

# **ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TROMBOZA YAKLAŞIM**

**Arş. Gör. Dr. Cansu SUSKUN**

**Danışman: Doç. Dr. Zeynep Canan ÖZDEMİR**

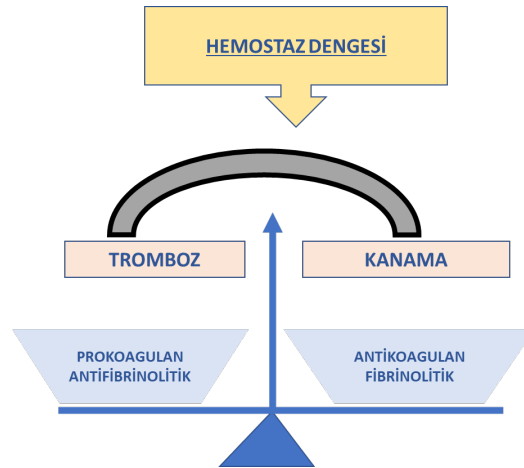
**09 Haziran 2020**

## Çocukluk çağında tromboz

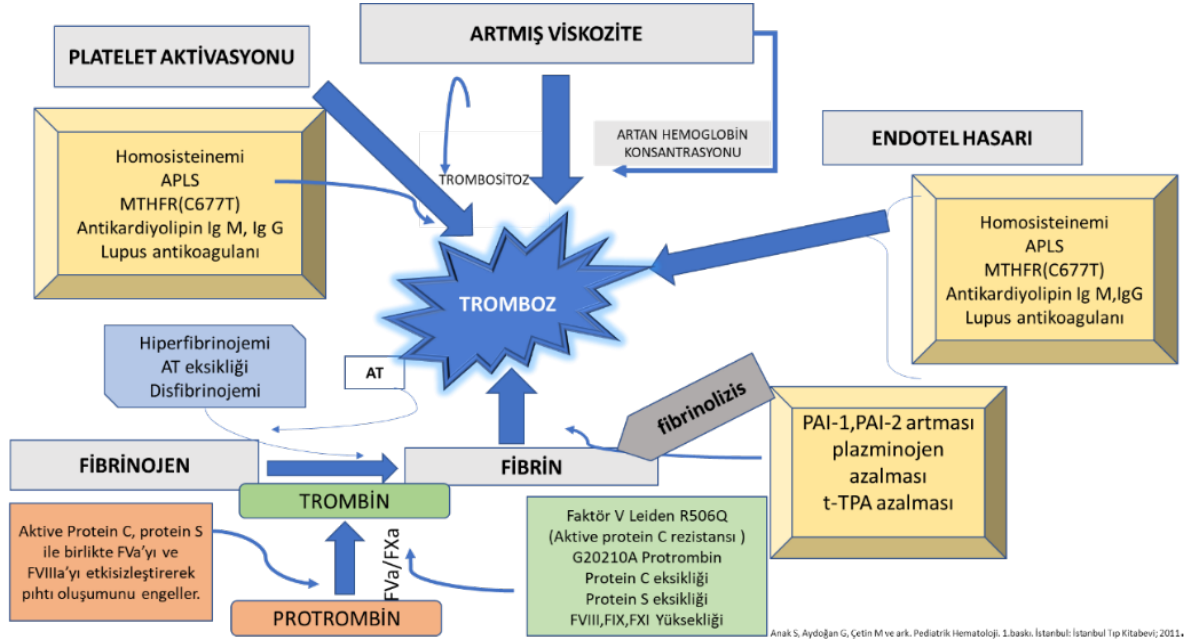
Tromboz, damarlarda oluşan trombüs ve emboliler sonucunda çeşitli organlarda dolaşım bozukluğuna bağlı işlev azalması, bozukluğu veya kaybına neden olabilen bir hastalıktır. Birçok sistem ve organ etkilenebildiği için klinik bulgular çok değişken olabilir ve bu nedenle hemen her hastalığın ayırıcı tanısında düşünülmesi gerekli bir durumdur. Tromboz, daha çok erişkin hastalığı olarak bilinirken, son 20 yılda tanı olanaklarının gelişmesi, özellikle doppler ultrasonografi, tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, yöntemlerinin uygulamaya girmesi ile daha fazla sayıda hastaya tanı konmaya başlanmıştır. Kateter takılması gibi çeşitli girişimsel işlemlerin giderek artan oranda kullanılması tromboz olaylarının artmasına neden olmuştur (1). Trombofili, çoğunlukla laboratuvar testlerinde saptanan, tromboz için kalıtsal risk faktörlerini tanılamak için kullanılmaktadır. Hem klinik olarak tanı almış hasta grubunu, hem de klinik tanısı olmayan sadece laboratuvar tanısı alan bireyleri kapsamaktadır.

### Etiyopatogenez

Tromboz, prokoagulan, antikoagulan ve fibrinolitik etkenler arasındaki hassas dengelerin bozulması sonucu gelişir. Venöz tromboz oluşumunda 1856'da Virchow'un tanımladığı teori halen geçerliliğini sürdürmekte olup venöz tromboz oluşumunda üç temel unsur mevcuttur: damar duvarında zedelenme(endotel lezyonu), kan akımında yavaşlama(staz), kan bileşimindeki değişiklikler olarak tanımlanır. Geçmişte ve günümüzde kullanılan Virchow triadı şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir (şekil 1-2)(3).

