

ÇOCUKLARDA TROMBOZ TANISINDA LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

Dr. Ülker Koçak



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

21. yüzyıl - çocuk hasta - TROMBOEMBOLİ ciddi bir sorun

1. Hastalıkların tedavi şansının artması
2. Kritik olarak hasta çocuklarda kateter kullanımı
3. Duyarlı ve ileri görüntüleme yöntemleri gelişmesi
4. Konjenital pretrombotik hastalıkların tanımlanması

VTE SIKLIK ve ÖZELLİKLER

- ★ Yıllık insidans 0.07/10.000
- ★ 5.3/10.000 hastanede
- ★ YD (0.5-14.5/10.000) ve adelosansta (0.3-1.1/10.000), erişkin (%2-5) sık
- ★ Çocuklarda sekonder nedenler sık (%90 olgu altta yatan tıbbi veya cerrahi risk faktörlerine bağlı - en önemlisi CVL)
- ★ Çocuklarda mortalite %2.2

Chan AKC, ASH 2012

Chalmers E et al, BJH, 2011

HEMOSTAZ

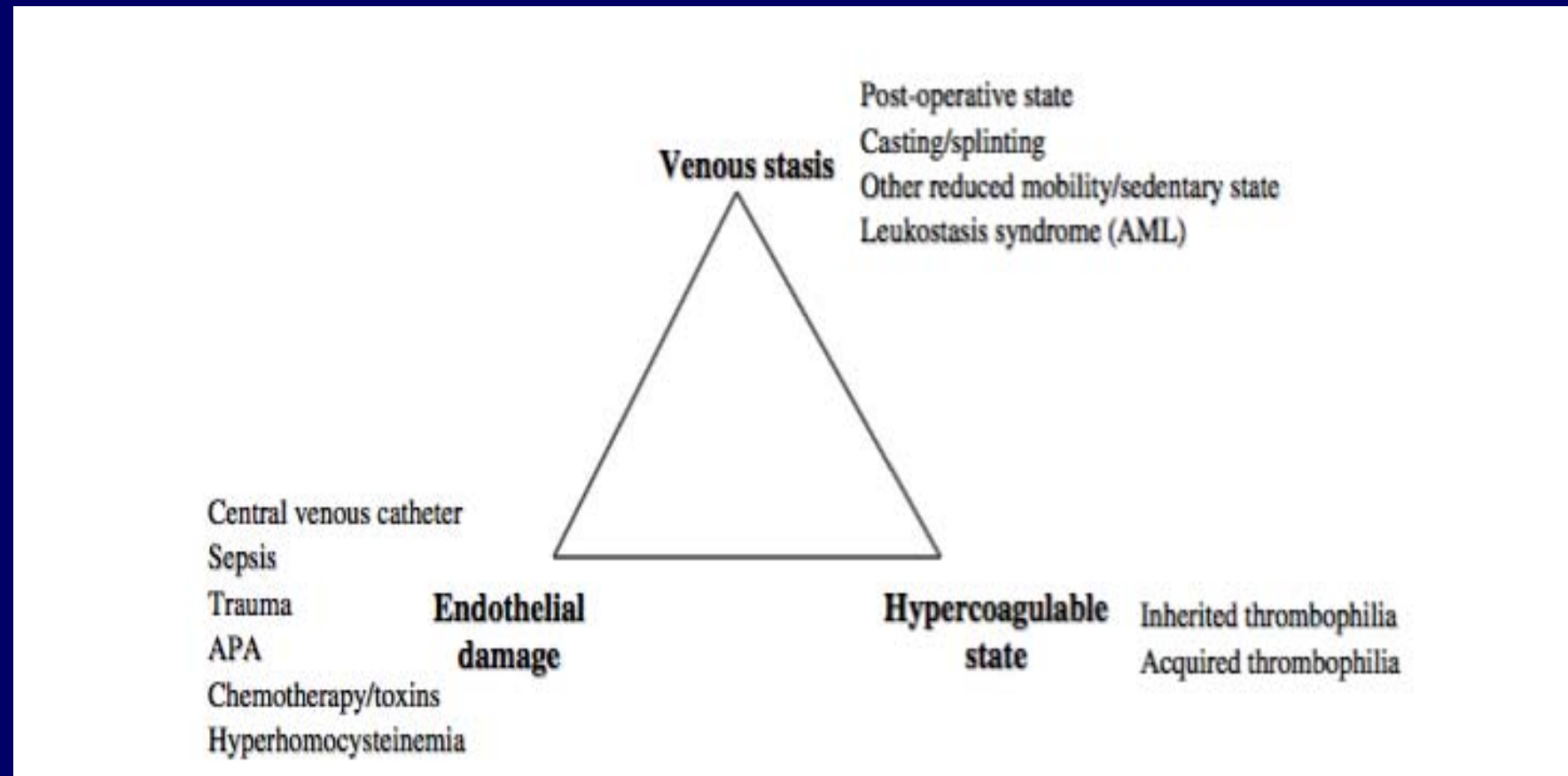
Prokoagülan
Antifibrinolitik



Antikoagülan
Profibrinolitik



TROMBOZ



ÇOCUKLARDA VTE RİSK FAKTÖRLERİ

RİSK FAKTÖRLERİ

- * %90 üzerinde olguda birden fazla risk faktörü var
- * CVL en sık tek neden (%90 YD, %50 çocukluk çağı VTE)

AKKİZ

YENİ DOĞAN

CVL
Perinatal asfiksi
Sistemik enfeksiyon/sepsis/DİK
Hiperviskozite (dehidratasyon, polisitemi)
Konjenital kalp hastalığı

ÇOCUK

Cerrahi, immobilizasyon, travma
Enfeksiyon (HIV, varisella)
Antifosfolipid sendromu, otoimmün hastalıklar
İnflamatuvar barsak hastalıkları
Renal hastalıklar (Nefrotik sendrom, HÜS)
Karaciğer hastalığı
Kemoterapi (L-asparaginaz, prednizon)
Talassemi, orak hücreli anemi
Oral kontraseptif kullanılması
Protrombin kompleks konsantreleri kullanılması

KALITSAL

FVL
PT gen mutasyonu
AT III eksikliği
PC eksikliği
PS eksikliği
Homosistein lipoprotein artışı



VTE

KALITSAL TROMBOZ RISKI

