

Dr. Talia İleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Pediyatrik Hematoloji Bilim dalı

TROMBOZ ve TEDAVİSİ

Yoğun bakımda izlenmekte olan hastalarda tromboz gelişimi yüksek riskli bu hasta grubunda mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerin başında gelmektedir. Tromboz gelişimine yönelik sıklık ve risk faktörlerini belirleyen çalışmalar son yıllara kadar erişkin hastalar üzerinden değerlendirilmekteyken günümüzde pediatrik hasta grubunda giderek artan sıklıkta çalışmaların yayınlaması ile daha net sonuçlar elde edilmektedir.

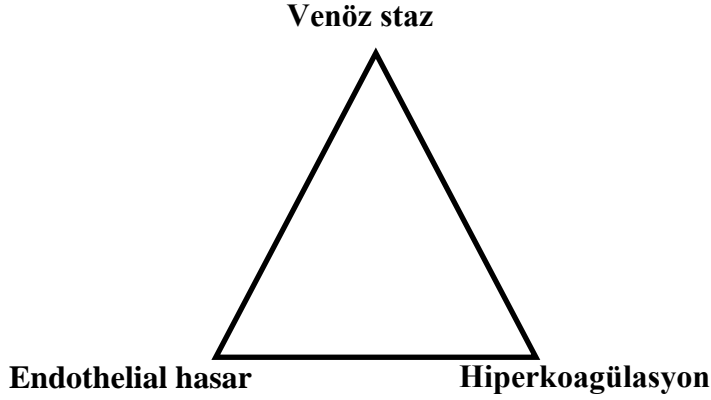
Tromboz sınıflandırması yapılırken geliştiği *anatomik bölgeye göre* (örn: venöz tromboz, arteriel tromboz), *etkilenen bölgeye göre* (örn: yüzeysel venöz tromboz, derin venöz tromboz), *etkilenen organlara göre* (örn: renal ven trombozu, serebral sinovenöz tromboz, pulmoner embolizm) farklı tanımlamalar kullanılabilir.

A. EPİDEMİYOLOJİ:

Çocuklarda tromboz; hem arteriel hem de venöz trombotik hastalık şeklinde kendini gösterebilir. Tutulum bölgelerine göre değerlendirilecek olursa *venöz tromboembolizm* (VTE) ağırlıklı olarak derin ven trombozu, serebral sinovenöz tromboz ve pulmoner emboli şeklinde kendini gösterebilmekle birlikte her türlü organa ait venöz damar etkilenebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmada sıklık hastanede yatmakta olan çocuklarda 5-8/10.000, bütün çocuk yaş grubunda ise 0.05-0.14/10.000 olarak belirlenmiştir. En sık görüldüğü yaş grubu 0-2 yaş (bütün çocukluk çağı sıklığından 100 kat fazla) ve adolesan yaş grubu (bütün çocukluk çağı sıklığından 3 kat fazla) olup yaşı ilerlemesi ile kız çocuklarda görülme sıklığında artış gözlenir. *Arteriel tromboembolizm* ise sıklıkla ekstremiteler, santral sinir sistemi (SSS) ve kalbi etkilemektedir. 2008 yılında Monagle ve ark. tarafından yapılan bir değerlendirmede sıklık hastanede yatmakta olan çocuklarda 8.5/10.000 olarak belirlenmiştir. Alt ekstremitelerde arteriel tromboz gelişen olguların %45'i 6 ayın altında olan infantlar olmakla birlikte SSS etkilenimi 6 aydan büyük çocuklarda daha sık gözlenmektedir.

B. ETYOLOJİ:

“Virchow triadı” günümüzde halen venöz tromboz gelişim nedenlerini tanımlamada en açıklayıcı tanımlama olarak kabul edilmektedir (Şekil 1). Bu tanımlamadaki belirleyiciler hiperkoagülasyon, endothelial hasar ve venöz stazdır.



Şekil 1: Virchow triadı

1. Hiperkoagülasyon: Normal koagülasyonda patolojik düzeyde pıhtı gelişimini engellemek için kanama bölgesinde sadece kanamayı durdurmaya yetecek miktarda trombin ve fibrin üretiminin yapılması gerekmektedir. *Trombofili* olarak tanımlanan durum; trombin yapımının artması, trombosit aktivasyonunda artış, fibrinolizisin inhibisyonu gibi hemostatik dengenin tromboz yönünde bozulmasına neden olan etkenleri tanımlamak için kullanılır (Tablo 1). Trombofili nedenleri genetik veya edinsel olabilir.