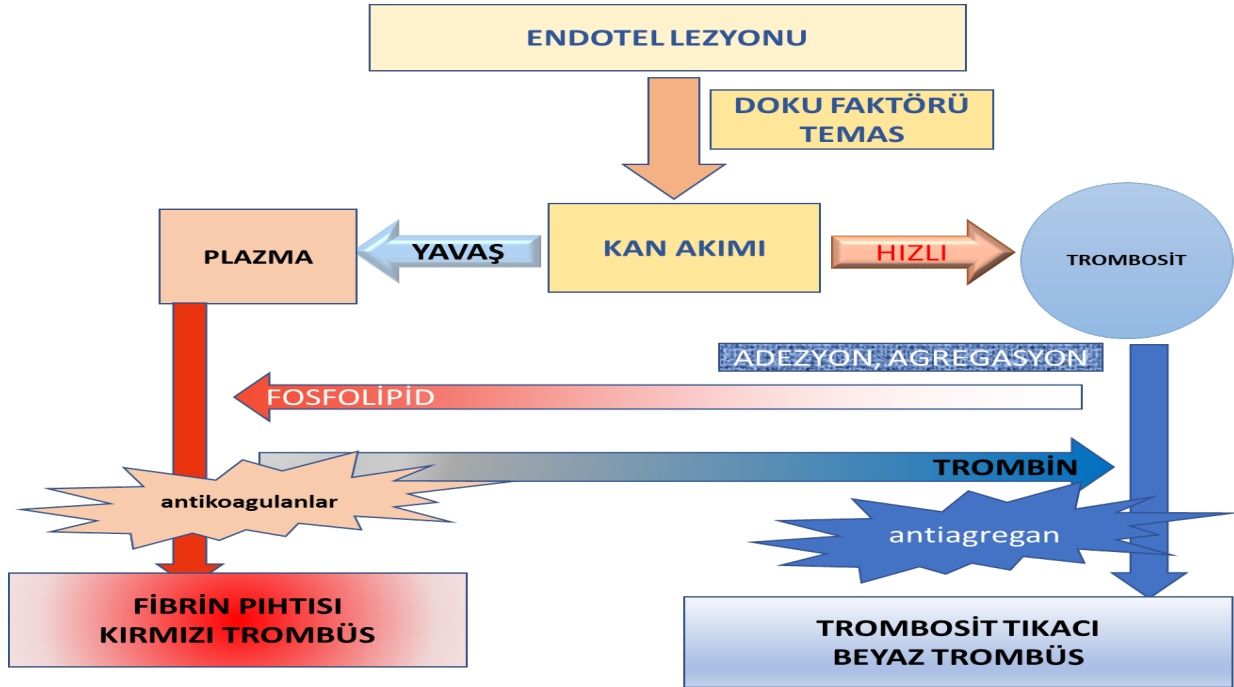


Şekil1. Geçmişte kullanılan Virchow triadı



Şekil 2. Günümüzde kullanılan Virchow triadı (3)

Trombüs oluşumu venleri, arterleri, kalp boşluklarını ya da mikro-dolaşımı etkiler. Arteriyel trombozda kan akımının hızlı olması ateroskleroz ve trombositlerdeki değişim; venöz trombozda kan akımının yavaş olması, staz ve hiperkoagülabilité ön plandadır. Arteriyel ve venöz tromboz gelişiminde rol oynayan faktörler şekil 3’de gösterilmiştir (2).



Şekil 3. Arteriyel ve venöz tromboz gelişiminde rol oynayan faktörler(4,5)

## Epidemiyoloji

Önceki yıllara göre, çok erkenden kaybedilen bir çok olgunun yaşatılması, daha sık kateter kullanımı ve tromboz oluşumunu tetikleyen girişimsel işlemlerin tanı ve tedavi amacıyla kullanılması ile günümüzde çocuklarda tromboz sıklığı 34/10,000'ten 58/10,000'e, yükselmiştir(4-8). Çocukluk çağında tromboza en sık <1 yaş ve ergenlik döneminde rastlanılır. (5,6). Venöz tromboemboli (VTE) ilişkili- ölüm oranı %2,2, post-trombotik sendrom oranı %12,4, trombozun tekrarlama oranı %8,1 olarak bildirilmiştir (9-10).

### Tromboz oluşumu için risk faktörleri

**Kalıtsal risk faktörleri:** Faktör V-Leiden / Aktive protein C rezistansı (APC rezistansı), protrombin gen mutasyonu (G20210A), plazminojen eksikliği, antitrombin eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği, trombodülin eksikliği, MTHFR gen mutasyonu (C677T), lipoprotein (a) yüksekliği, disfibrinojenemi, heparin kofaktör-II eksikliği, artmış fibrinojen, faktör VIII, IX, XI aktivitesi, hiperhomosisteinemi, artmış trombin ile kative olan fibrinoliz inhibitörü (TAFI) aktivitesi, azalmış doku plazminojen aktivatörü (t-PA) aktivitesi olarak görülmektedir. Lipoprotein (a) yüksekliği, disfibrinojenemi, hiperhomosisteinemi, artmış fibrinojen, faktör VIII, IX, XI aktivitesi her zaman kalıtsal olmayabilir (11,12). En sık saptanan risk faktörü faktör V-Leiden mutasyonudur. Trombozlu hastada sıklığı %20-50, toplumda sıklığı %3-7 olarak bildirilmiştir. Kalıtsal risk faktörlerinin sıklığı tablo 1'de gösterilmiştir (12).

**Tablo 1.** Kalıtsal risk faktörleri ve sıklıkları

Kalıtsal risk faktörleri		
Kalıtsal bozukluk	Trombozlu hastada sıklığı (%)	Toplumda sıklığı (%)
Faktör V-Leiden	20-50	3-7
Protrombin gen mutasyonu (G20210A)	6.2	1.7-3
Protein C eksikliği	3-9	0.14-0.5
Protein S eksikliği	2-7.6	0.7
Antitrombin eksikliği	1.-1-5	0.17

**Edinsel risk faktörleri:** En sık karşılaşılan risk faktörü kateter uygulamalarıdır. Bunun yanı sıra dehidratasyon, immobilizasyon, travma, hematolojik hastalıklar, vasküler nedenler, kemoterapötik ilaçlar, oral kontraseptif kullanımı, nefrotik sendrom ve kardiyak hastalıklar edinsel risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Edinsel risk faktörleri tablo 2’de sınıflandırılmıştır (11,12).

**Tablo 2.** Edinsel risk faktörleri

Hematolojik nedenler	Vasküler nedenler;	Kemoterapi ile ilişkili nedenler
✓ Orak hücreli anemi	✓ Yaş(yenidoğan,ergen)	✓ L-asparajinaz tedavisi
✓ Hiperlökositoz(akut lösemi)	✓ Immobilizasyon	✓ Steroid tedavisi
✓ Disproteinemiler; Multipl myeloma Waldenstrom makroglobulinemisi Kriyoglobulinemi	✓ <b>Kalıcı santral kateter (en ciddi risk faktörü)</b>	<b>Diğer nedenler</b>
✓ Hiperviskozite sendromları; Myeloproliferatif hastalıklar Kronik miyeloid lösemi Esansiyel trombositemi Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri	✓ Travma	✓ Diyabetik anne bebeği
✓ Antifosfolipid sendromu	✓ Şok	✓ Nefrotik sendrom
	✓ Sistemik lupus eritematozus Antikardiyolipin antikor	✓ Gebelik
	✓ Lupus antikoagulan	✓ Oral kontraseptif kullanımı
	✓ Enfeksiyon (HIV, Varisella, ...)	✓ Obezite
	✓ Termal hasar	<b>Kardiak nedenler;</b>
	✓ Ağır dehidratasyon	✓ Siyanotik kalp hastalığı
	✓ Cerrahi	✓ Prostetik kalp hastalıkları
		✓ Atriyal fibrilasyon
		✓ Konjenital kalp anomalileri
		✓ Kawasaki hastalığı
		✓ Kardiak katerizasyon

### Laboratuvar testleri

**İlk aşamada istenecek testler:** Faktör V-Leiden mutasyonu / APC rezistansı, protrombin G20210A mutasyonu, antitrombin III aktivitesi, protein C ve protein S antijen düzeyi ve aktivitesi, homosistein düzeyi, lipoprotein (a) düzeyi, faktör VIII aktivitesi(

**İkinci aşama testler:** Disfibrinojenemi, faktör IX, X, XI aktivitesi çalışılmalıdır. (12)

Simone ve arkadaşları, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonunun tromboza katkısının olmadığını göstermişlerdir (15).