| Thrombophilia abnormality | Prevalence (%) | | Relative risk | |
|------------------------------------|--------------------|-------------------|---------------|---------------|
| | General population | Patients with VTE | First VTE | Recurrent VTE |
| Antithrombin deficiency | 0.02–0.2 | 1 | 50 | 2.5 |
| Protein C deficiency | 0.2–0.4 | 3 | 15 | 2.5 |
| Protein S deficiency | 0.03–0.1 | 2 | 10 | 2.5 |
| Factor V Leiden (heterozygous) | 5 | 20 | 7 | 1.5 |
| Factor V Leiden (homozygous) | 0.02 | 1.5 | 80 | - |
| Prothrombin G20210A (heterozygous) | 2 | 6 | 3–4 | 1.5 |
| Prothrombin G20210A (homozygous) | 0.02 | <1 | 30 | - |
| Non-O blood group | 55–57 | 75 | 2 | 2 |

TANI

- Klinik
 - Öykü (olguların %30'unda aile öyküsü var), kazanılmış faktörler de dikkatle sorgulanmalı
 - Sistemik FM
- Görüntüleme yöntemleri
 - Renkli Doppler US
 - Anjiyografi (konvansiyonel ve MR)
 - Lineogram
 - Sintigrafi
 - Ekokardiyografi
- Laboratuvar testleri

VTE LABORATUVAR

- ★ VTE çeşitli sistemik bozuklukların komplikasyonu olarak ortaya çıkabildiğinden VTE kuşkulanan çocuklarda sistemik hastalıkların dışlanmasına yönelik lab tetkikleri
- ★ Laboratuvar tetkikleri ayrıca antikoagulan tedavi güvenliği için de önemli olduğundan CBC, bazal koagülasyon taraması ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır
- ★ DD değerleri çocuklarda yaşa göre değiştiğinden DD ölçümünün negatif prediktif değeri çocuklarda geçerli değil

Chan AKC, ASH 2012

Chalmers E et al, BJH, 2011

KALITSAL TROMBOFİLİ TARAMA NEDEN YAPIYORUZ

1. VTE ve KT arasındaki ilişki
2. Test sonuçları akut dönem tedaviyi etkiler mi?
3. Test sonuçları antikoagülasyon süresini etkiler mi?
4. KT tanımlanmasının başka bir yararı var mı?