- a. Konjenital trombofili nedenleri:** Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin 20210 mutasyonu, MTHFR mutasyonu, lipoprotein a yüksekliği
- b. Edinsel ve/veya genetik nedenler:** Protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin III eksikliği, plasminojen eksikliği, faktör VIII yüksekliği, hiperhomosisteinemi, antifosfolipid antikor sendromu, yaygın damar içi pıhtılaşması, aktive protein C resistansı

Tablo 1: Trombofilide venöz tromboembolizm riskinde artış

Neden	VTE gelişme riski
Hiperhomosisteinemi	2.5 x
Protrombin 20210 mutasyonu	3 x
Oral kontraseptif kullanımı	4 x
Faktör V Leiden mutasyonu, heterozigot	2-7 x
Faktör V Leiden mutasyonu, homozigot	80 x

2. Endothelial hasar: Vasküler kateter, sepsis, travma, antifosfolipid antikor, kemoterapi, toksinler, homosisteinemi gibi nedenler bu grupta sayılabilir (Tablo 2). *Vasküler kateter*; bütün olguların yaklaşık yarısında, yenidoğan döneminde ise %80’inde gözlenen ve en sık karşılaşılan nedenlerin başında gelmektedir. Kateterler; santral venöz kateter, periferik yoldan takılan kateterler, umbilikal kateter şeklinde farklı yerleşim bölgelerine uygulanabilir. *Santral venöz kateter (SVK)* bulunması durumunda VTE gelişme sıklığı farklı çalışmalarda %2-34 olarak bulunmuştur. Tromboz gelişimi sıklıkla kateterin yerleştirildiği ilk 4 gün içinde olup sonrasında risk azalmakla birlikte devam eder. En sık görüldüğü yaş grubunu VTE olgularının %77-94’ü ile infant yaş grubu oluşturmaktadır, bu sıklık büyük çocuklarda olguların %26-58’i olacak şekilde geriler. Hastalarda total parenteral nutrisyon uygulanması, inflamatuvar veya septik durum gibi endothelial hasara neden olan durumların, venöz stazın veya hiperkoagülasyona neden olan faktörlerin eklenmesi ile tromboz gelişim riski daha da artar.

Arteriel kateter, infantların %48, çocukların ise %18’inde mevcut olan bir risk faktörüdür. Tanısal kardiyak kateterizasyon, umbilikal arter kateterizasyonu veya radial arter kateterizasyonu aynı SVK’de olduğu gibi infantlarda daha fazla olmak üzere her yaş grubunda artmış riske yol açar.

Tablo 2: Tromboza eşlik eden hiperkoagülasyon ve endotel hasarı yapan nedenler

Neden	VTE gelişme riski (olgularda % birliktelik)	ATE gelişme riski (olgularda % birliktelik)
Vasküler kateter	Çocuklarda %26-58 İnfanlarda %77-94	Çocuklarda %18 İnfanlarda %48
Cerrahi girişim	5-73	69
Konjenital kalp hastalığı	4-54	50
Enfeksiyon	4-64	32
Travma	8-14	7
Hareketsizlik	16-17	2
Malignite	4-22	2

3. Venöz staz: Postoperatif dönem, hareketsizlik, hipotansiyon, lökostazis vb nedenler bu gruptandır. Özellikle *konjenital kalp hastalıklarında* anormal kan akımı, polisitemi,

operasyon sonrasında endotel bütünlüğünün sentetik materyaller ile bozulması tromboz gelişiminin kolaylaşmasına neden olur. Hastada konjenital trombofili nedenlerinin de bulunması durumunda tromboz riski çok daha yüksektir. Çocukluk çağı stroke vakalarının %25'inde altta yatan neden konjenital kalp hastalıklarıdır. *Malign hastalıklarda* ise malign hücrelerin neden olduğu lökostat, yine bu hücrelerden salınan doku faktörü, salınan inflamatuvar mediatörler, uygulanan kemoterapi ilaçları riskin yüksek olmasının temel nedenlerini oluşturur.

