

Çocuklarda Antikoagülan Tedavi

ANTICOAGULANT THERAPY IN CHILDREN

Dr.Sinan Mahir KAYIRAN*, Dr.Namık ÖZBEK**

* Uz., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD-Pediyatrik Hematoloji Ünitesi,

** Doç., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD-Pediyatrik Hematoloji Ünitesi, ANKARA

Özet

Tanı ve tedavi yöntemlerindeki önemli gelişmelere paralel olarak son yıllarda pediatrik hastalarda antikoagülan kullanımı artmış ve çok merkezli çalışmalarla çocuklara yönelik protokollerin oluşumu hızlanmıştır. Pediatrik hastalarda antikoagülan tedavi endikasyonları, spesifik hastalık durumları, altta yatan patolojik mekanizmalar erişkinlerden farklılıklar göstermektedir. Örneğin, yenidoğan döneminde heparin doz gereksinimi diğer yaş grubuna göre artmıştır. Son yıllarda tedavi alanına giren düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) in, standart heparin tedavisine göre çeşitli avantajları nedeniyle çocuk hastalarda da kullanımı yaygınlaşmıştır. Oral antikoagülanlardan en sık kullanılan warfarin derin ven trombozu, mekanik kalp kapakçığı protezi, ve tekrarlayan tromboemboli durumlarında uzun süreli tedavide kullanılmakta ve yakın izlemi gerektirmektedir. Antiplatelet ajanlardan sıklıkla kullanılan aspirin ampirik olarak Blalock-Taussing (BT) şanti, endovasküler stent konulan hastalar ve bazı serebrovasküler olaylarda önerilmektedir. Bu yazıda antikoagülan tedavide kullanılan ilaçların hemostatik sistemle olan ilişkisi, endikasyonları, izlemi, doz aralığı, doz yanıt ilişkisini etkileyen faktörler ve yan etkiler özetlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antikoagülan tedavi--antiplatelet tedavi-pediyatrik tromboz

T Klin Pediyatri 2004, 13:44-49

Summary

Recently, advances in diagnostic and therapeutic modalities in pediatric patients, increased the use of anticoagulation therapy and guidelines for the pediatric patients are rapidly provided with multicentric trials. In pediatric patients, the indications, specific diseases and the pathologic mechanisms differ from the adults. For instance during the neonatal period, heparin requirement is increased. Because of the potential advantages, low molecular weight heparin (LMWH) is now commonly approved for pediatric patients. Oral anticoagulants are used in long term treatment of deep venous thrombosis, mechanical prosthetic heart valves, and recurrent thromboembolism. Close monitoring for warfarin is recommended. Aspirin is the most commonly used antiplatelet agent in empiric doses for Blalock-Taussing shunt (BT), for endovascular stents and for some cerebrovascular events. In this paper, the interaction of anticoagulant agents with hemostatic system, indications, monitoring, therapeutic range, factors influencing dose-response relationships and side effects are summarized.

Key Words: Anticoagulation therapy-antiplatelet therapy-pediatric thrombosis

T Klin J Pediatr 2004, 13:44-49

Tanı ve tedavi yöntemlerindeki önemli gelişmeler pediatrik hastalarda antikoagülan ilaçların kullanımını çok artırmıştır. Çocuklarda trombotik hastalıklar erişkinlerle kıyaslandığında daha az sıklıkla görülmekteyse de, yüksek morbidite ve mortaliteyle seyretmektedir (1). Pediatrik hastalarda, antikoagülan tedavi endikasyonları erişkinlere benzemekle birlikte, spesifik hastalık durumları ve altta yatan patolojik mekanizmalar farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin, myokard infarktüsü ve serebrovasküler olaylar erişkinlerde en önemli antikoagülan tedavi endikasyonlarını oluştururken, bu hastalıklar çocuklarda çok az gözlenmektedir. Tablo 1'de pediatrik hastalarda antitrombotik tedavi

endikasyonları özetlenmiştir. Son zamanlara kadar uygulanan tedavi şemaları genellikle erişkinlerden uyarlanmakla beraber, çok merkezli çalışmalarla çocuklara yönelik protokollerin oluşumu hızlanmıştır (2-5). Bu yazıda antikoagülan tedavide kullanılan ilaçların hemostatik sistemle olan ilişkisi, endikasyonları, izlemi, doz aralığı, doz yanıt ilişkisini etkileyen faktörler ve yan etkiler özetlenmeye çalışılmıştır.

