- **Hastanın ultrason görüntülemelerinde de şüpheli yumuşak doku kitlesi görülmesi üzerine pelvik-alt abdomen manyetik rezonans görüntüleme yapıldı.**

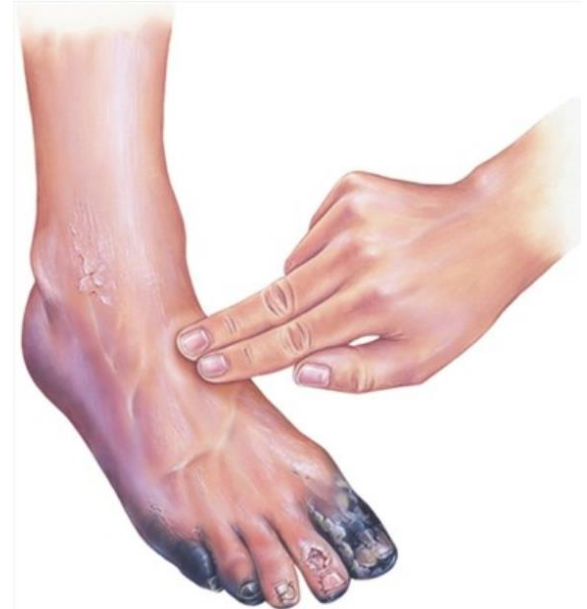
- **Vasküler yapıları saran 50x40x80 mm inguinal yumuşak doku kitlesi saptandı.**
- **Tru-cut biyopsi: malign küçük yuvarlak hücreli tümör. Nöroblastoma ile uyumlu olarak rapor edildi.**
- **Üst abdomen MR, toraks bilgisayarlı tomografi, kemik iliği biopsisi ve iskelet taraması yapılarak evre 4 olduğu belirlendi.**



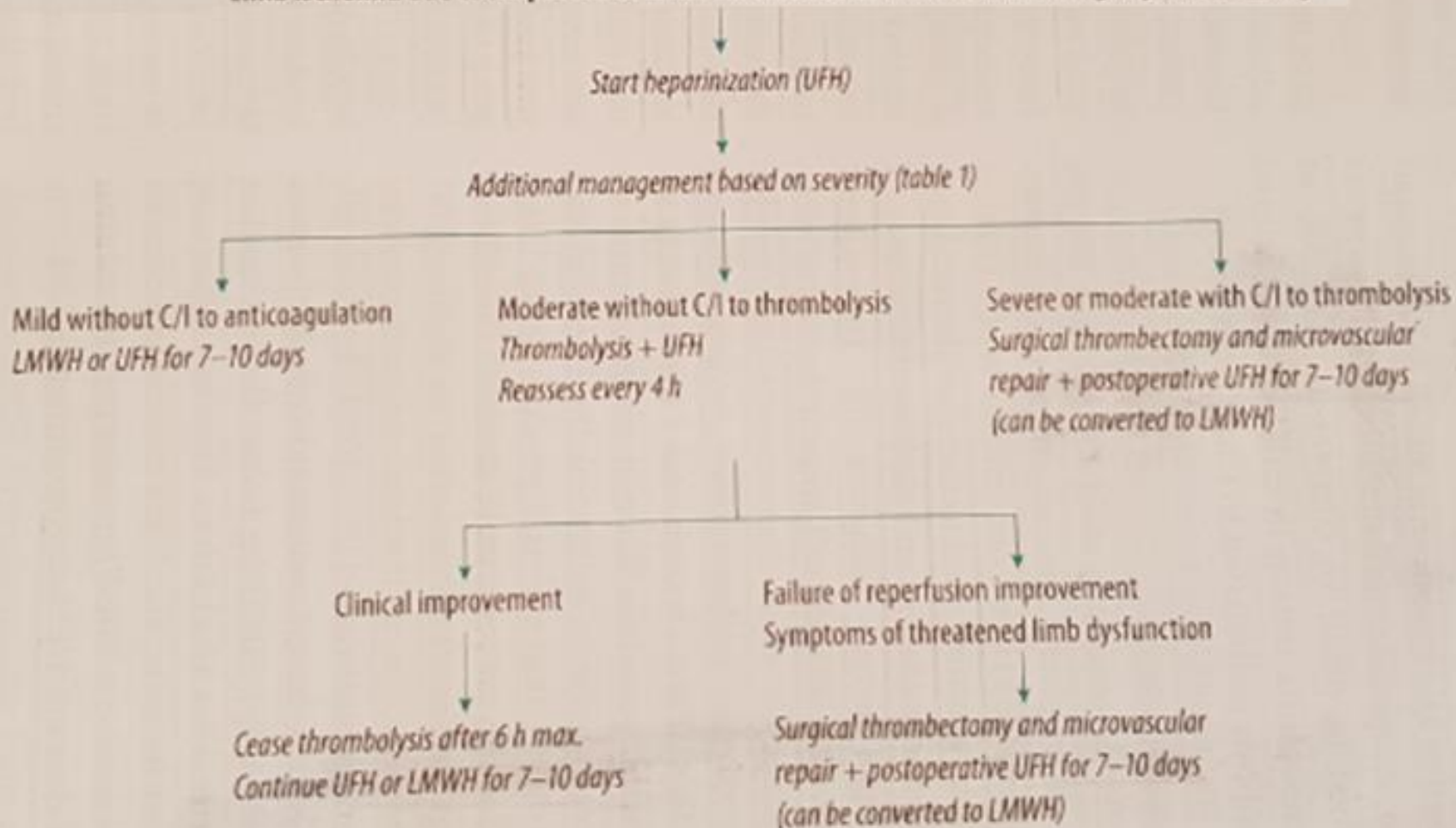


Arteriyel Trombüs

- En sık neden katater
- Katater ilişkili değilse; hiperkolesterelemi, hiperlipidemi, hiperhomosistinemi, transplant, tramva...
- Ayırıcı tanı: Arterial spazm
- İlk başta katateri çıkart



Limb ischemia due to suspected arterial thrombosis ± confirmation using objective testing



- **Önleme:**
- **Heparin infüzyonu (5 Ü/saat)**
- **Yenidoğanda (UAC) 0.25-1 Ü/saat**

Olgu 3

- **10 yaşında erkek hasta**
- **ALL tanısı ile izlenen ve orta risk grubunda tedavisine devam eden hasta tanıdan 20 ay sonra kemik iliği ve testis relapsı ile geldi. Relaps kemoterapisini takiben tam uyumlu dayısından nakil yapıldı. Nakilden 6 ay sonra tekrar kemik iliği relapsı olan hastaya kemoterapi sonrası MUD kemik iliği yapıldı.**

- **Nakil tarihi: Ekim 2014**
- **Ağır akut ve kronik GVH hastalığı olan hastaya çeşitli immün supresif tedaviler değişik yoğunlukta ve kombinasyonda verildi.**
- **Ağır cilt GVHD si cevap vermeyince fotoferez başlandı.**
- **Mayıs 2018 de ateş yüksekliği ile başvurdu. Fotofereze devam edildiği, 15 g¼n ¼nce kateterin yeniden takıldığı ve 2 g¼n ¼nce de son fotoferez işleminin yapıldığı ¼đrenildi.**

- Hastanın ateşi olması üzerine Sefepim başlandı. Ateş yüksekliği devam eden ve sefepime cevap vermeyen hastaya Vankomisin eklendi.
- Yapılan EKO'sunda; Katater ucunun sağ atriumda olduğu ve kateter ucunda trombüs olduğu görüldü. (17x11mm) Hastanın trombüsünün organize olması için LMWH başlandı.
- Bir gün sonra trombüsün kateter ucundan koptuğu öğrenildi.
- Vena cava superior proksimalinden başlayan ve sağ atrium girişinden itibaren devam eden 12x6 mm trombüs. Ayrıca triküspit kapak üzerinde 7x4 mm şüpheli trombüs



Durum tespiti

- 1. Hasta kronik GVHD immün supresif**
- 2. Kan kültüründe üreme var ve vankomisin altında devam ediyor**
- 3. Trombüs kateterden ayrılmış ve emboli riski var.**

Plan;

- 1. Katater enfeksiyon riski taşıyor çıkarılmalı**
- 2. Trombüs için sistemik ya da lokal RTPA**
- 3. LMWH'e cevap vermezse RTPA verelim**
- 4. Açık trombektomi yapalım**

- **Hastaya LMWH ile devam edildi.**
- **İki hafta önce tıkalı olan Hickman katateri sağ jugulerden çıkarılmış aynı seansda diğer tarafa takılmıştı. Son bir ay içinde büyük damarlara yönelik ameliyat olduğu için RTPA kontrendike**

- **24.05.2018 de kateter çekildi.**
- **Vena cava superior-sağ atrium bileşkesinde 8 mm trombüs, bu bölgede hafif türbülans (28.05.2018)**
- **Kontrol kan kültürlerinde üreme saptanmadı.**
- **Trombüs izlenmedi (19.06.2018)**

Emboli riski olanlar:

- **Herhangi bir boyutta pulmoner kapağa yakın atriyal trombüs**
- **Hareketli, saplı, yılan şeklinde**

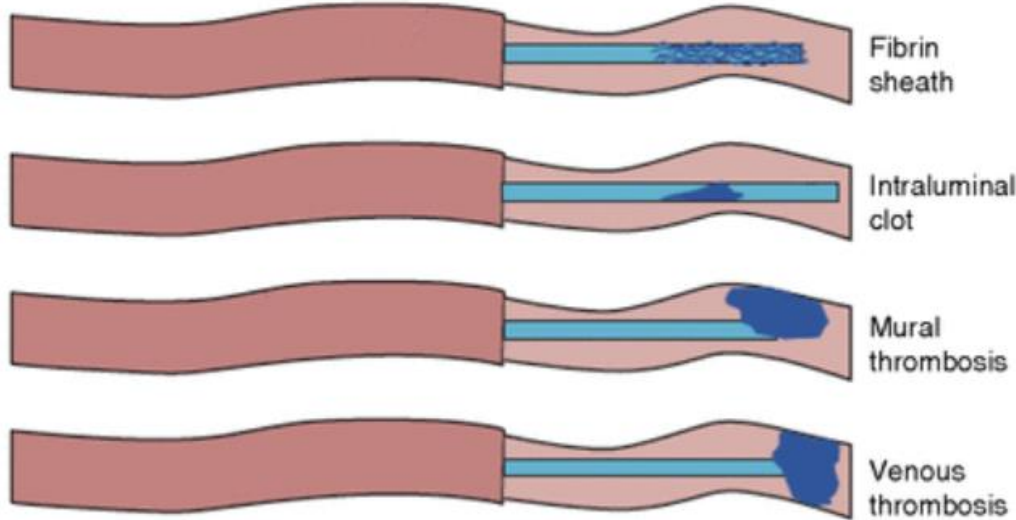
Table 1. Characteristics of Patients.

Patient No.	Age (Sex)	Type of Cardiac Disorder	Site of Thrombosis	Underlying Disease	Congenital Risk Factors	Infusion Dose r-tPA, mg/kg per h	Length of Treatment, hours
1	12 months (M)	Dilated cardiomyopathy	Left ventricle	Down syndrome	None	0.4	4
2	16 years (M)	Dilated cardiomyopathy	Left ventricle	Progressive muscular dystrophy	FVL Ht	0.4	28
3	11 years (M)	VSD	Right ventricle	VSD	FVL Ht	0.4	12
4	12 years (M)	VSD, PS	Right ventricle	VSD	None	0.4	36
5	14 years (M)	VSD	Aortic and mitral valves	Down syndrome, acute myeloid leukemia	None	0.02	8
6	15 days (F)	None	Right atrium	Premature, sepsis	None	0.4	20
7	24 months (F)	Tetralogy of Fallot	Right popliteal artery	Tetralogy of Fallot	PT Ht	0.4	16

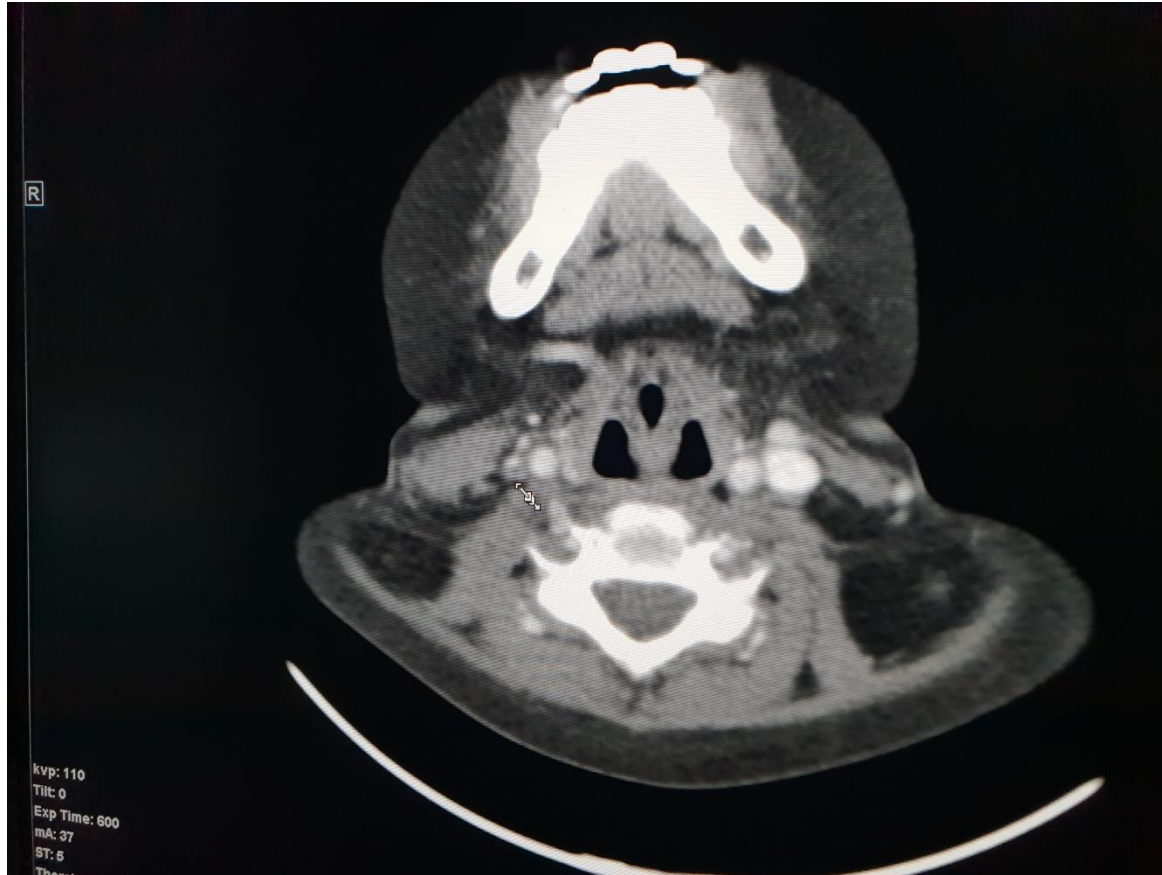
Abbreviations: M, male; F, female; VSD, ventricular septal defect; PS, pulmonary stenosis; FVL, factor V leiden mutation; Ht, heterozygous; PT, prothrombin mutation.

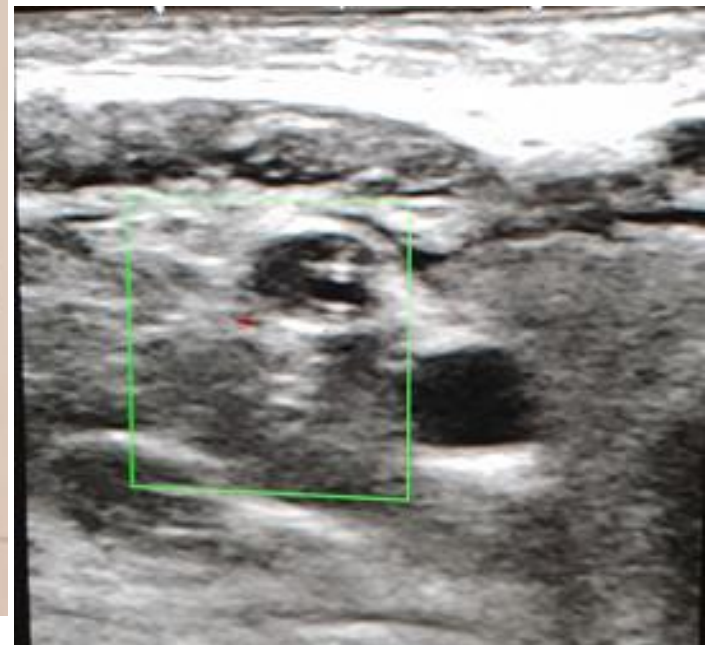
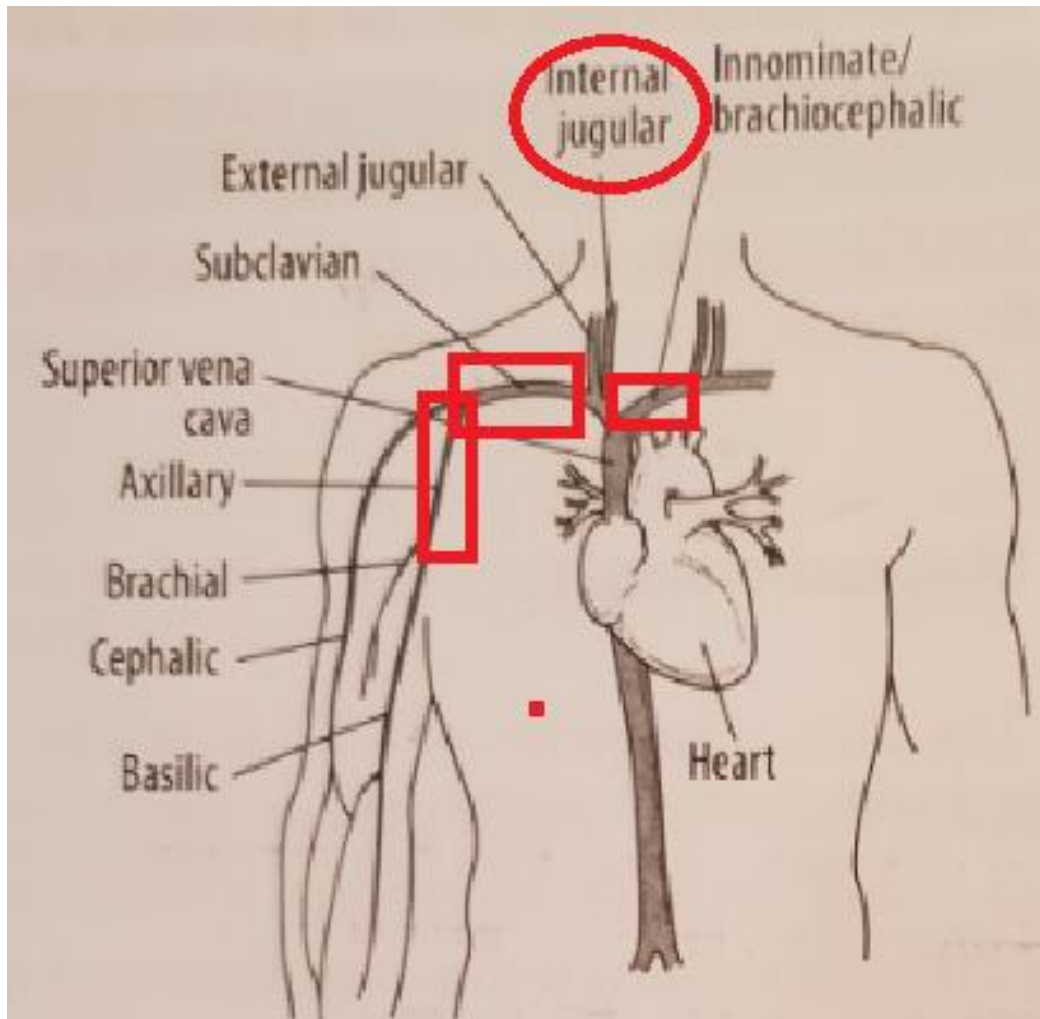
Katater İlişkili Trombüs