### Ne zaman kalıtsal trombofili varlığı düşünülmeli ?

- Genç yaşta (<45 yaş) tromboz görülmesi
- Tekrarlayan ya da hayati tehdit eden tromboz
- Alışılmadık yerde tromboz
- Aile öyküsü: VTE olgularının yaklaşık %30’u familiyaldir.

- Alt ekstremiteler ve pelvis dışında yerleşim gösteren olgular
- Masif venöz tromboz
- Gebeliklerde tekrarlayan VTE ya da fetüs kayıpları.
- Spontan neonatal tromboz
- Oral antikoagülan tedaviye bağlı deri nekrozu
- Gezici yüzeysel tromboflebitler
- Açık risk yaratan edinsel faktörlerin yokluğu (13,14)

### **Venöz tromboembolide klinik bulgular**

Venöz tromboz en sık alt ekstremitte ve pelvis derin venlerinde görülür. Üst ekstremitte venleri, alt ve üst ekstremitelerin yüzeysel venleri, serebral sinüsler, retina venleri, abdominal venlerde (mezenter, portal, hepatik ve renal venler gibi) de görülür.

- Periferik damar (ekstremitte venleri) trombozunda genellikle tek taraflı ağrı, ödem, hareket kısıtlılığı,
- Vena cava superior trombozunda boyun ve yüzde şişme, bilateral periorbital ödem, baş ağrısı,
- İnternal juguler ven trombozunda boyunda ağrı ve şişme, boyun lateralinde palpe edilen kitle, trismus,
- Renal ven trombozunda hematüri, trombositopeni, karında ele gelen kitle, üremi, oligüri/anüri (iki taraflı ise), nefrotik sendromun eşlik ettiği renal ven trombozunda ek olarak proteinüri ve ödem,
- Portal ven trombozunda splenomegali, trombositopeni, peteşi, mukozal kanama, solukluk, portal hipertansiyona bağlı varislerden dolayı gastrointestinal kanama,
- Pulmoner embolide ani gelişen göğüs ağrısı, nefes alıp vermede zorluk, öksürük, hemoptizi, siyanoz gibi hipoksik bulgular, sağ kalp yetmezliği geliştirse hepatomegali ve periferik ödem görülebilir (12).

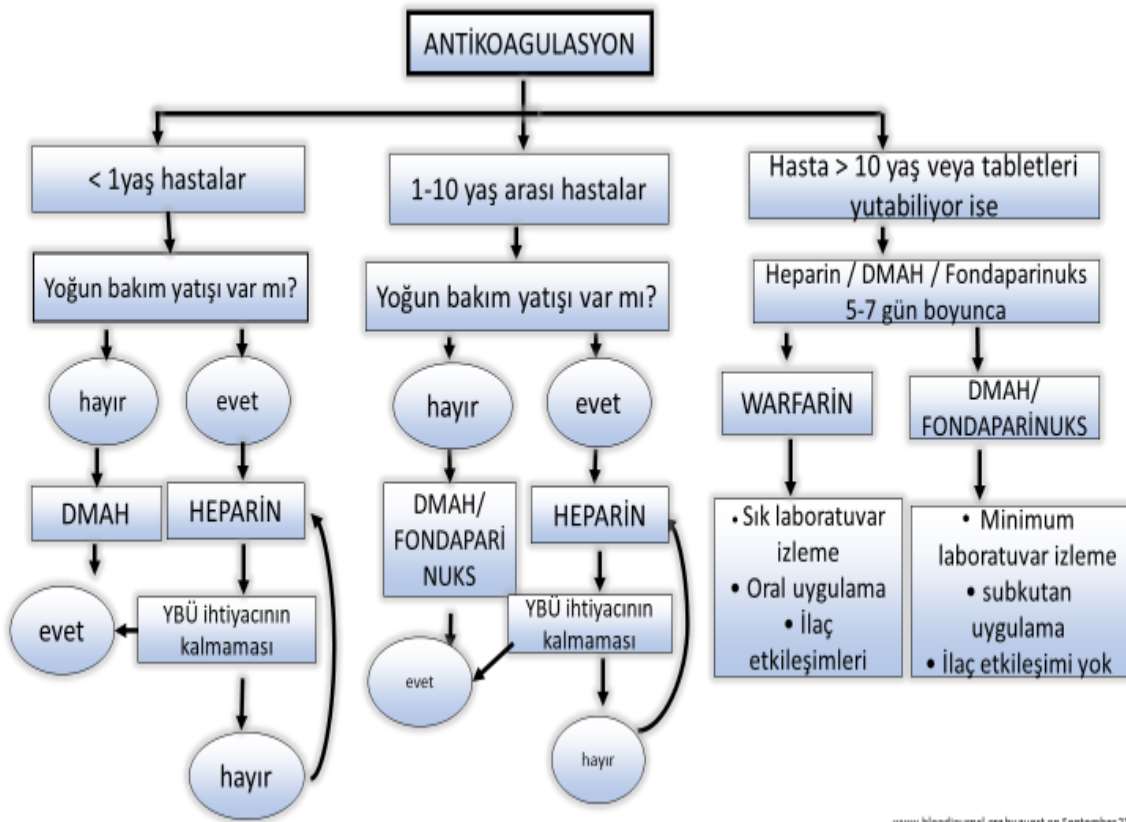
### **Arteriye trombozlarda klinik bulgular**

Periferik ekstremitte arter trombozunda ağrı, solukluk, ekstremitede soğukluk, ileri dolaşım bozukluğunda nekroza bağlı demarkasyon hattı, merkezi sinir sistemi arterlerinin trombozunda hemiparezi, afazi, bilinç değişikliği, görme bozuklukları, fokal ve jeneralize konvulziyon, kraniyal sinir felçleri ve ataksi görülebilir (12).