C. KLİNİK BULGULAR:

Tromboembolizme bağlı gelişen belirti ve bulgular anatomik lokalizasyon, etkilenen organ, trombozun yaygınlığı, tıkanmanın derecesi ve süresine göre değişkenlik gösterir. En sık geliştiği bölgelere göre klinik bulgular değerlendirilecek olursa:

- 1. Ekstremitte derin ven trombozları:** Etkilenen ekstremitede ağrılı şişlik en klasik bulgudur. Üst ekstremitede gelişmesi durumunda superior vena cava sendromu gelişebilir ki bu tabloda yüz ve boyunda şişlik, bilateral periorbital ödem ve başağrısı gözlelenebilir.
- 2. Ekstremitede arteriel tromboz:** Etkilenen ekstremitede solukluk, nabızların alınamaması, dolaşım bozukluğu ve ağrı gelişmesi en belirgin bulgularındandır.
- 3. Pulmoner emboli:** Ani başlangıçlı ve açıklanamayan solunum sıkıntısı, takipne, göğüs ağrısı, hipoksemi sık gözlenen bulgular olmakla birlikte sağ kalp yetmezliğinin gelişmesi durumunda hepatomegali, periferik ödem tabloya eklenebilir.
- 4. Serebral sinovenöz tromboz:** Ani başlayan ve geçmeyen başağrısı, görme bozukluğu, nörolojik bulgular ve konvulsiona neden olabilir.
- 5. Renal ven trombozu:** Hematüri, trombositopeni, oligüri olmakla birlikte yenidoğanlarda en tipik bulgu fizik muayenede ele kitle gelmesidir.
- 6. Portal ven trombozu:** Splenomegali, hipersplenizm bulguları ve zamanla gelişen gastroözefageal varislere bağlı kanama da gözlelenebilir.

D. TANI YÖNTEMLERİ

1. Radyolojik tanı yöntemleri: Tromboemboliden şüphelenildiği durumlarda kullanılan tanı yöntemlerinden olan radyolojik incelemeler aynı zamanda trombozun boyutu ve tıkanıklığın derecesini değerlendirmede de yol göstericidir. Bu yöntemler arasında Doppler ultrasonografi, ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme, kontrast venografi ve arteriografi sayılabilir. Trombozun geliştiği düşünülen damarın yeri,

derinliği ve hastanın klinik bulguları seçilecek yöntemin belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır. *Doppler ultrasonografi* kolay uygulanabilir ve non-invaziv olması nedeni ile özellikle periferik damarların değerdendirilmesinde tercih edilmektedir. Pelvis veya toraks bölgesindeki damarların değerdendirilmesinde ise yetersiz kalır. Bu durumlarda *bilgisayarlı tomografi* daha yol gösterici olabilmektedir. Kardiyak patolojilerde ise *ekokardiyografi* ilk sırayı alır. *Spiral BT* veya *ventilasyon perfüzyon sintigrafisi* ise pulmoner embolide ilk tercih edilecek yöntemlerdir. *Magnetik rezonans görüntüleme* ise özellikle santral sinir sistemi trombozlarında tercih edilebilen bir yöntem olmakla birlikte derin venöz yapıların değerdendirilmesinde de kullanılır. Eskiden “gold standart” tanı yöntemi olan *kontrast venografi* ve *arteriografi* bilgisayarlı tomografiye alternatif olmakla birlikte günümüzde genellikle girişimsel işlemlerin yapılması planlanan durumlarda tercih edilmektedir.