VTE ve Kalıtsal Trombofili İlişkisi

- ★ Akut VTE tanısı almış çocuklarda kontrollere göre KT olma olasılığı 3-9 kat fazladır
- ★ İlk VTE epizodunda kalıtsal trombofili için tarama yapmanın rekürrensi tahmin etme değeri kesin değildir
- ★ Spesifik veya kombine trombofilik bozukluklar rekürren tromboz için yüksek risk oluşturabilir
- ★ Belirgin bir risk faktörü olmaksızın majör bir tromboz geçiren bir adelosanda KT olma olasılığı CVL olan bir YD'dan daha olasıdır

VTE ve Kalıtsal Trombofili İlişkisi

- ★ VTE ile başvuran çocuk hastalarda APL test edilmeli ve persistan pozitiflik anlamlı kabul edilmelidir
- ★ Purpura fulminans olan YD ve çocuklar acilen PC ve PS eksikliği açısından araştırılmalıdır
- ★ Erken başlangıçlı spontan trombotik olaylar geçiren çocuklarda da AT eksikliği bakılmalıdır

Chan AKC, ASH 2012

Chalmers E et al, BJH, 2011

Test sonuçları akut dönem tedaviyi etkiler mi?

- ★ Akut VTE tanısı almış çocuklarda antikoagülan tedavi başlanması ve tedavi yoğunluğu kalıtsal trombofili olsun olmasın aynıdır
- ★ Trombofilik bir bozukluğun varlığının antikoagülasyon süresini etkileyebileceğine dair yeterli veri yok
- ★ Kalıtsal trombofili test sonuçlarının çocuklarda antikoagülasyon süresinin tayininde tek başına kullanılmaları önerilmez
- ★ **Tedaviyi düzenlemek**
 - Purpura fulminans-PC konsantresi
 - AT eksikliği-AT konsantresi
 - Homosisteinemi-vitamin
 - Lupus antikoagülanı-daha yüksek INR-daha uzun süre

KT tanımlanmasının başka bir yararı var mı?

- ★ **Proflaksi yapabilmek** (cerrahi, immobilizasyon, oral kontraseptif, gebelik)
- ★ **Aile içi tarama için danışma verilmesi**

KALITSAL TROMBOFİLİ TARAMA NEDEN YAPMAYALIM?

- ★ Genel popülasyonda semptomatik durumların sıklığı düşük
- ★ En sık görülen KT (FVL, PT20210A) taşıyıcılık durumunda semptomların görülme oranı düşük
- ★ Herhangi bir anormallik saptandığında güvenli, maliyet etkin uzun süreli bir proflaksi yöntemi yok

KALITSAL TROMBOFİLİ TARAMA ÖNERİLİR

- Aile öyküsü varsa ≥ 2 semptomatik VTE geçirmiş birinci derece akraba daha bulunması ve/veya ailede tekrarlayan idiyopatik VTE öyküsü
- Genç yaşta ilk atak
- Yineleyen ataklar
- Olağandışı bir bölgede tromboz
- Purpura fulminans
- Serebral ve karın içi tromboz

KALITSAL TROMBOFİLİ TARAMA ÖNERİLMEZ

- ★ Üst ekstremitte trombozları
- ★ Kateter ilişkili tromboz
- ★ Kanser, SLE
- ★ Arteriyel tromboz
- ★ Arteriyel stroke

TROMBOZLU ÇOCUK HASTALARDA KALITSAL TROMBOFİLİ TARAMASI

- ★ CVL ilişkili VTE, 1. atakta tarama önerilmez: Tedavi değişmez CVL primer risk faktörüdür. İstisna: kuvvetli aile öyküsü
- ★ CVL ilişkili değil (diğer risk faktörleri olsun olmasın) tarama önerilir: KT bu grupta sık, kuvvetli KT veya kombine bozukluk tanımı gelecekteki proflaksi, aile üyeleri taramasına yön verir
- ★ Rekürren VTE (diğer risk faktörleri olsun olmasın) tarama önerilir: KT bu grupta daha sık, kuvvetli KT veya kombine bozukluk tanımı gelecekteki proflaksi, aile üyeleri taramasına yön verir

TROMBOZU OLMAYAN ÇOCUK HASTALARDA KALITSAL TROMBOFİLİ TARAMASI

- ★ Sağlıklı çocuk, VTE yok, kuvvetli aile öyküsü var: kişisel değerlendirme-Adolesan kızlarda östrojen riski ve yüksek riskli durumlarda tromboprolaksiden söz etmek gerek. Ebeveynlerin çocuk büyüyünceye kadar KT testleri ertelemeleri konusunda ikna edilmesi
- ★ VTE için akliz risk faktörleri olan çocuklarda tarama önerilmez: Hastaların çoğunda VTE gelişmediğinden maliyet etkin değil