## Tromboembolik olaylarda tedavi

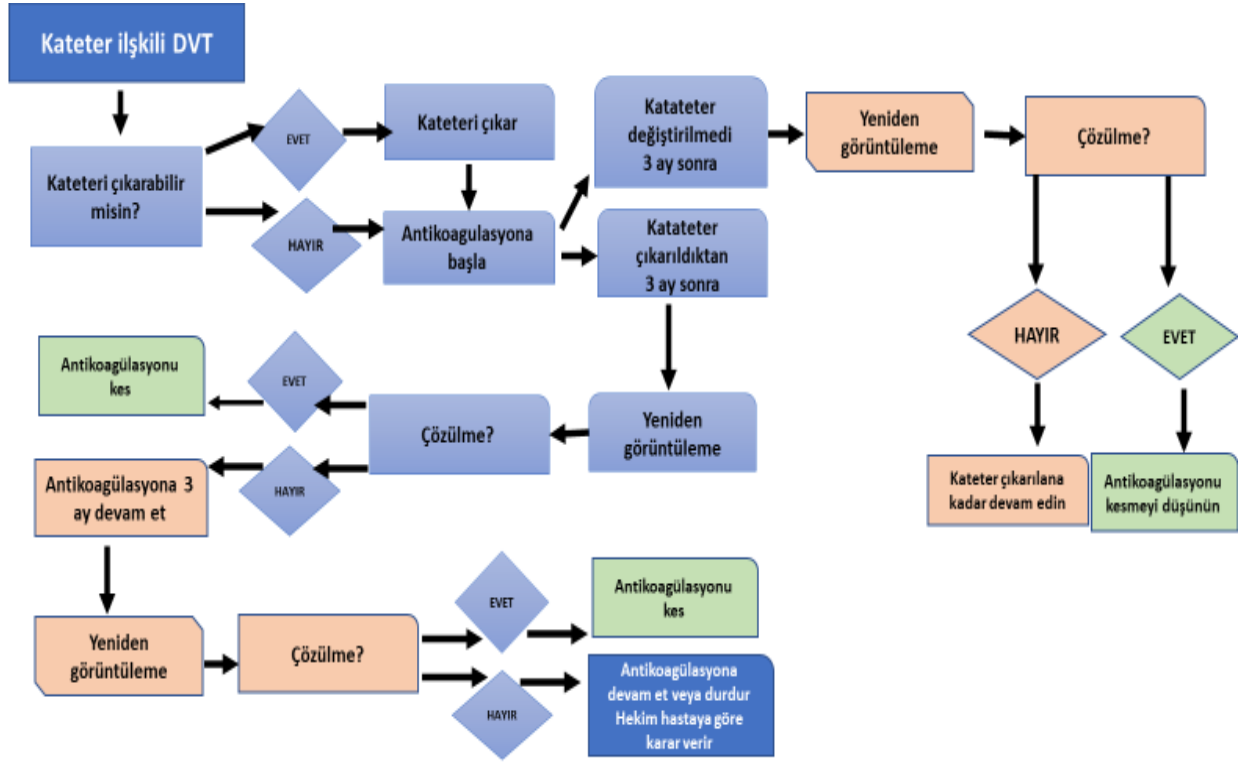
- **Destek tedavi; Hastanın** immobilizasyonun sağlanması, fizik tedavi ve rehabilitasyon desteği, dehidratasyon ve enfeksiyondan koruyucu önlemlerin alınması, obezite ve komplikasyonlarının tedavisi destek tedavide önemlidir.
- **Antitrombotik tedavi:** Fraksiyone edilmemiş heparin (Unfractionated heparin; UFH, standart heparin); düşük molekül- ağırlıklı heparin (Low molecular weight heparin; LMWH, DMAH), oral K vitamini antagonistleri (Warfarin) kullanılmaktadır. Son yıllarda Direkt FXa/trombin inhibitörleri ilgili çalışmalar mevcuttur.
- **Trombolitik tedavi:** Doku plazminojen aktivatörü (t-PA), ürokinaz, ve streptokinaz
- **Trombektomi** yer alır. (11)

Çocukluk çağı trombozunda üzerinde fikir birliğine varılmış randomize klinik çalışmalar yoktur. Tedavi yönetimi olgu serileri ve derleme türündeki makalelere dayanmaktadır. Yaşa göre antikoagülan tedavi yaklaşımı şekil 4’de, kateter ile ilişkili trombozun ve idiyopatik alt ekstremitte derin ven trombozunun (DVT) tedavi algoritması şekil 5 ve 6’da gösterilmiştir (1).



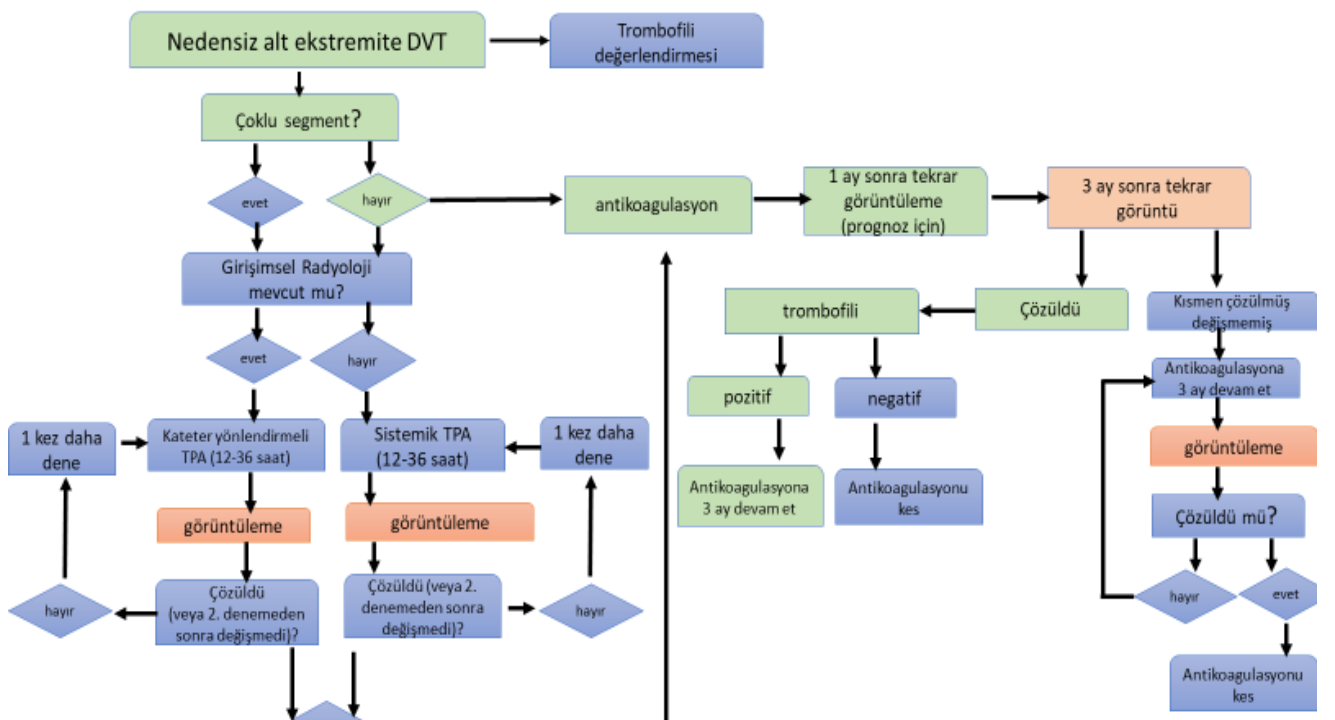
www.bloodjournal.org by guest on September 21, 2017.