2. Laboratuvar incelemeleri:

a. Birinci basamak incelemeler: Başlangıç laboratuvar incelemeleri tam kan sayımı ve koagülasyon paneli (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen düzeyi ve D-dimer) dir. Bu değerdendirmeler hem tanıda hem de uygulanan tedavinin etkinliğinin değerdendirilmesinde kullanılır. Çocuk hastalarda ayrıca trombofili incelemelerinin yapılması ile klinik risk faktörleri yanında diğer nedenlerin de değerdendirilmesi ile tedavi ve profilaksi yaklaşımlarının belirlenmesi daha sağlıklı olabilmektedir. Bu grupta protein C aktivitesi, protein S aktivitesi, antitrombin III aktivitesi, faktör V Leiden mutasyonu, protrombin 20210 mutasyonu, MTHFR mutasyonu, homisisteinemi, lipoprotein a seviyesi, faktör VIII aktivitesi ve antifosfolipid antikorların değerdendirilmesi sayılabilir.

b. İkinci basamak incelemeler: Özellikle tekrarlayan veya hiçbir klinik riskin eşlik etmediği durumlarda altta yatan nedenlerin aydınlatılabilmesi büyük önem taşır. Çok nadir görülen ancak çocuk yaş grubunda yüksek tromboz riski taşıyan bu nedenler arasında disfibrinojenemi, plasminojen aktivatör inhibitör düzeyi, euglobulin pıhtı erime zamanı, plasminojen aktivitesi bulunmaktadır.

E. TEDAVİ:

Tedavide amaç mevcut trombüsün büyümesi engellemek, tekrarlamasını engellemek ve özel durumlarda da gelişmiş olan trombüsü eritmektir (Tablo 3).

- 1. Trombolitik tedavi:** Bu amaçla doku plasminojen aktivatörü (tPA), streptokinaz ve ürokinaz kullanılabilir. Doku plasminojen aktivatörü en sık kullanılan ilaç olup amaç mevcut trombüsün eritilmesidir. 0.25-0.5 mg/kg/saat ve genellikle 6 saat süresince

kullanılmakta olup kanama yüksek kanama riski taşıması nedeni ile yakın gözlem altında verilmesi gereken bir ilaçtır. Bu nedenle hemodinamik bozukluğa neden olan pulmoner embolilerde, ekstremitayı tehdit eden trombüslerde ve belirgin nörolojik bulguların eşlik ettiği serebrovasküler tromboz vakalarında tercih edilir. Tedavide en önemli nokta olan erken dönemde özellikle olayın geliştiği ilk 6 saatte verilmesinin etkinlikte çok önemli rol aldığı bilinmesine karşın hastanın klinik bulgularına ve tutulum alanına göre bu süre uzatılabilir.

Tablo 3. Trombolitik ve antikoagülan ilaçlar

İlaç	Yükleme dozu	İdame dozu	İzlem
Unfraksiyone heparin	75 U/kg IV	İnfant: 28 U/kg/saat Çocuk: 20 U/kg/saat	aPTT : x 1.5-2.5 bazal aFXa: 0.35-0.7 U/mL
Enoxaparin	-	İnfant: 1.5 mg/kg/doz x 2 Çocuk: 1 mg/kg/doz x 2	aFXa: 0.5-1.0 U/mL
Warfarin	0.2 mg/kg	INR'ye göre doz belirlenmeli	INR 2-3
tPA	-	0.2-0.5 mg/kg/saat	Belirgin parametre yok ancak fibrinojen >100 mg/dL olmalı

2. Antikoagülan tedavi: Bu amaçla ilk aşamada sıklıkla kullanılan ilaçlar unfraksiyone heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) olup uzun dönemde yine LMWH ve vitamin K antagonisti olan warfarin kullanılır. Direk trombin inhibitörleri ise erişkinlerde kullanıma girmiş olup çocuk yaş grubunda henüz yeterli veri bulunmamaktadır.

Unfraksiyone heparin; etkisini antitrombin III üzerinden gösterir ve serin proteazlarında inhibisyona yol açar. Yarılanma ömrünün kısa olması, laboratuvar takibinin kolay yapılabilmesi ve neden olduğu bulguları geriye döndürebilen bir ilaç olan protamin varlığı nedeni ile tercih edilen bir ilaçtır. Intravenöz yoldan sürekli infüzyon şeklinde kullanılması gereken heparin tedavisinde 75 U/kg yükleme dozunu takiben idame doza geçilir. Ancak bir yaş altındaki çocuklarda AT III düzeyinin düşük olması nedeni ile daha yüksek doz vermek gerektiği unutulmamalıdır. Aktive parsiyel tromboplastin zamanının normalin 1.5-2.5 katına çıkması hedef düzey olup, yakın takip gerektiren bir ilaçtır. Mevcut avantajlarına karşın UFH tedavisi altındaki çocukların kanama ve heparine bağlı trombositopeni açısından yakın takip edilmeleri gerekir. Heparine bağlı trombositopeni, yoğun bakımdaki olguların yaklaşık %2.3 ünde bildirilmekte olup erişkinlerde daha sık gözlenir. Erişkinlerde yapılan

Çalışmalarda bu tablonun %30-90 oranında trombüsle ve %17 oranında mortaliteyle sonuçlandığı bilindiğinden ocuk hastaların da bu komplikasyon açısından yakın takip edilmeleri büyük önem taşır.