Pediyatrik Hastalarda Standart Heparin Tedavisi

Etki Mekanizması: Antitrombin aktivitesini güçlendirerek ve katalize ederek etki gösterir. Antitrombin, başta trombin olmak üzere Faktör

Tablo 1. Antitrombotik Tedavi Endikasyonları (31).

Tedavi	Venöz Tromboembolik Komplikasyonlar
Tedavi gerekebilecek durumlar	Myokard İnfarktüsü İmme'nin bazı formları
Profilaksi yapılması gerekenler	Mekanik Prostetik Kalp Kapakçığı Biyolojik Prostetik Kalp Kapakçığı Kardiyak Kateterizasyon
Profilaksi gerekebilecek durumlar	Santral Arteriel kateter Endovasküler Stentler Blalock-Taussing şant Fontan Operasyonu
Diğer	Atrial Venöz Fibrilasyon Kawasaki Hastalığı Kardiyopulmoner bypass Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu Hemodiyaliz Devamlı veno-venöz hemoperfüzyon

XII,XI,IX,X'u inaktif hale getirmektedir (6). Yenidoğanda fizyolojik olarak antitrombin düzeyleri düşüktür ve yaklaşık 3 aylıkken erişkin düzeylerine ulaşmaktadır (7). Ayrıca, plazmanın trombin oluşturma kapasitesi erişkinlere göre hem azalmış hem de gecikmiştir. Bu yönüyle yenidoğan plazmasıyla terapötik miktarda heparin tedavisi alan erişkin plazması birbirine benzemektedir (8). Bebeklik döneminden sonra, plazmanın trombin oluşturma kapasitesi artar, fakat çocukluk çağı boyunca erişkinlerden yaklaşık %25 oranında düşük seyredir (9). Bu nedenlerle yenidoğanda heparin etkisine doğal bir direnç vardır.

Doz ve Farmakokinetik: Küçük çocuklarda heparin doz gereksinimi artmıştır. Bu durum iki nedenle açıklanmaktadır; heparinin klirensinin erişkinlere göre artmış olması ve tromboembolik komplikasyonların tanısındaki gecikme (10). Heparin, ilk olarak yükleme şeklinde kullanılır. İntravenöz 75-100 U/kg dozda, yaklaşık 10 dakikada verilen yükleme tedavisini izleyen idame dozu yaşa bağlıdır; 1 yaş altı bebekler yukarıda sayılan nedenlerle 1 yaş üstüne göre daha yüksek doza gereksinim duyarken (28U/kg/sa), 1 yaşın üstünde daha düşük dozlar yeterli olabilmektedir (20 U/kg/sa).

Çocuklar için intravenöz heparin uygulama dozları ve ayarlaması Tablo 2'de verilmiştir.

Yan Etkiler: Heparinin 3 önemli yan etkisi

Tablo 2. Sistemik heparin tedavisi ve doz ayarlaması (32)

aPTT,s	Bolus, U/kg	Değiştirme oranı, %	aPTT tekrarı
<50	50	+10	4 sa sonra
50-59	0	+10	4sa
60-85	0	0	Ertesi gün
86-95	0	-10	4sa
96-120	0	-10	4sa
>120	0	-15	4sa

I-Yükleme Dozu: Heparin 75U/kg IV 10 dakika
II-Başlangıç dozu: 28 U/kg/sa <1y; 20 U/kg/sa >1y.
III-Heparini aPTT 60-85 s olacak şekilde ayarlamak gereklidir (yaklaşık anti-faktor Xa seviyesi 0.30-0.70)
IV- Yükleme dozundan sonra ve değişiklik yaptıktan 4 saat sonra aPTT değerine göre infüzyon hızı değiştirilecek
V-aPTT seviyesi terapötik düzeye ulaştığında, günlük tam kan sayımı ve aPTT tekrarı yapılır.

olan kanama, osteoporoz ve heparinin indüklediği trombositopeni çocuklarda erişkinlere göre daha az izlenir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada, derin ven trombozu ve pulmoner emboli tedavisi sırasında major kanamanın çok sık olmadığı gözlenmiştir (11). Yine literatürde heparine bağlı osteoporoz gelişen sadece 3 pediatrik vaka bildirilmiştir. Bunlardan 2 tanesi eş zamanlı steroid tedavisi alan hastalardır (12-14). Ayrıca yine literatürde az sayıda, yaşları 3 ay-15 yaş arasında değişen, heparinle indüklenen trombositopeni vakası bildirilmiştir (15-19). Çocuklarda heparine