Şekil 4. Yaşa göre antikoagülan tedavi yaklaşımı (1)



Young G. How I treat pediatric venous thromboembolism. Blood 2017

Şekil 5. Kateter ilişkili derin ven trombozunda tedavi algoritması(1)



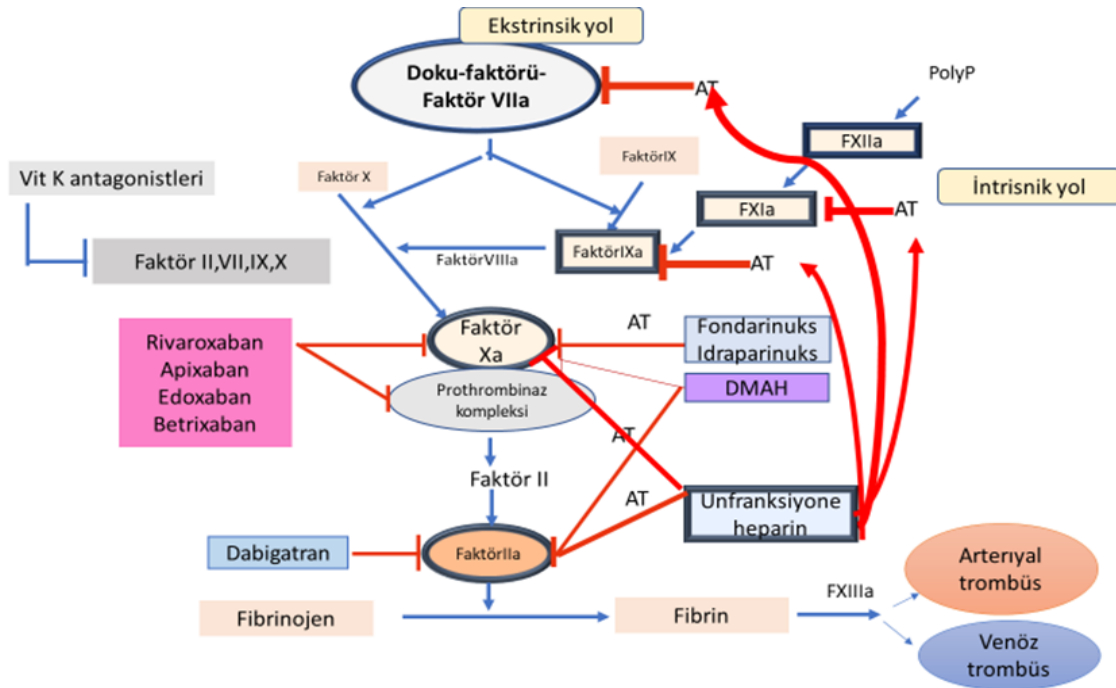
Young G. How I treat pediatric venous thromboembolism. Blood 2017

Şekil 6. Nedensiz alt ekstremitte derin ven trombozunda tedavi algoritması



## Antitrombotik tedavi

En yaygın kullanılan antikoagulan olan standart heparin, kişiler arası ve aynı kişide farmakokinetik farklılık gösterebilir. Altı yaşından küçük çocuklarda azalmış ve değişken antitrombin düzeylerinin neden olduğu göreceli heparin rezistansı mevcut olduğu görülmüştür. Yeterli terapötik düzey eldesi çok güçtür. Trombüs yayılıyor/ klinik bulgu varsa standart heparin ilk seçenek olarak kullanılır. Yaşamı, organı veya ekstremiteleri tehdit eden trombozlarda tek başına standart heparin yetersizdir. Kısa süreli antikoagulan etki isteniyorsa (yarılanma ömrü 30 dk).72 saat içinde cerrahi girişim planlanıyorsa önerilir. VTE için 3-5 gün kullanılır, DMAH'a geçilir. Serebral sinovenöz trombozda, DVT, umbilikal arter kateterizasyona bağlı trombozda daha uzun süre kullanım halen geçerlidir. Son yıllarda DMAH, bazı durumlarda ilk seçenek tedavidir. Antitrombotik tedavide kullanılan ilaçların etki mekanizmaları şekil 7'de gösterilmiştir. (12-13,16)



Şekil 7. Antitrombotik tedavide kullanılan ilaçların etki mekanizmaları (20,21)

## Fraksiyone edilmemiş heparin (Unfractionated heparin; UFH), standart heparin

Standart heparin 5-30 Kd ağırlığında polimerden oluşan, polisakkarid yapıda bir ilaçtır. Trombin, FXa ve diğer aktive faktörleri inhibe eden antitrombinin doğal etkisini güçlendirir. Doku faktörü inhibitörüne bağlanarak FXa'nın inhibisyonu katalize eder. Endotel hücrelerinin depolimerizasyonu ve renal yolla uzaklaştırılır. Tedavi monitorizasyonunda daha çok aktive

parşiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) kullanılır. Tedavi öncesinde tam kan sayımı, PZ, aPTZ ve tromboz etiyojisine yönelik laboratuvar tetkikleri için kan örnekleri alınmalıdır. Standart heparin için terapötik aralık aPTT değeri 60-85 sn, ya da anti-faktör Xa düzeyi 0.35-0.7 ünite/ml olacak şekilde ayarlanmalıdır (Şekil 8) (16).

APTT(s)	Anti-factor Xa level (IU/ml)*	Bolus (U/kg)	Tedaviye ara verme	Değişme oranı (%)	APTZ Tekrarı
<50	<0.1	50	--	↑20	4 saat
50-59	0.1-0.34	--	--	↑10	4 saat
<b>60-85</b>	<b>0.35-0.70</b>	--	--	Değişim yok	Ertesi gün
86-95	0.71-0.89	--	--	↓10	4 saat
96-120	0.9-1.2	--	30	↓10	4 saat
>120	>1.2	--	60	↓15	4 saat

**Şekil 8.** Standart heparin için tedavi doz ayarlama skalası (14)

Anti faktör-Xa aktivitesi ortalama 4 saatte zirve yapar. Bu nedenle kullanımdan sonraki 4. saatte anti-Xa düzeyine bakılmalıdır ve o düzeye göre heparin doz değişikliği yapılmalıdır (şekil 9) (16).

Anti-FXa U/mL	Tedaviye ara verme	Doz değişikliği	Anti-FXa tekrarı
<0,35	-	%25 artır	Yeni dozdan 4 saat sonra
0,35-0,49	-	%10 artır	Yeni dozdan 4 saat sonra
0,5-1	-	Aynı dozda	Ertesi gün, bir hafta sonra, aylık
1.1-1.5	-	%20 azalt	Yeni doz öncesi
1.6-2.0	-	%30 azalt	Yeni doz öncesi ve 4 saat sonra
>2.0	Yeni doz öncesi Anti-FXa 0.5 U/ml olana kadar	%40 azalt	Değilse 12 saatte bir

**Şekil 9.** Anti faktör Xa düzeyine göre heparin doz ayarlaması

Hemostatik sistem fizyolojisi yenidoğan ve çocuklarda farklıdır. Koagülasyon proteinleri konsantrasyonu çocukluk çağı boyunca değişmektedir. Vitamin K bağımlı faktörler düşüktür (II, VII, IX, X, PC, PS). Antikoagülan yanıtlarında farklılık mevcut olduğu görülmektedir. Ek olarak yenidoğan döneminde kan damarları daha kırılmalıdır, trombosit aktivasyonu artmıştır

ve artmış von Willebrand faktör (VWF) ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojen aktivitesi mevcuttur. Koagülasyon proteinlerinin klirensi yavaştır. Fibrinolitik sistem gelişimini tamamlamamıştır. Ayrıca yaşamın ilk haftasında antitrombin düzeyinin düşük (prematürel, sepsis) olması, trombin üretiminin az ve gecikmiş olması, heparin klirensinin yüksek olması (yarılanma ömrü 25 dk), intra ve ekstrasellüler alan oranlarının farklı olması nedeni ile heparin etkisine direnç vardır (12).