Düşük molekül ağırlıklı heparin preparatlarından çocuklarda en sık ve güvenli kullanılan “*enoxaparin*”dir. UFH ile karşılaştırıldığında daha stabil bir kan düzeyi sağlaması nedeni ile hem takibinin daha kolay yapılması hem de bu nedenden dolayı kanama riskinin daha düşük olması kullanımı açısından büyük avantaj sağlar. Enoxaparin, subkutan uygulanmakta olup dozu 2 ayın altında günde iki kere 1.5 mg/kg/doz, daha büyük çocuklarda ise 1 mg/kg/dozdur. Ani faktör Xa düzeyi ile takibi yapılmakta olup 0.5-1.0 U/ml hedef aralıktır. UFH ile karşılaştırıldığında kanama ve trombositopeniye yol açma riskinin daha düşük olması UFH’e göre avantaj sağlamakla birlikte protamin ile bulgularının parsiyel olarak geriye döndürülebilmesi dezavantaja neden olur.

Vitamin K antagonistlerinden olan warfarin (Kumadin) koagölasyon faktörlerinden II, VII, IX ve X’un aktivitesini azaltarak etki eder. Kronik kullanımda tercih edilmesi gereken bir ilaç olan warfarin tedavisine başlarken vitamin K’ya bağlı antitrombotik faktörlerden olan protein C ve S düzeyleri faktör II, VII, IX ve X’dan daha hızlı düşeceğinden tedavinin başında artan koagölasyona bağlı cilt nekrozlarının gelişme riski vardır. Bu nedenle warfarin tedavisine başlarken eş zamanlı heparin tedavisi de başlanılır ve warfarin tedavisinde hedef düzeylere ulaştıktan sonra heparin sonlandırılır. Yapay kalp kapakları, dilate kardiyomyopati gibi kronik hastalıklarda tercih edilen bir ilaç olan warfarin etkisi, vitamin K içeren yiyeceklerden ve ilaçlardan çabuk etkilendiğinden kan düzeyi takibinin yakın yapılması gereken bir ilaçtır. Warfarin tedavisinde amaç INR düzeyini 2-3 arasında tutmak olup, özel durumlarda daha yüksek INR düzeyi de hedef alınabilir. Kanama riski en önemli komplikasyonlarından olup ocuk hastalarda yapılan bir çalışmada %0.5 hasta yılı olarak bulunmuştur.

Yoğun bakımda tromboz gelişen veya yoğun bakıma tromboz nedeni ile yatırılan bir hastada genel yaklaşım değerlendirilecek olursa :

1. Trombozun gelişme zamanı, trombozun derecesi, etkilediği damar veya organın durumu, etkilediği damar veya organda fonksiyon kaybına yol açma riski,
2. Hastanın mevcut durumu ve altta yatan hastalığı ile tromboz riskinin ve tedavi başlanması ile gelişebilecek kanama riskinin belirlenmesi,

3. Tromboz gelişimine yol açabilecek veya kolaylaştırabilecek nedenlerin varlığı (santral venöz kateter, yapay kalp kapağı vb)
4. Konjenital veya edinsel trombofili risk faktörlerinin varlığı göz önüne alınmalıdır.