TROMBOFİLİDE KULLANILAN TESTLER

Genetik

FVL polimorfizmi

PT G20210A polimorfizmi

Plazma Lp(a) konsantrasyonu*

Yöntem

PCR (heterozigot zayıf,
homozigot kuvvetli)

PCR (zayıf)

ELISA (zayıf)

Akkiz veya genetik

AT eksikliği

PC eksikliği

PS eksikliği

Plazma FVIII akt artış

Hiperhomosistinemi

APA'lar

DİK

aPC R

Kromojenik (fonks) test*

Kromojenik (fonks) test*

ELISA*

aPTT bazlı pıht. testi

açlık homosistein (zayıf)

ELISA-ACL, dRVVT veya

aPTT bazlı FL nötralizasyon-LA*

CBC, Clauss-fibr, immunas-DD

aPTT bazlı pıhtılaşma testi

KALITSAL TROMBOFİLİ TARAMA NE ?

★ En sık görülen 5 kalıtsal trombofili

★ FVL

★ PT20210A

★ PC

★ PS

★ AT

★ Kan grupları

★ MTHFR C677T ? (heterozigot %35, homozigot %5)

★ Hiperhomosisteinemi ?

★ FVIII yüksekliği ?

★ FXII eksikliği ?

KALITSAL TROMBOFİLİ TARAMA ? NASIL

- ★ Doğru test tüpü, uygun miktar, taze örnek
- ★ Hemolizli, lipemik, pıhtılı örnek uygunsuz
- ★ Fonksiyonel testlerin yorumunda yaşa göre normal değerler-Hemostaz gelişim (YD dönemi)
- ★ Testleri bozan akkiz durumların değerlendirilmesi

TESTLERİN YORUMLANMASI

Table 37.7 Reference values for inhibitors of coagulation in healthy premature infants (30–36 weeks' gestation) during the first 6 months of life.

| | Day 1 | | Day 5 | | Day 30 | | Day 90 | | Day 180 | | Adult | |
|--------------------------|-------|---------------------------|-------|--------------------------|--------|---------------------------|--------|---------------------------|---------|----------------------------|-------|-------------|
| | M | B | M | B | M | B | M | B | M | B | M | B |
| ATIII (unit/ml) | 0.38 | (0.14–0.62) [‡] | 0.56 | (0.30–0.82)* | 0.59 | (0.37–0.81) [‡] | 0.83 | (0.45–1.21) [‡] | 0.90 | (0.52–1.28) [‡] | 1.05 | (0.79–1.31) |
| α_2 -M (unit/ml) | 1.10 | (0.56–1.82) ^{††} | 1.25 | (0.71–1.77)* | 1.38 | (0.72–2.04) | 1.80 | (1.20–2.66) [†] | 2.09 | (1.10–3.21) [†] | 0.86 | (0.52–1.20) |
| α_2 -AP (unit/ml) | 0.78 | (0.40–1.16) | 0.81 | (0.49–1.13)* | 0.89 | (0.55–1.23) [‡] | 1.06 | (0.64–1.48)* | 1.15 | (0.77–1.53) | 1.02 | (0.68–1.36) |
| C1E-INH (unit/ml) | 0.65 | (0.31–0.99) | 0.83 | (0.45–1.21) | 0.74 | (0.40–1.24) ^{††} | 1.14 | (0.60–1.68)* | 1.40 | (0.96–2.04) [†] | 1.01 | (0.71–1.31) |
| α_1 -AT (unit/ml) | 0.90 | (0.36–1.44)* | 0.94 | (0.42–1.46) [‡] | 0.76 | (0.38–1.12) [‡] | 0.81 | (0.49–1.13) ^{*‡} | 0.82 | (0.48–1.16)* | 0.93 | (0.55–1.31) |
| HClI (unit/ml) | 0.32 | (0.00–0.60) [‡] | 0.34 | (0.00–0.69)* | 0.43 | (0.15–0.71) | 0.61 | (0.20–1.11) [†] | 0.89 | (0.45–1.40) ^{*††} | 0.96 | (0.66–1.26) |
| Protein C (unit/ml) | 0.28 | (0.12–0.44)* | 0.31 | (0.11–0.51)* | 0.37 | (0.15–0.59) [‡] | 0.45 | (0.23–0.67) [‡] | 0.57 | (0.31–0.83) | 0.96 | (0.64–1.28) |
| Protein S (unit/ml) | 0.26 | (0.14–0.38) [‡] | 0.37 | (0.13–0.61)* | 0.56 | (0.22–0.90) | 0.76 | (0.40–1.12) [‡] | 0.82 | (0.44–1.20) | 0.92 | (0.60–1.24) |