Yeni doğanlarda gebelik yaşlarına göre önerilen standart heparin dozları;

<28 hafta 25 ü/kg IV bolus (10 dk üzeri) infüzyon hızı 15 Ü/kg/saat

38-37 hafta 50 ü/kg IV bolus (10 dk üzeri) infüzyon hızı 15 Ü/kg/saat

>37 hafta 50 ü/kg IV bolus (10 dk üzeri) infüzyon hızı 15 Ü/kg/saat olarak verilir (11,12).

### **Standart heparin tedavisinin yan etkileri ve komplikasyonları**

Minör kanama varsa heparin infüzyonunun kesilmesi yeterlidir. Majör kanama varsa heparin kesilmeli ve protamin sülfat kullanılmalıdır. Protamin sülfata bağlı alerjik reaksiyon gelişebilir. Bu nedenle konsantrasyonu 10 mg/ml ve infüzyon hızı 5mg/dak'yı, maksimum doz 50 mg'ı geçmemelidir. Protamin dozu uygulanan heparin miktarına ve heparin verildikten sonra geçen süreye göre değişmektedir.

Osteoporoz, heparinin osteoblastik aktiviteyi inhibe etmesi, kemiğin mukopolisakkarit matriksini bozması nedeni ile gelişir. Ayrıca kalsiyum bağlayan ajan gibi davranarak hiperparatroidizme yol açabilir.

Heparin ilişkili trombositopeni, heparin uygulamasından sonra genellikle heparin / Platelet Faktör 4 (PF4) komplekslerine bağlanan trombosit aktive edici IgG antikorlarının neden olduğu immün aracılı reaksiyonlardan biridir. Çocuklarda % 1 oranında görülür. İki tipte gelişebilir.

Heparin ilişkili trombositopeni (HIT-1)

- ✓ Heparin tedavisinin ilk 2-5 gününde asemptomatik, kısa süreli, hafif ve geçici bir trombositopeni gelişebilir. Benign trombositopeni olarak tanımlanan bu durumda heparinin kesilmesi gerekmez.

Heparin ilişkili trombositopeni (HIT-2)

- ✓ Hastaların %1-5'inde ise sonraki 5-15 gün içinde geç trombositopeni gelişebilir .
- ✓ Trombosit sayısı tedavi başlangıcına göre %50 'den fazla düşüyorsa veya trombosit <100.000 mm<sup>3</sup> ise ; heparin tedavisi kesilmeli, alternatif trombin inhibitörlerinden birine geçilmeli . (18,23)

### **Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (Low molecular weight heparin; LMWH, DMAH)**

Spesifik FXa inhibisyonu yapar. Anti-trombin aktivitesi azdır. Plazma proteinlerine minimal bağlanır. Doz ayarlaması kolaydır, subkutan ve intravenöz yol ile uygulanabilir. Sürekli damar yolu gerektirmez. Diğer ilaçlar ve diyetle etkileşim göstermez. Heparinin neden olduğu trombositopeni veya osteoporoz riski standart heparine göre düşüktür. Sadece böbrek yoluyla atıldığı için böbrek yetmezliği olanlarda standart heparin tercih edilmelidir. Monitorizasyonu anti-FXa aktivitesi ile ölçülür. Eliminasyon yarı ömrü subkutan uygulama sonrası 3-6 saat arasında olup, standart heparinin aksine dozdan bağımsızdır. Doz ayarlaması kiloya göre ayarlanır ve anti faktör-Xa aktivitesi ortalama 4 saatte zirve yapar. Kullanımdan sonraki 4. saatte anti-Xa düzeyine bakılmalıdır. Anti FXa aktivitesinin 0,5-1 U/ml değerinde olması istenmektedir. Sıklıkla enoksaparin kullanılır.

	<b>TERAPÖTİK DOZ</b>	<b>PROFİLAKTİK DOZ</b>
<b>Enoxaparin</b>		
≤ 2 aylık	1.5 mg/kg/doz, iki doz	1.5 mg/kg/doz, tek doz
> 2 aylık	1 mg/kg/doz, iki doz	1 mg/kg/doz, tek doz

Zamanında doğan yeni doğanlar için 1,7 mg/kg/doz, iki doz, prematürite yenidoğanlar için 2 mg/kg/doz, iki doz, 2 ayın altındaki infantlar için tedavi dozu 1,5 mg/kg/doz, iki doz, profilaktik dozu 1,5 mg/kg/doz, tek doz, 2 ayın üzerindeki infantlar için tedavi dozu 1 mg/kg/doz, iki doz, profilaktik dozu 1 mg/kg/doz, tek dozdur (14,16).

Yenidoğanlar özellikle tromboembolizme duyarlıdır. Bunun nedenleri arasında; santral venöz, umbilikal venöz ve periferik arteriyel kateterlerin kullanım oranlarının yüksek olması, hemostatik sistemin gelişimini tamamlamamış olması, uzun parenteral beslenme ihtiyacı, dehidratasyon, polisitemi, sepsis, asfiksi, çeşitli pulmoner hastalıklar ve konjenital kalp hastalıkları sayılabilir. Son veriler, 2 aydan küçük yenidoğanların hedef anti-Xa seviyelerine ulaşmak için daha yüksek bir doza ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. Ayrıca, erken doğmuş bebeklerin term bebeklerden daha yüksek dozlara ihtiyaç duyduğu gözlenmiştir. Yenidoğanlarda anti-Xa seviyeleri olgunlaşmamış renal ve hepatik klirens mekanizmaları farklıdır. Bu nedenle antikoagülan yanıtlarda geniş dalgalanmalar olabilir (17). Vera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 5 yaşından küçük çocuklarda DMAH için bireysel doz gereksinimlerinde 2-3 kat farklılıklar olduğunu ve enoksaparin alan çocuklarda yaşa özgü dozaj gereksinimlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır (18). Profilaksiste anti FXa izlemi gereksizdir (19)