Tablo 3. Heparin tedavisinin nötralizasyonu* (31)

Son heparin dozundan sonra geçen süre (dk)	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

*Maximum doz 50 mg.

bağlı kanama durumlarında heparin klirensi artmış olduğu için genellikle tedavinin kesilmesi yeterlidir. Ancak çok hızlı etki isteniyorsa, intravenöz protamin sülfat kullanılarak, heparinin etkisi nötralize edilebilir. Protamin dozu son 2 saat içinde verilen heparin miktarına bağlı olarak ayarlanabilmekte (Tablo 3), 10 mg/ml olacak şekilde ve dakikada 5 mg'ı aşmayacak şekilde verilmektedir. Balık sperminden hazırlandığı için balık hipersensivitesi olan hastalarda, daha önceden protamin tedavisi almış veya protamin içeren insülin kullanmış olan hastalarda hipersensivite reaksiyonu görülebilir.

Pediyatrik Hastalarda Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Tedavisi

Son yıllarda tedavi alanına giren düşük molekül ağırlıklı heparinin (DMAH), standart heparin tedavisine ve oral antikoagülan tedavisine göre çeşitli avantajları vardır. Çocuklarda DMAH'inin potansiyel avantajları şunlardır:

- Minimal izlem gerektiren farmakokinetiği,
- Subkutan yapılabilmesi,
- İlaçlar ve diyetten daha az etkilenmesi,
- Heparinle indüklenen trombositopeni riskinin daha az olması,
- Uzun süreli tedavide daha az osteoporoz riski

DMAH, standart heparin gibi antitrombini katalize ederek etki göstermektedir. DMAH için terapötik doz antifaktör Xa seviyesine göre ayarlanabilir. Ancak pratikte DMAH tedavisi sırasında herhangi bir izlem yapılmasına gerek yoktur. Çocuklarda kullanılan iki DMAH preparatı

Tablo 4. Tartı ve yaşa bağlı reviparin ve enoxaparin dozu (31)

	Reviparin (U/kg/doz)	Enoxaparin (1mg/kg/doz) 12 saat sonra tekrar
Başlangıç Tedavi Dozu	150 (<5kg)	1.5 (<2 ay)
Başlangıç Tedavi Dozu	100 (>5kg)	1 (>2ay)
Başlangıç Profilaktik Doz	50 (<5kg)	0.75 (<2ay)
Başlangıç profilaktik doz	30 (>5kg)	0.5 (>2ay)

(enoxaparin ve reviparin) için, pik anti-faktör Xa seviyelerine injeksiyondan 2-6 saat sonra ulaşılmaktadır. Bu ilaçlar için önerilen dozlar Tablo 4'de verilmiştir. Çocuklarda yüzeye göre volüm fazla olduğundan 2 ayın altında yada 5 kg dan küçük çocuklarda gereksinim artmıştır.

DMAH'e bağlı kanamaların tedavisinde, genellikle subkutan injeksiyonun kesilmesi yeterli olmaktadır. Spinal hematoma riski nedeniyle lomber ponksiyon veya epidural prosedürler öncesinde en az 2 doz DMAH atlanmalıdır ve mümkünse anti-faktör Xa seviyeleri işlemiden önce belirlenmelidir. Ancak çok hızlı etki isteniyorsa, protamin sülfat kullanılabilir.

Pediyatrik Hastalarda Oral Antikoagülan Tedavi

Oral antikoagülanlar, vitamin K'ya bağımlı proteinlerin plazma konsantrasyonunu azaltarak etki ederler. Genellikle uzun süreli tedavide alım kolaylığı nedeniyle tercih edilirler. Doğumda, vitamin K'ya bağımlı koagülasyon faktörleri (FII,FVII,FIX,FX protein C ve protein S) erişkin değerlerinin yaklaşık yarısı kadardır (6-8). Yenidoğan dönemini takiben vitamin K'ya bağımlı proteinler hızla artmakta ancak adolesan dönemine kadar, erişkin değerlerden %20 daha düşük seyretmektedir.