- Endotel Hasarı
- Kan akımının bozulması
- Protrombotik ajanların infüzyonu
- Kataterin malzemesinin trombojenik olması



Katater İlişkili Trombüs





- **Trombositopeni**
- **Katater ilişkili enfeksiyon**
- **Superior vena cava sendromu**
- **Koleteral ven görünümü**
- **Atrial Trombüs**

Tedavisi;

- **Çalışmıyor ve çıkarılması lazım**
 - **4-5 gün antikoagülasyon (emboli olmasın)**
 - **6 hafta-3 ay tedavi**
- **Çıkarılmayacak ise**
 - **6 hafta-3 ay tedavi**
 - **sonra proflaksi**
 - **trombüs proflaksi altında tekrarlarsa**
çıkarmayı düşün öncesinde 4-5 gün tedavi dozunda
ver

Kanser - Tromboz

- Kanser tanısı ya da tedavisi sırasında görülebilir
- Hastalığın kendisinin etkisi, kateter ya da ilaçlar
- Kanserli hastalarda tromboz sıklığı: %8-22
- CVL en sık neden (external yerleşim daha riskli)
- Malin hücre: prokoagülan (TF), proinflamatuvar ve antifibrinolitik özellikleri var

Neden Lösemi

- **ALL için:**

Protein C ve S düşük

Plazminojen aktivatör inh artmış

Lösemi/lenfoma trombin jenerasyon kapasitesi artmış

- **AML için:**

Artmış doku faktörü üretimi

- **ALL tromboz sıklığı : %1,1-36,7**
100 kat daha fazla genel popülasyondan
İndüksiyon ve intensifikasyonda sık
neden; asparaginaz ve steroid
L-asp: plazminojen, antirombin, protein C ve S
sentezini azaltır
Steroid: FVIII, vWF, Protrombin, PAI-I sentezini
arttırır
Birlikte sinerjik etkili

- **Altta yatan konjenital faktörü olan lösemi olmayana göre daha artmış tromboz sıklığı göstermekte**
- **Yine de rutin tromboflaksi önerilmez**
- **Diğer kanserlerde de görülebilir özellikle tanıya da metastatik hastalık sırasında**

Olgu 4

- Z.A.
- 3 yaşında kız hasta
- Pre B-ALL, 8.gün steroid yanıtı kötü → HRG
- Protokol II de 4. L-asparainase dozundan sonra (eş zamanlı 10 mg/m² den deksametazon almakta) santral fasiyal paralizi ve sol hemiparazi ile geldi.

Protocol II

Reinduction Therapy: SR / IR / HR

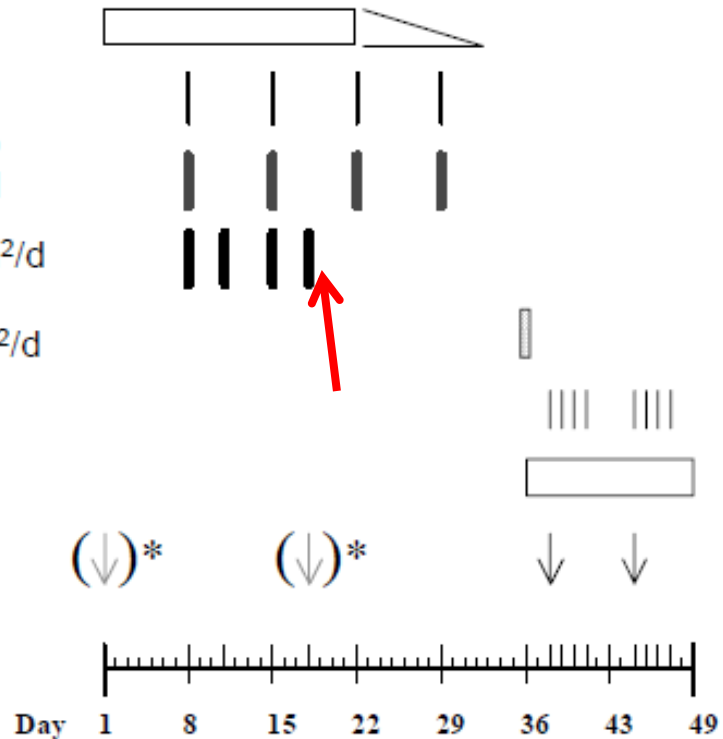
DEXA	PO/IV	10 mg/m ² /d
VCR	IV	1.5 mg/m ² /d (maximum: 2 mg)
DOX	PI (1h)	30 mg/m ² /d
L-ASP (native E. coli ASP)	PI (1h)	10,000 IU/m ² /d
CPM (+MESNA 400 mg/m ² i.v. x3 at h: 0, +4, +8)	PI (1h)	1,000 mg/m ² /d
ARA-C	IV	75 mg/m ² /d
6-TG	PO	60 mg/m ² /d