Hasta genel olarak değerlendirilmeli tedavi planı yapılırken zarar vermemek ancak mevcut durumunu da en iyi konuma getirmek amaç olmalıdır. Tedavi planlanırken:

1. Trombolitik tedavi: İskemik arteriel stroke veya organ/ekstremitayı tehdit eden tromboz durumlarında aktif kanama veya yüksek kanama riskini olmaması durumunda ve hastaya erken dönemde tanı konulmuş ise kullanılabilir, tedavi yakın takip gerektirir.
2. Antikoagülan tedavi: Tromboz varlığında aktif kanama veya yüksek kanama riskini olmaması durumunda en kısa sürede UFH ile antikoagülasyona başlanması gerekmekte olup, 5-10 günlük akut dönem geçildikten ve tablo kontrol altına alındıktan sonra hastanın risk faktörlerine göre en az 3 ay olmak üzere bazen ömür boyu antikoagülasyon ile kronik profilaksi tedavisi planlanmalıdır. Profilaksi kararını, süresini ve ilacın çeşidini etkileyen faktörler ise
 - a. Trombozun yeri, sayısı, ağırlık derecesi
 - b. Primer tedavinin etkinlik derecesi
 - c. Trombozun spontan mı, akkiz hazırlayıcı risklerle mi geliştiği
 - d. Hastanın yaşam tarzı (çok hareketsiz/travmaya açık), yaşı (hamile olabilecek) olarak özetlenebilir.

Sonuç olarak, tromboembolik olaylar çocuklarda erişkinlerden daha az sıklıkta görülmekle birlikte hayatı tehdit edebilen düzeylere ulaşan ve yaşam kalitesini etkileyen komplikasyonlardan olduğundan erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. Tedavinin belirlenmesinde ise hastayı mevcut bulguları, trombozun gelişim yeri ve derecesi ve altta yatan risk kriterlerine göre değerlendirmek, kanama ve tromboz açısından kar zarar hesabı yaparak en uygun tedavi yaklaşımını belirlemek halen günümüzde hekimleri en çok zorlayan, uzun süreli ve dikkatli izlem gerektiren bir durumdur.

REFERANSLAR

1. Monagle P, Newall F, Barnes C et al. Arterial thromboembolic disease: a single-centre case series study . J Paediatr Child Health. 2008; 44:28-32

2. Monagle P, Adams M, Mahoney M et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res.* 2000; 47:763-6.
3. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr.* 2001; 139:676-81.
4. Andrew M, David M, Adams M et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994; 83:1251-7.
5. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics.* 1995; 96:939-43.
6. McCrory MC, Brady KM, Takemoto C et al. Thrombotic disease in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:80-9.
7. Kenet G, Strauss T, Kaplinsky C et al. Hemostasis and thrombosis in critically ill children. *Semin Thromb Hemost.* 2008; 34:451-8.
8. Raffini L. Thrombophilia in children: who to test, how, when, and why? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:228-35.
9. Manco-Johnson MJ, Grabowski EF et al. 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.
10. Parker RI. Thromboprophylaxis in critically ill children: how should we define the "at risk" child? *Crit Care Med.* 2011; 39:1846-7.
11. Higgerson RA, Lawson KA, Christie LM et al. National Association of Children's Hospitals and Related Institutions Pediatric Intensive Care Unit FOCUS group. Incidence and risk factors associated with venous thrombotic events in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; 12:628-34.
12. Reiter PD, Wathen B, Valuck RJ et al. Thrombosis risk factor assessment and implications for prevention in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2012, [Epub ahead of print]
13. Stein PD, Hull RD, Kayali F et al. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med.* 2004; 164:2260-5.
14. Monagle P, Chalmers E, Chan A et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133:887S-968S.

15. Kirton A, deVeber G. Therapeutic approaches and advances in pediatric stroke. *NeuroRx*. 2006; 3:133-42.
16. Manco-Johnson MJ, Grabowski EF et al. Recommendations for tPA thrombolysis in children. On behalf of the Scientific Subcommittee on Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2002; 88:157-8.
17. Hazelzet JA. Genetically prothrombotic + central catheter: to treat or not? *Pediatr Crit Care Med*. 2008; 9: 542-3.
18. Braga AJ, Young AE. Preventing venous thrombosis in critically ill children: what is the right approach? *Paediatr Anaesth*. 2011; 21:435-40.
19. Male C, Kuhle S, Mitchell L. Diagnosis of venous thromboembolism in children. *Semin Thromb Hemost*. 2003; 29:377-90.
20. Schmugge M, Risch L, Huber AR et al. Heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis in pediatric intensive care patients. *Pediatrics*. 2002; 109:E10.