Yenidoğanlarda, plazma trombin üretimi, yukarıda belirtildiği gibi azdır. Bu nedenle yaşamın ilk haftasında mümkün olduğunca oral antikoagülan tedavisinden kaçınılması önerilmektedir (20). Ayrıca vitamin K eksikliği, oral antikoagülanlara duyarlılığı artırarak kanama riski oluşturur. Oral antikoagülan olarak en sık kullanılan ilaç

Tablo 5. Oral antikoagülasyon tedavi protokolü (32).

- I. 1.Gün; Başlangıç INR si 1.0-1.3 ise: doz= 0.2 mg/kg oral
 II. Yükleme 2-4 günler: Eğer INR:

INR	Yapılması Gereken
1.1-1.3	Başlangıç yükleme dozunu tekrarlayın
1.4-1.9	Başlangıç yükleme dozunun %50 sini verin
2.0-3.0	Başlangıç yükleme dozunun %50 sini verin
3.1-3.5	Başlangıç yükleme dozunun %25 i verin
>3.5	INR<3.5 altına düşene kadar tedaviyi kesin ve önceki dozun %50 sine inerek tekrar başlayın

III İdame Dozu:

INR	Yapılması Gereken
1.1-1.4	%20 dozu artırın
1.5-1.9	%10 dozu artırın
2.0-3.0	Değişiklik yapmayın
3.1-3.5	Dozu %10 azaltın
>3.5	INR 3.5 in altına inene kadar tedaviye ara verin ve indiğinde önceki dozdan %20 azaltarak tekrar başlayın

warfarindir. Warfarin tedavisinin izlemi için en yaygın kullanılan test ise protrombin zamanının (PT) standardizasyonu ile elde edilen INR (International Normalized Ratio) dir. Başlangıç dozu olarak 0.2 mg/kg warfarin verilmeli ve bunu izleyerek, INR değerlerine göre doz ayarlamaları yapılmalıdır (Tablo 5). İkiyüz altmış iki bebek üzerinde yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada infantlarda en uygun ortalama dozun 0.32 mg/kg olduğu, adolesanlarda ise 0.09 mg/kg olduğu gözlenmiştir (21). Oral antikoagülanlar mekanik kalp kapakçığı ve tekrarlayan tromboemboli durumlarında yaşam boyu kullanılmalıdır. İdiopatik tromboembolizm durumlarında ise tedaviye 6 ay devam edilmesi önerilmektedir. Çocuklarda oral antikoagülan doz ayarlaması oldukça güç olup dikkatli izlem gerektirmektedir. Diyet, ilaçlar ve primer medikal problemler sık izlemi gerektiren sebeplerdir. Anne sütünde, vitamin K'nın düşük olması sebebiyle, anne sütüyle beslenen bebekler oral antikoagülanlara çok duyarlıdır (22). Öte yandan, total parenteral nutrisyon veya K vitamininden zengin mamayla beslenen çocuklar oral antikoagülan tedaviye direnç gösterebilmektedir. INR değeri venöz tromboemboli durumlarında 2.0-3.0 (ortalama 2.5), prostetik kalp kapakçığı olanlarda INR 2.5-3.5 (Ortalama 3.0) arası tutulmalıdır (23). Tablo 6'da INR üzerine etki eden bazı ilaçlar listelenmiştir.

Tablo 6. Çocuklarda kullanılan bazı ilaçların INR ile olan ilişkisi (32)

İLAC	INR Üzerine Olan Etkisi
Amiodarone	Artırır
Aspirin	Artırır veya değişiklik yapmaz
Amoksisilin	Hafifce artırır
Sefaklor	Artırır
Karbamazepine	Azaltır
Fenitoin	Azaltır
Fenobarbital	Azaltır
Kloksasilin	Artırır
Prednizon	Artırır
Trimetoprim-sulfomethoxazole	Artırır
Ranitidine	Artırır

Oral antikoagülanların antidotu K vitamindir. Hastanın kliniğine bağlı olarak çeşitli dozlarda K vitamini, taze donmuş plazma veya protrombin kompleksi kullanılabilir. Tablo 7'de oral antikoagülanların etkinliğinin geri döndürülmesiyle ilgili bir açıklama getirilmiştir.