MTX IT

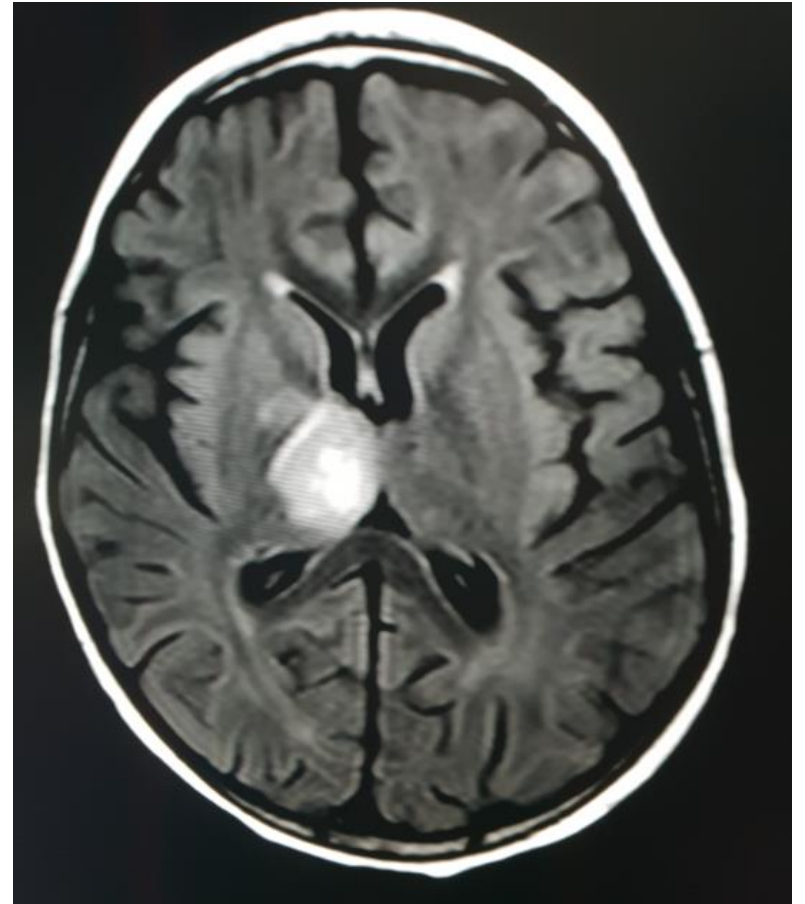
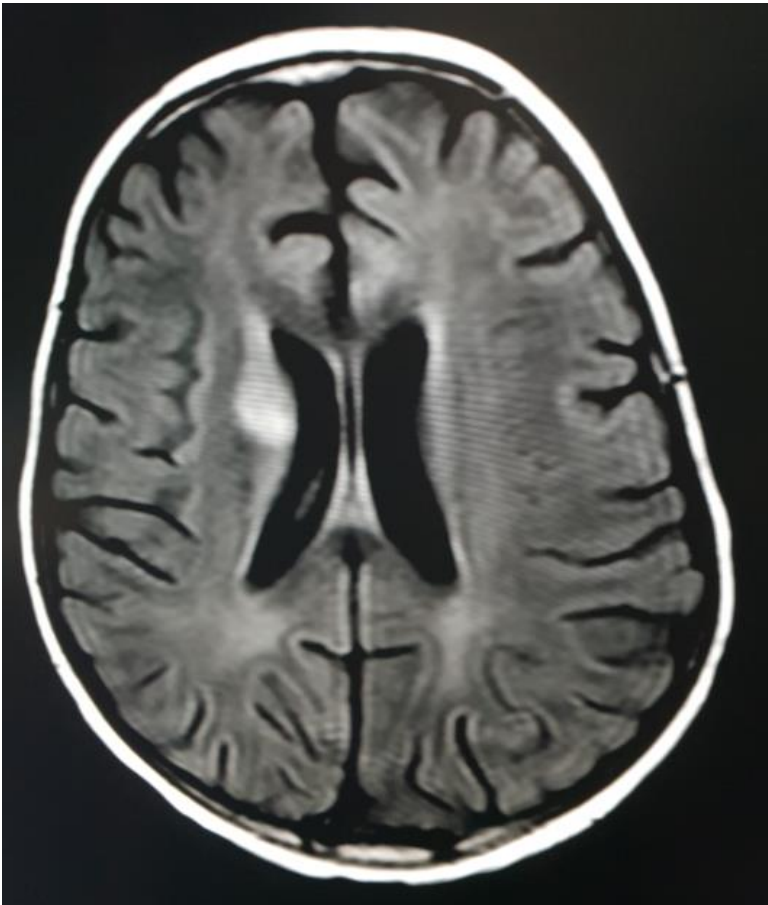
Dose age-adapted:

Age (years):	<1	1	2	≥3
MTX IT (mg):	6	8	10	12

* If CNS positive: additional MTX IT: d 1, d 18



- **MR: sağ frontal lob, sağ talamus ve sağ mezenzefalonda enfarkt.**

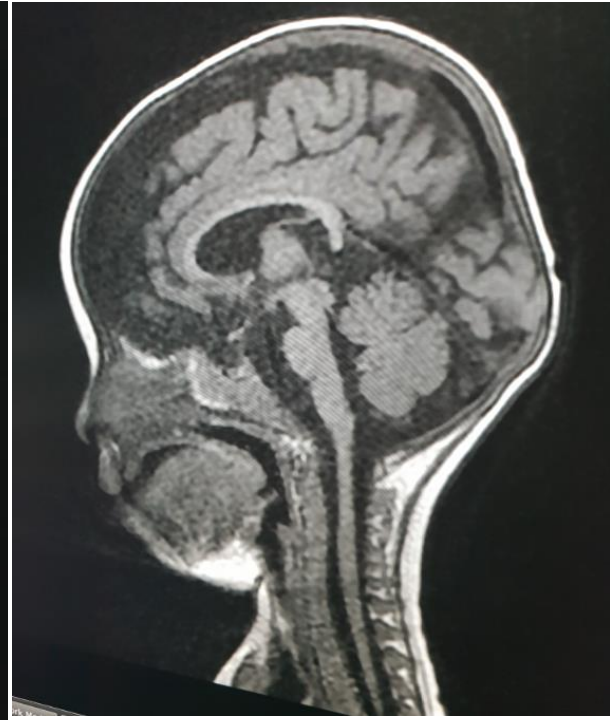
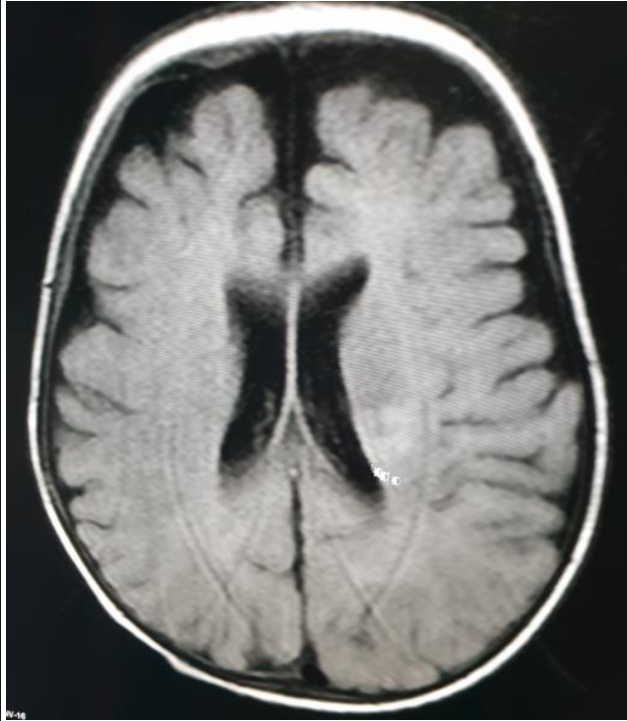


- **LMWH 1 mg/kg/doz günde 2 defa**
- **Trombositopeni:**
 - **Plt > 50.000 tam doz**
 - **Plt > 30.000 profilaktik**
- **İntratekal tedavi öncesi 24 saat atla.**

Olgu 5

- **9 aylık erkek hasta**
- **İshal, kilo kaybı ve oral aft nedenli yatışı yapılmış. İzleminde İYE ve hipoalbuminemisi gelişmiş (alb: 2.4). ESBL+ E.coli Üremesi var. İleri tetkik için yatırılmış.**
- **B12 : 185 olarak gelmiş.**
- **Yatışının 3. gününde sağ hemiparazi gelişmiş.**
- **Ablada: 3.5 yaşında AİA tanımlıyor.**

**Sol putamen posteriorunda, kaudat gövde kesiminde
akut difüzyon kısıtlanması**



Akut İskemik Atak

Bulgular: Nöbet, Fokal nörolojik defisit, Hemiparazi, Ataksi, Afazi, görme defekti, fasial güçsüzlük,