## Oral antikoagülanlar

### Warfarin

Warfarinin hem antikoagülan özelliği (FVII ve protein C'nin aktivitesinin azalması nedeniyle ortaya çıkan etkisi, ilk 24-48. saatte) hem antitrombotik özelliği ( faktör II aktivitesinin azalması nedeniyle ortaya çıkan etkisi 60-72. saatte) vardır. Koagülasyon faktörlerinin yarı-ömrü 6 - 72 saat olduğu için etkisi geç başlar, hızlı antikoagülasyon gerektiğinde tedaviye klasik heparin ile başlanmalı ve en azından 3 gün süreyle birlikte verilmelidir. Yenidoğanda K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin plazma düzeyleri düşük, anne sütündeki düzeyleri düşüktür. Yenidoğanda kullanımı ile ilgili veriler az olduğu için yenidoğanda kullanımı önerilmemektedir. Sıvı formlarının eldesi güçtür, çözünürlüğü standart değildir ve optimum etkinliği sağlamak zordur. İlacın tablet formu bulunmaktadır. Terapötik aralık hastalık, diyet ve ilaçlardan çok etkilenir. Jinhua ve arkadaşları yaptıkları metaanaliz çalışmasında CYP2C9 polimorfizmi olan bireylerde daha düşük düzeyde warfarin doz ihtiyaçları olduğu gösterilmiştir (16). 0.1 ila 0,2 mg / kg'dan, maksimum 5 mg olacak şekilde tek doz olarak oral yoldan başlanır. INR düzeyine göre doz değişiklikleri yapılır. Terapinin başlatılması sırasında, izleme günlük veya birkaç günde bir olmalıdır. INR, istenilen düzeye çıkıncaya kadar (en az iki kez ölçümde) heparin kesilmemelidir. INR, istenilen düzeye ulaşıncaya kadar; haftada 2 kez, sonra iki hafta süre ile haftada 1 kez, iki hafta süre ile 2 haftada 1 kez sonra ayda 1 kez ölçülmelidir. Doz skala ayarlaması aşağıdaki tablodaki gibidir (14,16). Warfarin doz ayarlama skalası tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Warfarin doz ayarlama skalası(14,16)

INR	INR'yi 2-3 arasında tutmak için uygulanan oral antikoagülan tedavi protokolü
<b>1.gün</b>	
Bazal değer 1,0-1,3	0.1-0,2 mg/kg oral olarak verilir (max 5 mg)
<b>2-4. gün</b>	
1,1-1,3	Başlangıçtaki yükleme dozunu tekrar edilir
1,4-1,9	Başlangıçtaki yükleme dozunun % 50'si verilir
2,0-3,0	Başlangıçtaki yükleme dozunun % 50'si verilir
3,1-3,5	Başlangıçtaki yükleme dozunun % 25'i verilir
>3,5	INR <3.5'un altına inene kadar ilaca ara verilir, daha sonra başlangıçtaki yükleme dozunun %50 si ile tekrar başlanır

---

**İdame (>4.gün)**

1,1-1,4	Dozu %20 arttırılır
1,5-1,9	Dozu %10 arttırılır
2,0-3,0	Değişim yok
3,1-3,5	Dozu %10 azaltılır
> 3,5	INR <3.5 un altına inene kadar ilaca ara verilir, daha sonra başlangıçtaki yükleme dozunun %20 si ile tekrar başlanır

---

**Warfarin tedavisinin yan etkileri ve komplikasyonları**

Kanama, % 20-40 oranında görülür. INR 'de her 0.5 lik artış major kanama riskini 1.4 kat artırır. Önlemek için yakın monitorizasyon yapılmalıdır. Kanama varlığında antikoagülan tedavisi kesilir. Kanama şiddetli değilse 1 mg K vitamini. (SC veya IV) yapılır. Kanama şiddetli ise; 5 mg K vitamini, taze donmuş plazma ve protrombin kompleks konsantresi verilebilir.

**Yeni nesil direk oral antikoagülanlar (New oral anticoagulant; NOAC)**

DOAC'ların hiçbiri henüz çocuklarda VTE tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) veya Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmamıştır. Ancak çocuklarda direk oral antikoagülanların (Dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban) oral K vitamini antagonistlerine ve DMAH'a göre potansiyel avantajları vardır. Pediatrik VTE tedavi çalışmalarında DOAC'lerin güvenliği ve etkinliği gösterilse de daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Çocuklarda bu ilaçlar ile ilgili spesifik doz, farmakodinami ve faz 3 kontrollü randomize çalışmalar devam etmektedir (16,20).

**Trombolitik tedavi**

Günlük yaşamda sık kullanılmayan, ancak yaşamı, uzuvu ya da organı tehdit eden yeni başlangıçlı trombozlarda kullanımı önerilen ilaçlardır. . Endojen plazminojeni plazmine dönüştürerek fibrin pıhtısını eritirler. Etkinlikleri için plazminojen düzeyleri normal olmalıdır. Doku plazminojen aktivatörü (tPA), streptokinaz (SK) ve ürokinaz başlıca trombolitik ajanlarıdır;

- tPA' nın fibrin spesifitesinin daha iyi olması ve immunojitesinin daha düşük olması nedeni çocuklarda kullanımı diğerlerine göre daha fazla önerilmektedir.
- Streptokinaz, pıhtı eritme için en düşük hızı sahiptir. Yüksek oranda alerji riski taşır.

- Ürokinaz iyi fibrinolitik spesifisiteye sahiptir, ancak kullanımı giderek azalmaktadır.

Pediyatrik trombozun temel dayanağı antikoagülasyon olmakla birlikte, sistemik tromboliz, endovasküler tromboliz ve trombektomi kullanımı giderek artmaktadır.

### **Trombolitik tedavi için endikasyonlar**

- Doku iskemisi ile arteriyel tromboz
- Phlegmasia alba / cerulea dolens: venöz sistemde kan akışının tamamen durması, kompartman basınçlarının artması ve arteriyel kan akışının azalması
- Hipotansiyon veya şokla birlikte pulmoner emboli veya sağ kalp yetmezliği veya miyokard nekrozuna neden olan pulmoner emboli
- Vena kava superior sendromu
- Bilateral renal ven trombozu.
- Konjenital kalp hastalıklarında şant trombozları
- Büyük (> 2 cm), hareketli sağ atriyal trombus.
- Koroner arter trombozu olan Kawasaki hastalığı.
- Nörolojik bozukluğu olan ve antikoagülasyon ile düzelmeyen serebral sinovenöz tromboz veya progresif tromboz

### **Trombolitik tedavi yöntemleri**

#### **Endovasküler tromboliz**

Pediyatrik uzmanlığı olan girişimsel radyologların / kardiyologların olması gerekmektedir. Bazı anatomik alanlarda endovasküler tromboliz hakkında az veri mevcuttur. Kanama riski sistemik trombolizden daha düşük olduğundan, kanama riski yüksek bir hastada tercih edilebilir. Uygulanmasının planlanma süreci de zaman aldığı için ekstremitte kaybı ya da yaşam beklentisi azalan hastalarda tercih edilmez.(24)