TESTLERİN YORUMLANMASI

Table 37.33 Reference values for the inhibitors of coagulation in the healthy full-term infant during the first 6 months of life.

| | Day 1 (n) | Day 5 (n) | Day 30 (n) | Day 90 (n) | Day 180 (n) | Adult (n) |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| ATIII (unit/ml) | 0.63 ± 0.12 (58) | 0.67 ± 0.13 (74) | 0.78 ± 0.15 (66) | 0.97 ± 0.12 (60)* | 1.04 ± 0.10 (56)* | 1.05 ± 0.13 (28) |
| α ₂ -M (unit/ml) | 1.39 ± 0.22 (54) | 1.48 ± 0.25 (73) | 1.50 ± 0.22 (61) | 1.76 ± 0.25 (55) | 1.91 ± 0.21 (55) | 0.86 ± 0.17 (29) |
| α ₂ -AP (unit/ml) | 0.85 ± 0.15 (55) | 1.00 ± 0.15 (75)* | 1.00 ± 0.12 (62)* | 1.08 ± 0.16 (55)* | 1.11 ± 0.14 (53)* | 1.02 ± 0.17 (29) |
| C1E-INH (unit/ml) | 0.72 ± 0.18 (59) | 0.90 ± 0.15 (76)* | 0.89 ± 0.21 (63) | 1.15 ± 0.22 (55) | 1.41 ± 0.26 (55) | 1.01 ± 0.15 (29) |
| α ₁ -AT (unit/ml) | 0.93 ± 0.22 (57)* | 0.89 ± 0.20 (75)* | 0.62 ± 0.13 (61) | 0.72 ± 0.15 (56) | 0.77 ± 0.15 (55) | 0.93 ± 0.19 (29) |
| HCII (unit/ml) | 0.43 ± 0.25 (56) | 0.48 ± 0.24 (72) | 0.47 ± 0.20 (58) | 0.72 ± 0.37 (58) | 1.20 ± 0.35 (55) | 0.96 ± 0.15 (29) |
| Protein C (unit/ml) | 0.35 ± 0.09 (41) | 0.42 ± 0.11 (44) | 0.43 ± 0.11 (43) | 0.54 ± 0.13 (44) | 0.59 ± 0.11 (52) | 0.96 ± 0.16 (28) |
| Protein S (unit/ml) | 0.36 ± 0.12 (40) | 0.50 ± 0.14 (48) | 0.63 ± 0.15 (41) | 0.86 ± 0.16 (46)* | 0.87 ± 0.16 (49)* | 0.92 ± 0.16 (29) |

TESTLERİ BOZAN AKKİZ DURUMLAR

- Akut tromboz: düşük PC, PS, AT
- Kompleks konj. kalp hast. (tek ventrikül): düşük PC, PS, AT
- Karaciğer hastalığı: düşük PC, PS, AT
- Nefrotik Sendrom: düşük PC, PS
- DİK: düşük PC, PS, AT
- Asparaginaz tedavisi: düşük AT
- Heparin tedavisi: düşük AT
- Varfarin tedavisi düşük PC ve PS
- OKS tedavisi düşük AT, PC, ve PS
- Enfeksiyon: Geçici APL antikolarlar
- Enflamasyon: artmış FVIII, düşük PS
- Beslenme bozukluğu: artmış homosistein
- Gebelik: düşük PS

KALITSAL TROMBOFİLİ TARAMA

? ZAMAN

- ★ Doğal antikoagulan eksikliği tanısı için farklı zamanlarda alınmış en az iki kan örneğinde bakılan aktivite/düzyey düşük bulunmalı ve edinsel nedenler dışlanmış olmalı
- ★ Doğal antikoagulan proteinlerin aktivite/düzyeylerine akut trombotik ataktan 3-6 ay sonra bakılmalı
- ★ OAK tedavi kesildikten ve PT(INR) normale döndükten (genellikle OAK kesilmesinden en az 7 gün sonra) bakılmalı
- ★ AT ölçümü heparin tedavisi kesildikten en az 5 gün sonra yapılmalıdır
- ★ Düşük değerlerin 3-6 ay sonra tekrarı



ulkerkocak@gazi.edu.tr