- **Konjenital ya da edinsel kalp hastalığı**
- **Orak Hücreli anemi**

Tedavi: UFH,LMWH ya da ASA

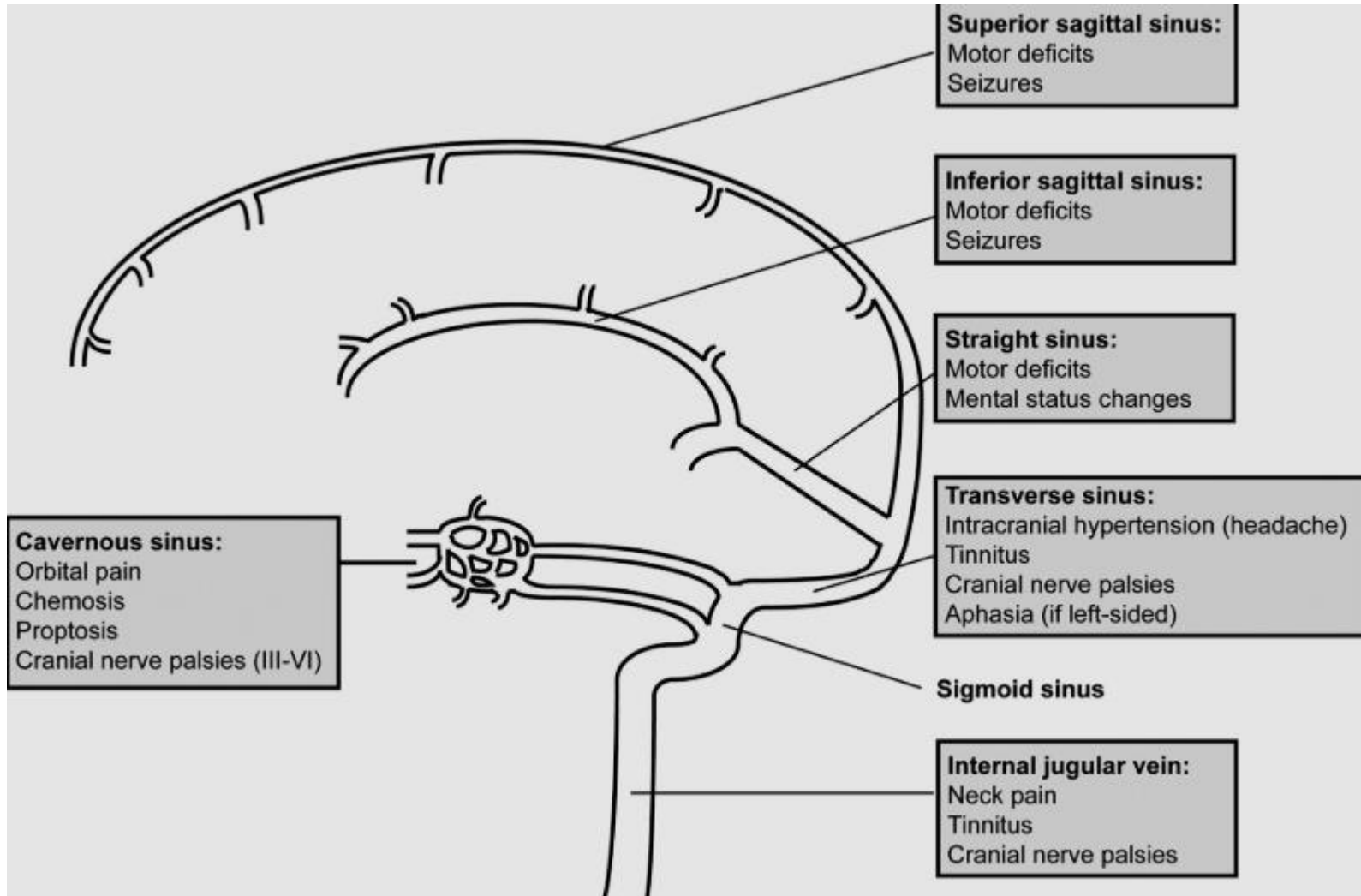
- **Kardiyak nedenli tromboemboli ise LMWH ya da VKA ile devam et. En az 3 ay**
- **Değilse ASA ile devam et,**
- **ASA altında tekrarlırsa Clopidogral ya da VKA/LMWH**

Varisella & Akut iskemik atak

- Arter duvarını enfekte eder
(MCA, Wills, ACA, İnternal carotid arter)
- Protein C ve S 'i azaltır.



Serebral Sinoveno Tromboz



- **Venöz sistemde tıkanıklık, venöz konjesyon, hidrostatik basınç artışı, ödem ve infarkta sebep olur.**
- **Çoğunda da infarkt hemorajiktir**

Yenidoğan;

- **İCH ya da büyük parankimal infarkt yoksa → LMWH ya da UFH ile başla → LMWH 6 hafta- 3 ay**
- **Kanama varsa antikoagölan verme → 2-5 gün sonra bak → trombüs ilerliyor → başla**

Yenidoğan dıőı:

- **Belirgin İCH yoksa → LMWH ya da UFH ile başla → LMWH en az 3 ay kontrolde trombüs devam ediyor ya da bulular gerilemedi 3 ay daha uzat**
- **Kanama varsa antikoagölan verme → 2-5 gün sonra bak → trombüs ilerliyor ve kanama stabilse → aile ile tartıő başla**

Edinsel Faktörler

- Yoğun bakımda 4 günden fazla kalış
- 5 günden fazla hastanede kalış
- Travma beyin travması ve genel travma gün başına sırasıyla %2 ve %3 artış
- İnfeksiyon özellikle sistemik enfeksiyonlar
İki istisnası var; Otitis media ya da mastoidit
sonrası sinus venozus trombüsü
Osteomyelit ve ilişkili ekstremiteler

- **Mekanik ventilasyon: hastalık ciddiyeti ve ek girişimler kateter vs nedenli arttırıyor**
- **Cerrahi çok çalışılmamış çocukta ama erişkinlerde majör minör cerrahi ayrımı ve cerrahinin süresi**
- **Obezite: aşırı kiloluluk arttırmıyor, obezite arttırıyor (düşük derecede inflamasyon, trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu)**

OKS: prokoagulan proteinler artar, regülatuar ters etkililer azalır (protein C-S ve antitrombin)

Kullanan ve kullanmayan arasında 3-5 kat fark

Eşlik eden trombofili varsa risk daha da artar

Östrojen içeren kombine de risk yüksek

Sadece progesteron içeren ile çelişkili sonuçlar

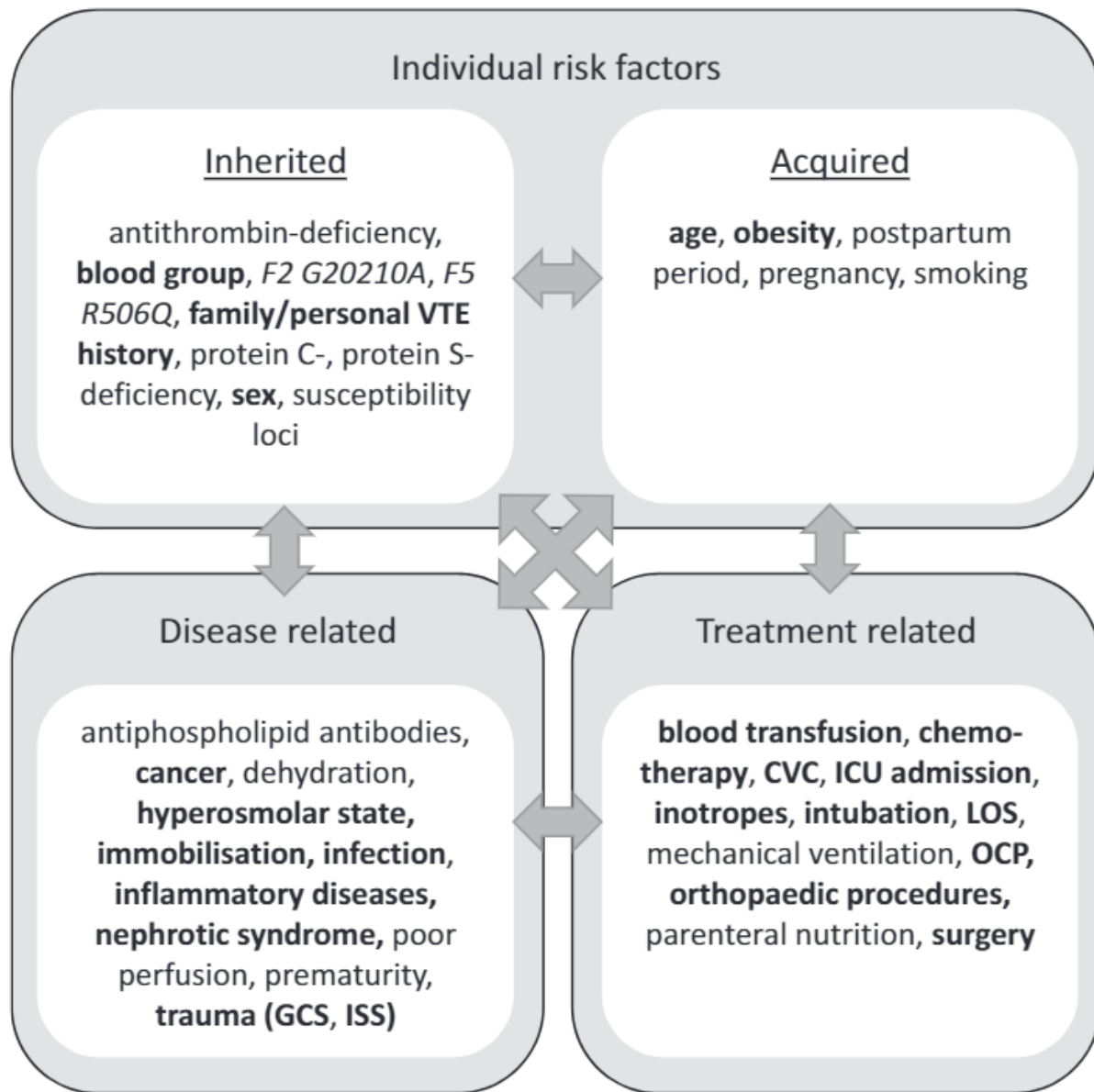


TABLE 1 | Pediatric venous thromboembolism risk-assessment models.