#### **Sistemik tromboliz**

Çocuk hastalarda trombolitik ajan olarak rtPA'nın yarı ömrü kısa olan (3-5 dk) formu 'alteplaz' (3-5 dk) kullanılır. Çocuklarda tromboliz için standart doz ayarı mevcut değildir. Çocuklarda rtPA kullanan vaka serileri farklı başarı oranlarına sahip çeşitli doz rejimleri kullanmıştır. Düşük doz rtPA infüzyonu (0.01-0.06 mg/kg/saat) ve yüksek doz (0.1-0.05 mg/kg/saat) rtPA rejimi tanımlanmıştır ve düşük doz tedavisinin yüksek doz tedavisine eşdeğer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Yüksek doz rtPA bir seferde 6 saat kullanılabilir ve yanıt vermediğinde 72 saate kadar tekrarlanabilir. Düşük doz rtPA günde en az günde

bir kez yakından laboratuvar izleme ve görüntüleme ile 6-72 saatten fazla sürekli infüzyon olabilir. Tromboliz sırasında yeni trombüs oluşumunu önlemek için standart heparin ile eşzamanlı kullanımı önerilir. Standart heparin dozu 5-10 ünite / kg / saat şeklinde verilir. Standart heparin tedavisi tek başına aPTZ veya anti-Xa seviyeleri kullanılarak izlenebilse de fibrin yıkım ürünleri aPTZ'yi uzatabileceğinden anti FXa ile izlem yapılması önerilir. Edinilmiş plazminojen eksikliğinden şüphelenilen herhangi bir hastada tromboliz başlamadan önce taze donmuş plazma kullanılmalıdır (22-24). Majör kanama çoğunlukla 24 saat içinde hemoglobinde 2 g / dL veya daha fazla düşüş, retroperitoneal, pulmoner veya intrakraniyal kanama ve cerrahi müdahale gerektiren kanama ile sonuçlanan kanamaları tanımlar. Sistemik tromboliz alan çocuklarda majör kanama olayları sıklıkla trombolizden hemen sonra daha uzun tPA infüzyon süreleri ve daha düşük bir fibrinojen seviyesi ile ilişkilidir. Hipofibrinojenemi (<100 mg / dL) için kriyopresipitat transfüzyonu yapılmalıdır. Trombosit sayısı 100 000 / mm<sup>3</sup>'ün üzerinde tutulmalıdır. Küçük kanamalar lokal kontrolle (basınç bandajları veya topikal hemostatik ajanlar, örneğin topikal trombin) yönetilebilir. Kanama devam ederse rtPA infüzyonu en az 1 saat süreyle azaltılabilir veya geçici olarak durdurulabilir. Standart heparine devam edilebilir veya kanama devam ederse doz düşürülebilir. Kafa içi veya karın içi kanama gibi majör kanamalarda standart heparin ve rtPA durdurulmalı ve kriyopresipitat uygulanmalıdır. Protamin ile standart heparinin etkisi tersine çevrilebilir ve aminokaproik asit veya traneksamik asit gibi bir antifibrinolitik ilaçlar standart olmamasına rağmen uygulanabilir. Majör kanama için acil cerrahi müdahale gerekebilir.(24)

### **Post-trombotik sendrom**

Venöz tromboembolinin en sık görülen kronik komplikasyonudur ve ağrı, ödem, venöz staz ülseri olarak ortaya çıkabilir. Yaşa uygun fiziksel aktiviteleri sınırlandırabilir ve bu da çocukların yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye neden olabilir. Ekstremitte venöz trombozu olan çocukların yaklaşık% 26'sında görülür .Tanısı için; görünür kollateral kan akışı, sürekli veya aralıklı uzuv şişmesi, veno statik dermatit, ülserasyon, günlük yaşam aktiviteleri sırasında ekstremitte ağrısı kriterlerinden en az birisi olmalıdır. Çalışmalar posttrombotik sendromu olan hastalarda klinik olarak yeni gelişen bir şikayet yok ise antiFXa düzeyine bakmaksızın DMAH dozunun aldığı şekilde devam edilebileceğini göstermiştir (19,24).



## Kaynaklar

1. Young G. How I treat pediatric venous thromboembolism. *Blood* 2017; 130:401-408.
2. Key NS. Bench to bedside: new developments in our understanding of the pathophysiology of thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35:342–345.
3. Anak S, Aydoğan G, Çetin M ve ark. *Pediyatrik Hematoloji*. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2011.
4. Raffini L. Thrombophilia in children: who to test, how, when, and why? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 228-235.
5. Kottke-Marchant K. Genetic polymorphisms associated with venous and arterial thrombosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:295–304
6. Van Ommen CH, Middeldorp S. Thrombophilia in childhood: to test or not to test? *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 794-801.
7. Tormene D, Gavossos S, Rosette V, et al. Thrombosis and thrombophilia in children. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 724-728.
8. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251-1257.
9. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost* 2013; 110: 697-705.
10. Klaassen ILM, van Ommen H, Middeldorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. *Blood* 2015; 125: 1073-1077.
11. Celkan T, Dikme G. Thrombosis in children: Which test to whom, when and how much necessary?. *Turk Pediyatri Ars* 2018; 53: 1-9.
12. Ünüvar A. Diğer trombotik hastalıklar. Yurdakök M (ed). *Yurdakök Pediyatri*, 1. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi 2017: 3431-3440.
13. Ünüvar A, Ören H, Balkan C, Fışgın T. *Çocukluk Çağında Tromboz Tanı ve Tedavi Rehberi*. İstanbul; 2014
14. Balkan C. Çocukluk çağında tromboz tanı ve tedavisi. XXXIX Ulus Hematoloji Kongresi Konuşmaları Kitapçığı. 2013;72–76
15. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 621-647.
16. Monagle P, Newal F. Management thrombosis in children and neonates :practical use of anticoagulants in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; 30;2018:399-404.

17. Chander A, Nagel K, Wiernikowski J, et al. Evaluation of the Use of Low-Molecular-Weight Heparin in Neonates: A Retrospective, Single-Center Study, the Thrombosis and Hemostasis in Newborns (THiN) Group. *Clin Appl Tromb Hemost* 2013; 19 : 488-493.
18. Ignjatovic V, Najid S, Newall F, et al. Dosing and monitoring of enoxaparin (Low molecular weight heparin) therapy in children, *Br J Haematol*, 2010;149:734-738.
19. Tousovskaa K, Zapletal O, Skotakova J, et al. Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin in pediatric cancer patients: safety and efficacy, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2009; 20: 583–589.
20. Turpie A, Esmon C, Venous and Arterial Thrombosis--Pathogenesis and the Rationale for Anticoagulation, *Thromb Haemost* 2011 ;105:586-596
21. Mackman N, Becker R, DVT: A New Era in Anticoagulant Therapy, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:369-371
22. Gürgey A. Çocuklarda antitrombotik tedavi, *Türk hematoloji derneği*, 2007;85-89
23. Goldenberg NA, Takemoto M, Yee D, et al. Improving evidence on anticoagulant therapies for venous thromboembolism in children: key challenges and opportunities *Blood* 2015; 126: 2541–2547.
24. Tarango C, Manco Jhonson MJ. Pediatric Thrombolysis: A Practical Approach. *Front Pediatr* 2017;5:260.
25. Sarah E, Harrod V, Alarcon P, et al. Low-dose systemic thrombo-lytic therapy for deep vein thrombosis in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 32: 97–102.
26. Manco Jhonson MJ, Nuss R, Hays T, et al. Combined thrombolytic and anticoagulant therapy for venous thrombosis in children, *J Pediatr* 2000;136:446-453.