	Branchford et al. (36)	Sharathkumar et al. (27)	Arlingar et al. (23)	Atchison et al. (49)	Reiter et al. (52)^a	Kerlin et al. (50, 53)
Pediatric population	All	All	ICU	Non-ICU	ICU	All
Study design for score derivation	Retrospective case-control (1:2)	Retrospective case-control (1:2)	Retrospective case-control (1:3)	Retrospective case-control (1:7)	Literature review	Retrospective cohort
N	78:160	173:346	57:171	50:350		389
Validation method		Retrospective case-control (1:1)			Prospective, observational cohort study	Retrospective cohort
N		100:100			742	149
Risk factors comprising score	MV Infection LOS ≥ 5 days	Immobilization LOS ≥ 7 days OCP CVC Bacteremia Direct ICU admit	CVC LOS ≥ 4 days Infection	CVC Infection LOS ≥ 4 days	CVC Immobility >72 h Infection Orthopedic surgery Major trauma (ISS > 15) Malignancy OCP Burns >30% BSA Thrombophilia Age <1 or >14 years Obesity Hypercoagulable state	Male gender Asymmetric extremity CVC Active cancer Alternative diagnosis ^b

ICU, intensive care unit; MV, mechanical ventilation; LOS, length of stay; OCP, oral contraceptive pill; CVC, central venous catheters; ISS, injury severity score; BSA, body surface area.

Clinical characteristics associated with increased VTE risk in hospitalized children.

(Listed alphabetically due to current lack of expert consensus or robust data regarding relative risk contribution)

- Anticipated hospitalization > 72 h^{a,b}
 - Cancer (Active, not in remission)^b
 - Central venous catheter presence^{a,b}
 - Estrogen therapy started within last 1 month
 - Inflammatory disease (newly diagnosed, poorly controlled, or flaring)
 - Intensive Care Unit admission^a
 - Mechanical Ventilation^a
 - Mobility decreased from baseline (Braden Q score < 2)^b
 - Obesity (BMI > 99th %ile for age)^b
 - Post-pubertal age
 - Severe dehydration, requiring intervention^b
 - Surgery > 90 min within last 14 days^b
 - Systemic or severe local infection (positive sputum/blood culture or viral test, or empiric antibiotics)^b
 - Trauma as admitting diagnosis
-

Abbreviations: VTE, venous thromboembolism; BMI, body mass index.

Suggested thromboprophylactic interventions by VTE risk category.

	VTE Low (0–1 RFs) ^a	VTE Med (2 RFs) ^a	VTE High (> / = 3 RFs) ^a
Bleed Low (Unlikely to bleed)	Early mobilization	Early mobilization Mechanical	Early mobilization Mechanical Pharmacologic
Bleed Med (Moderate bleeding potential)	Early mobilization	Early mobilization Mechanical	Early mobilization Mechanical ± Pharmacologic
Bleed High (Current bleeding or high bleeding potential)	Early mobilization	Early mobilization Mechanical	Early mobilization Mechanical

Mechanical prophylaxis – Sequential compression device (preferred) and/or graduated compression stockings.

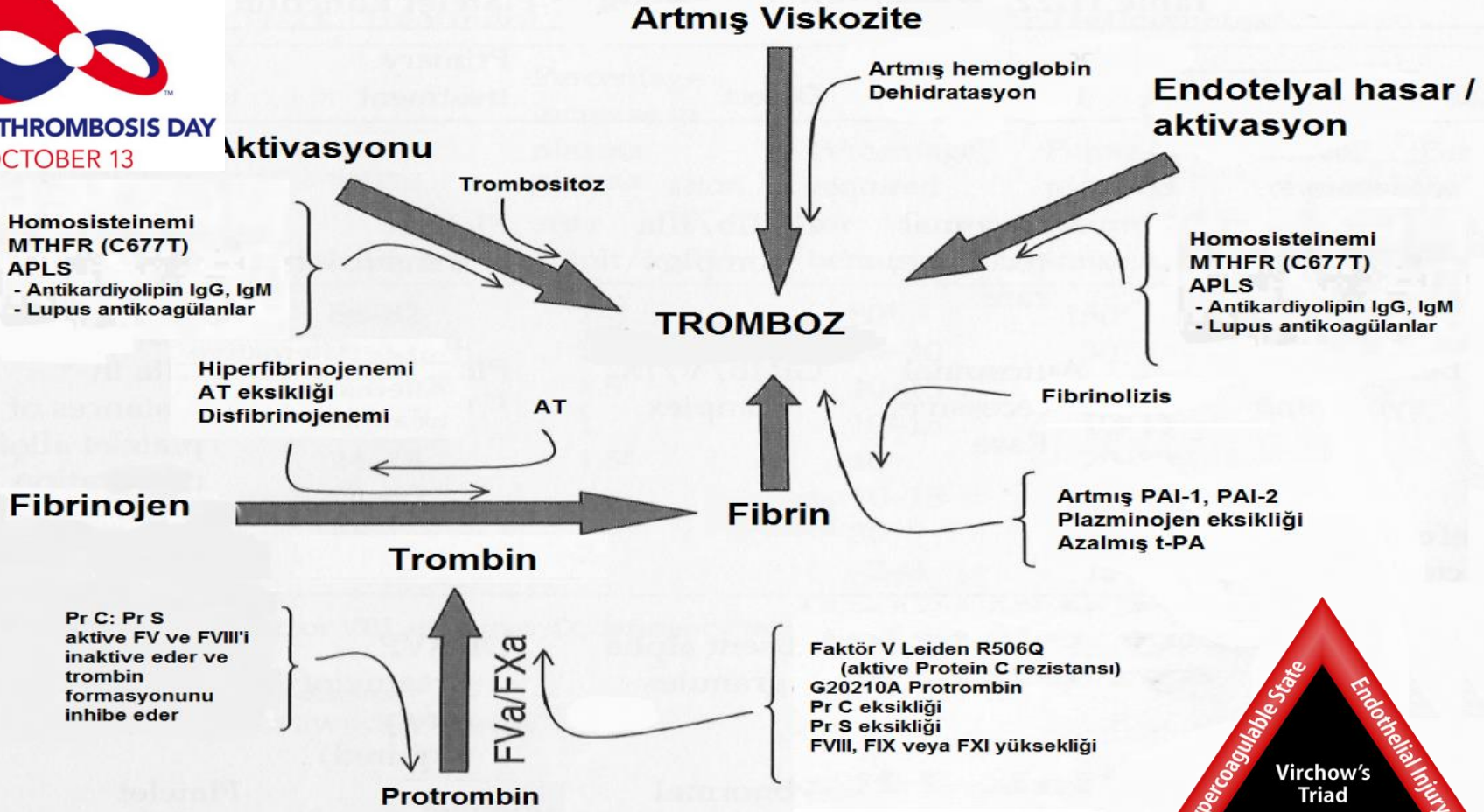
Pharmacologic prophylaxis – Low dose unfractionated heparin or low molecular weight heparin.

Abbreviations: RF, risk factors; VTE, venous thromboembolism.

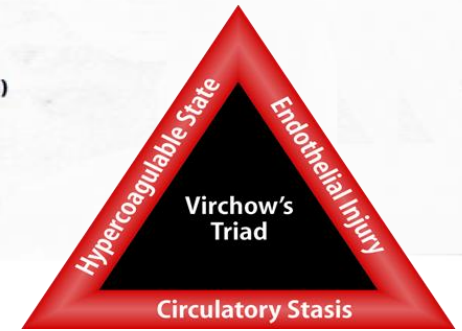
^a Defined by number of risk factors from [Table 1](#).



WORLD THROMBOSIS DAY
OCTOBER 13



Günümüzde Virchow Triadı



Kalıtsal Trombofili

- **Genetik olarak saptanmış tromboemboliye yatkınlık**
- **Kalp hastalığı gibi trombofilide multifaktöryel**
- **Çocukluk çağında erişkin dönemden farklı edinsel risk faktörleri daha sık.**
- **Bu nedenle çocukluk çağında trombofili taramasının yeri net değil,**

Kime önerelim;

- **Unprovoked ve tekrarlayan VTE de**
- **Kime önermeyelim; semptomatik ya da aseptomatik katater ilişkili tromboz**
- **Neye yarar; antikoagülan tedaviyi uzatmayı, tekrarlama riskini öngörmeyi, profilaksiyi (riskli durumlarda)**

- **Erişkinle çocuk farklılıkları**

- 1. Çocukta daha nadir ve eşlik eden faktör var**
- 2. Procoagülanlar yenidoğanda düşük (FV, VWF ve FVIII hariç) erişkinin %50 si.**

plazmin ve plazminojen aktivitesi düşük

- 3. sigara, obezite, ateroskleroz, diyabet gibi edinsel faktörler yok**

Doğal Antikoagülanların Eksiklikleri

- **Antitrombin;**
Antitrombin: FIIa, FIXa, FXa, FXIIa
Sıklık: %0,02
Homozigotluğu yaşamla bağdaşmaz
- **Protein C;**
Protein S ile birlikte → FVa ve FVIIIa
Sıklığı: %2
- **Protein S**
Sıklığı daha az %0,026-0,13

Prokoagülanların Artışı

- **Protrombin Mutasyonu:**

İkinci sıklıkta %2

Trombinin üretiminde artmaya neden oluyor,

FVa'nın yarı ömründe artış

- **FVIII artışı**

→ akut faz reaktanıdır

Doğal Koagölasyon İnhibitörlerine Direnç (Aktive Protein C direnci)

- **FV Leiden mutasyonu:**
Heterozigotluğu : %1-9 Avrupada
(Afrika ve Asyada nadir)
Protein C FVa yı inaktive edemez
- **Edinsel: OKS**

Aile Öyküsü

- Aile de trombozdan etkilenen var mı
- Erken yaşda mı?
- MI ya da AIS; <40 yaş
- Tekrarlayan düşükle

- **Çocuklarda ilk tromboz atağından genel popülasyona oranla daha sık genetik trombofili saptanmış. ***
- **Trombofili sadece bir neden %70 en az bir klinik faktör var, tek başına genetik yetmiyor**

TABLE 1 | Association-inherited thrombophilia with risk of VTE in children.

	Prevalence (%) (population)	Summary OR (95% CI) first VTE (19)	Summary OR (95% CI) recurrent VTE (19)	Annual risk (%; 95% CI) for recurrence after non- CVC-related VTE (31)	Annual risk (%; 95% CI) for VTE in asymptomatic carriers* (32)
Antithrombin deficiency	0.02	8.73 (3.12–24.42)	3.37 (1.57–7.20)	5.4 (2.6–10)	} 2.82 (1.63–4.80)
Protein C deficiency	0.2	7.75 (4.48–13.38)	2.53 (1.30–4.92)	1.3 (0.3–3.8)	
Protein S deficiency	0.03–0.13	5.77 (3.07–10.85)	3.76 (1.57–8.04)	0.7 (0.08–2.4)	
Factor V Leiden	3–7	3.56 (2.57–4.93)	0.77 (0.40–1.45)		0.25 (0.12–0.53)
Prothrombin mutation	1–2	2.63 (1.61–4.29)	2.15 (1.12–4.10)		0.42 (0.17–1.01)

*First- or second-degree relative of pediatric patient with venous thromboembolism (VTE) and thrombophilia.

OR, odds ratio; CI, confidence interval; CVC, central venous catheter.

- Ne erişkin ne de çocukta antikoagülasyonun süresinde trombofiliye göre düzenleme yok
- Uzatıp uzatmamayı karşılaştıran data yok ne çocukta ne erişkinde
- Uzatmaktan çok tromboflaksi, geçirilmiş DVT bile tek başına yeterli

- Çocuklarda VTE rekürrensi yıllık % 1,5 / yıl
- Bu risk değişken

Antitrombin için % 5,4 yıllık → Trombofilaksi

Protein C %1,3

Protein S %0,7

Risk faktörü yok %0,9

Yüksek riskli durumlarda aralıklı trombofilaksi ilk VTE atağı sonrasında trombofiliye bakılmaksızın (saptansın saptanmasın) verilmeli

- **Asemptomatik Bireyler (ailede var)**
- **Risk faktörleri hakkında bilgilendir, lifestyle**
- **Risk ilk atak için yıllık %2,82**
(antitrombin, Protein C ve S)
%0,42 (FVL ve FIIIm)
her hangi bir genetik yoksa %0,1
antitrombin, Protein C ve S → Yüksek riskli
FVL ve protrombin → düşük risk
Tanımlayamadığımız faktörler

- **Ailede öykü varsa OKS öncesi tara**

- 1. Derece akarabada VTE öyküsü varsa**

Asemptomatik bireyde OKS ile tromboz riski

Yüksek risk için (antitrombin, Protein C ve S)

→ %4,3

FVL ve protrombin → düşük risk için

→ %0,2-0,5/yıl

Ailede kuvvetli öykü varsa asemptomatik bireyde

OKS den kaçın (bilemediğimiz genetik faktörler)

Başka kontrasepsiyon öner

Kardeş için yıllık tromboz riski

Table 2 Estimated Incidence of a First Episode of Venous Thrombosis in Carriers over the Age of 15 of Various Thrombophilic Disorders

	Antithrombin, Protein C, or Protein S Deficiency	Factor V Leiden	Prothrombin Mutation
Overall (%/y, 95%CI)	1.5 (0.7–2.8)	0.5 (0.1–1.3)	0.4 (0.1–1.1)
Surgery, trauma, or immobilization (%/episode, 95%CI)	8.1 (4.5–13.2)	1.8 (0.7–4.0)	1.6 (0.5–3.8)
Pregnancy (%/pregnancy, 95%CI)	4.1 (1.7–8.3)	2.1 (0.7–4.9)	2.3 (0.8–5.3)
During pregnancy (% , 95%CI)	1.2 (0.3–4.2)	0.4 (0.1–2.4)	0.5 (0.1–2.6)
Postpartum period (% , 95%CI)	3.0 (1.3–6.7)	1.7 (0.7–4.3)	1.9 (0.7–4.7)
Oral contraceptive use (%/y of use, 95%CI)	4.3 (1.4–9.7)	0.5 (0.1–1.4)	0.2 (0.0–0.9)

Note: Data apply to individuals with at least one symptomatic first-degree relative.⁴⁵
y, year; CI, confidence interval.

143 kardeşi izlemiş, 81 i tek risk faktörü var beş yılda hiç birinde olmamış.

Açıklaması trombozlu olan kardeşinde olduğu gibi risk faktörü yok. Kateter, kardiyak hastalık, malinite, cerrahi gibi

- **Başka bir çalışmada genetik olarak meme kanseri taramasının getirdiği anksiyete %27 FVL taraması %43**
- **Çocukta tromboz nadir asemptomatik birey erişkin olunca kendi karar versin.**

Yalancı düşüklük Antitrombin için
Akut atak
Heparin
Karaciğer hastalığı
(DIC)
L-asparaginaz
Nefrotik sendrom
Protein kaybettiren enteropati

Yalancı düşüklük protein C ve S için

Akut atak

Kumadin

Karaciğer hastalığı

OKS

Nefrotik sendrom

Gebelik

DİC

İnfeksiyonlar (varicella)

- **Akut atakta bakma**
- **Anormal sonuçta tekrarla**
- **Yaşa bağlı değişime dikkat et**
- **Gerekirse birinci derece akrabalarına bak**

ÇOCUKLARDA ANTİTROMBOTİK TEDAVİ

Aytemiz Gürgey

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Unfraksiyone Heparin

- **Antitrombinin etkisinin arttırarak etkili**
- **Uygulama yolu (iV, nadiren SC)**
- **Yarı ömrü: kısa**
- **Hızlı antikoagülasyon ve hızlı etkisinin geçmesi eklenen durumular (dializ, anjio ya da KVC ameliyatı)**

Tablo 1. Sistemik heparin tedavisi uygulama protokolü

- I. Yükleme dozu*: 75 U/kg iv (10 dakikadan daha uzun sürede verilmelidir)
- II. Başlangıç devam dozu: 1 yaşından küçük çocuklar için: 28 U/kg/saat
1 yaşından büyük çocuklar için: 20 U/kg/saat
- III. Heparin dozu aPTT değeri 60-85 saniye olacak şekilde ayarlanmalıdır (Bu değerinde anti-Faktör Xa düzeyinin 0.3-0.7 arasında olduğu kabul edilmektedir).

Çocuklarda aPTT ile takipte her zaman iyi sonuç alınmadığı için anti FXa ile takip tercih edilmektedir.

Yeterince heparin verilmesine rağmen aPTT de artma gözlenmezse, anti-faktör Xa ile takip edilmelidir.

* Yükleme dozu yenidoğanda farklıdır.

Yenidoğanda kanama riski yüksek olduğu için ya yapılmaz ya da azaltılmış doz uygulanır

Tablo 2. aPTT değerlerine göre heparin doz ayarlaması

aPTT, sn.	Bolus, U/kg	Kesme (dakika)	Değişiklik oranı %	aPTT tekrarı *
<50	50	0	+10	4 saat sonra
50-59	0	0	+10	4 saat sonra
60-85	0	0	0	Ertesi gün
86-95	0	0	-10	4 saat sonra
96-120	0	30	-10	4 saat sonra
>120	0	60	-15	4 saat sonra

Tablo 3. Uzun aPTT değeri elde edildiğinde heparin etkisinin ortadan kaldırılması.

Heparin son dozundan sonra geçen süre, dakika	Protamin dozu mg/100 U heparin
<30	1.0
30-60	0.5-0.75
60-120	0.375-0.5
>120	0.25-0.375

Maksimum doz 50 mg. İnfüzyon hızı 10 mg/ml konsantrasyonda olacak şekilde 5 mg/dk'yı geçmemelidir. Balığa karşı hipersensitivitesi olduğu bilinenlerde, daha önce protamin uygulandığında hipersensitivite geliştirenlerde, protamin içeren insülin aldıktan sonra hipersensitivite geliştirmiş olanlarda hipersensitivite reaksiyonu gelişebilir

**İnfanlarda doz yüksek heparine dirençli;
antitrombin fizyolojik düşük**

antiFXa: 0.35-0.7

LMWH

- FXa üzerinden etkili
- SC ya da nadiren İV inf.
- Kısa süreli antikoagülasyonda (3 ay)
- İlaç ya da gıda etkileşimi az, kanama riski, HIT riski az.

Enoxaparin	Tedavi Dozu	Profilaksi dozu
< 2 ay	1,5 mg/kg/doz günde 2 defa	1,5 mg/kg tek doz
>2 ay	1 mg/kg/doz günde 2 defa	1 mg/kg tek doz

- **Hedef antiFXa uygulamadan 4-6 saat sonra**
- **Tedavide 0,5-1 IU/ml**
- **Profilakside 0.35-0.7 IU/ml**
- **Günde tek doz rejiminde çukur değer bakılıyor istenen çukur değer 0.1 IU/ml**
- **Protamin UFH de olduğu kadar etkili değil**
- **8 saat içinde 100 ünite → 1 mg**
- **8 saatte sonra 50 ünite → 1 mg şeklinde doz hesaplanır.**
- **Tinzaparin/deltaparin**

Vitamin K antagonistleri

- II,VII,IX,X aktivitesi için gerekli olan gamakarboksilasyonu bozarak etkili.
- Yarı ömrü: 40 saat
- 3-5 gün sonra etkisi sonlanıyor.
- Günde tek doz oral
- Uzun süreli kullanımı osteopeni yapar

Tablo 6. INR'yi 2-3 arasında tutmak için uygulanan oral antikoagülan tedavi protokolü

I. birinci gün: INR 1-1.3 arasında ise :

Doz = 0.2 mg/kg

II. 2-4 günlerde INR'ye göre yükleme

INR	Yapılacak işlem
1.1-1.3	başlangıçtaki yükleme dozunu tekrarla
1.4-1.9	başlangıçtaki yükleme dozunun %50'si
2-3	başlangıçtaki yükleme dozunun %50'si
3.1-3.5	yükleme dozunun %25'i
>3.5	INR <3.5 olana kadar kes, daha sonra önceki dozun %50'sinden daha az doz ile başla

III. idame dozu

INR	Yapılacak işlem
1.1-1.4	dozu %20 artır
1.5-1.9	dozu %10 artır
2-3	değişiklik yapma
3.1-3.5	dozu %10 azalt
>3.5	INR <3.5 olana kadar kes, daha sonra önceki dozun %20'sinden az dozla başla

Etkisini sonlandırmak istiyorsak k vitamini, acil cerrahi gereken durumlarda ya da kanama durumunda PCC (25-50 ü/kg) yoksa TDP (15 ml/kg)

Antiplateletler

**Arteriyel tromboz,
Tekrarlayan iskemik atak,
endovasküler stende bağlı trombüsde,
Kawasaki de**

	Asetilsalisilik Asit	Dipiridamol	Clopidogral
Etki Őekli	COX	ADA Fosfodiesteraz	GPIIb/IIIa
Yarı Ömrü	5-7 gün	12-14 saat	14 gün (prodrug)
Doz	1-5 mg/kg	2-5 mg/kg	0.2mg/kg
Kanama Durumunda	Trombosit Transfüzyonu	Trombosit Transfüzyonu	Trombosit Transfüzyonu Tekrarlayan dozda Ya da rVIIa

Direk Antikoagülanlar

- **Direk Trombin inhibitörü: sadece serbest dolaşan trombine etkili (iV)**
Bivalirudin, Argatroban (HiT de)
- **Faktör Xa inhibitörleri:**
Fondaparinux (sc, HiT)
Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban (oral)
→ Çocuklarda kullanımı yaygın değil, yeni yeni çalışmalar yayınlanıyor. Antagonistleri yok.

Trombolitik Tedavi

- Organ ya da extremiteyi tehdit eden durumlarda
- Konrendikasyonu; Aktif kanama, kafa tramvası, yakın zamanda CPR, kontrolsüz hipertansiyon, yakın zamanda geçirilmiş ameliyat, GIS kanama
- Yenidoğanda plazminojen düşük olduğu için TDP ile birlikte verilir

Tablo 7. tPA'nın lokal uygulama dozları

<i>Vücut ağırlığı</i>	<i>Tek lümenli Central venous line (CVL)</i>	<i>Çift lümenli CVL</i>	<i>SC port</i>
10 kg ve altı	0.5 mg tPA%0.9 NaCl ile dilüe edilerek lümen dolacak şekilde verilir	Ayn zamanlarda her bir lümeneye 0.5mg tPA %0.9NaCl ile dilüe edilerek lümen dolacak şekilde verilir	0.5mg tPA 3 ml'ye kadar %0.9 NaCl ile dilüe edilir
10 kg ve üstü	1 mg tPA 1 ml %0.9 NaCl içinde lümeni dolduracak şekilde verilir, maksimum doz 2 ml içinde 2 mg'dır	1 mg/ml Ayn zamanlarda her bir lümeneye maksimum 2 ml (2 mg/lümen) maksimum 2 ml (2 mg/lümen)	2 mg 3 ml'ye kadar %0.9 NaCl ile dilüe edilir

Sistemik trombolitik tedavi&*Yükleme**İdame**Monitorizasyon*

UK	4400 U/kg	4400 U/kg/saat 6-12 saat	fibrinojen, TCT, PT, APTT
SK	2000 U/kg	2000 U/kg/saat 6-12 saat	fibrinojen, TCT, PT, APTT
tPA^a IV veya bolus (devamlı)			
3 aydan küçük çocuklarda	yok	0.06 mg/kg/saat de artma	Görüntüleme ile pıhtıyı incele Fibrinojen (F1)'e bak, D-dimer ve FSP
3 ay-21 yaş	yok	0.03 mg/kg/saat	Görüntüleme ile incele F1'e bak, D-dimer ve FSP de artma

*: trombin pıhtılaşma zamanı

&: standart heparin tedavisi trombolitik tedavi sırasında veya hemen biliminde başlanır. Heparinin yükleme dozu verilmeyebilir.

Optimal idame tedavi süresi konusunda kesin bir öneri yoktur.

^atercih edilen trombolitik ilaç

1 IN **4**

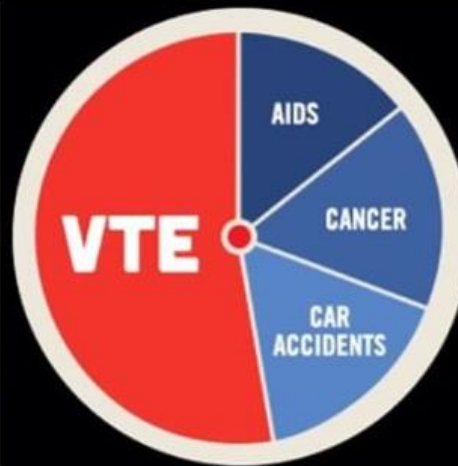
DIE from **THROMBOSIS**
complications



THINKVTE



WORLD THROMBOSIS DAY
13 OCTOBER





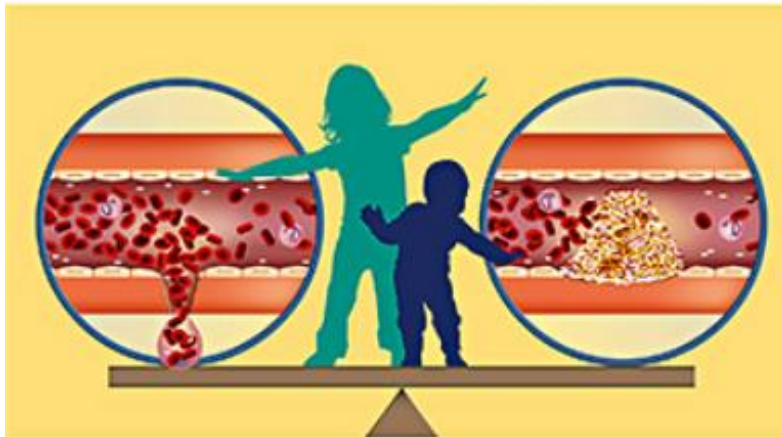
DÜNYA TROMBOZ GÜNÜ
13 EKİM

SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis

Editors

Victor S. Blanchette
Leonardo R. Brandão
Vicky R. Breakey
Shoshana Revel-Vilk

2nd, revised and extended edition



KARGER

SickKids

CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

CHEST
ONLINE

Antithrombotic Therapy in Neonates and Children

Paul Monagle, Elizabeth Chalmers, Anthony Chan, Gabrielle deVeber, Fenella Kirkham, Patricia Massicotte and Alan D. Michelson

Chest 2008;133;887S-968S
DOI 10.1378/chest.08-0762

The online version of this article, along with updated information and services can be found online on the World Wide Web at:
http://www.chestjournal.org/content/133/6_suppl/887S.full.html

CHEST is the official journal of the American College of Chest Physicians. It has been published monthly since 1935. Copyright 2008 by the American College of Chest Physicians, 3300 Dundee Road, Northbrook, IL 60062. All rights reserved. No part of this article or PDF may be reproduced or distributed without the prior written permission of the copyright holder.
(<http://www.chestjournal.org/site/misc/reprints.xhtml>) ISSN:0012-3692

AMERICAN COLLEGE OF
 CHEST
PHYSICIANS®

Downloaded from www.chestjournal.org at Swets Blackwell Inc on September 16, 2009
© 2008 American College of Chest Physicians