Pediyatrik Hastalarda Antiplatelet Tedavi

Yenidoğan trombositleri intrinsik bir defekt nedeniyle trombine, adenosin difosfat/epinefrine ve tromboxan A₂'ye karşı erişkinlere göre hiporeaktiftir (24). Ancak yenidoğanlarda eritrositlerin erişkinden daha büyük olması, yüksek hematokrit düzeyi, von Willebrand Faktör multimerlerinin ve seviyesinin artmış olması

Tablo 7. Oral antikoagülan tedavinin geri döndürülmesi (31)

1. Kanama yoksa:
A- Oral antikoagülanın etkisi hemen ortadan kaldırılmak isteniyorsa, ve hasta tekrar oral antikoagülan kullanacaksa 0.5-2 mg SC yada IV K vitamini yapılmalıdır.
B- Oral antikoagülanın etkisi hemen ortadan kaldırılmak isteniyorsa, ve hasta tekrar oral antikoagülan kullanmayacaksa 2-5 mg mg SC yada IV K vitamini yapılmalıdır.
2. Kanama varsa:
A- Yaşamı tehdit etmeyen önemli bir kanamaysa 0.5-2 mg K vitamini yapılmalı ve ek olarak taze donmuş plazma (20cc/kg IV) verilmelidir.
B- Yaşamı tehdit eden önemli bir kanama varlığında K vitamini IV 5 mg yavaş infüzyonla (10 –20 dk) verilmelidir. Ayrıca protrombin kompleksi verilmesi düşünülebilir.

nedeniyle kanama zamanı erişkinden kısadır (25). Yenidoğan dönemi sonrasındaki çocuklarda kanama zamanı, erişkinlere kıyasla daha uzun bulunmuştur (26). Bu fizyolojik farklılıklar yenidoğanlarda ve çocuklarda antiplatelet ajanlar için optimal dozların erişkinlerden farklılıklar gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Aspirin çocuklarda en sık kullanılan antiplatelet ajandır. Ampirik olarak 1-5 mg/kg/gün düşük doz aspirin, Blalock-Taussing (BT) şantı yapılan ve endovasküler stent koyulan hastalarla, bazı serebrovasküler olaylarda önerilmektedir (27). Mekanik kalp kapakçığı protezlerinde 6-20 mg/kg/gün dozunda kullanımını öneren çalışmalar vardır (tek yada 3 doza bölünmüş veya 6mg/kg/d dozunda dipiridamolle birlikte) (28). Kawasaki hastalığının akut döneminde yüksek doz ve sonraki dönemde düşük doz aspirin kullanılabilir (29). Mekanik kalp kapakçığı için ikinci sıklıkta kullanılan antiplatelet ajan dipiridamole (2-5 mg/kg/gün) dür. Yeni ve çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli bilgi olmayan bazı ajanlar ise, selektif olarak adenosin difosfatın indüklediği platelet agregasyonunu inhibe eden ticlodipine ve clopidogrel, glikoprotein (GP) IIb/IIIa antagonistleri abciximab, tirofiban ve eptifibatidedir (30).

Antiplatelet Ajanların Yan Etkileri:

Çocuklarda salisilatların klirensi yavaş olduğundan, teorik olarak bu ilaçları alan yenidoğanlar kanama riskine maruz kalabilir. Bununla birlikte, in vitro çalışmalar, aspirinin yenidoğan plateletlerinin hipofonksiyonu üzerine aditif etkisinin olmadığını ve maternal aspirin alımının yenidoğanlarda klinik olarak önemli bir

kanama yapmadığını göstermiştir (31). Büyük çocuklarda aspirin nadiren klinik olarak önemli kanama yapar. Ancak altta yatan bir hemostatik defekti olan veya birlikte antitrombotik tedavi alan hastalarda risk artmaktadır.

Antiplatelet ajanlara bağlı kanamaların tedavisinde platelet transfüzyonu ve/veya, platelet adez-yonunu artıran ürünler; von Willebrand Faktör veya DDAVP (deamino-8-D-arginine, vazopressin) faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Andrew M, Montgomery RR. Acquired disorders of hemostasis. In: Nathan DG and Orkin SH, eds. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993:1678-717.
2. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Anti-thrombotic therapy in children. Chest 2001;119:344-70S.
3. Mitchell L, Abshire T, Hanna K. Supranormalizing anti-thrombin levels is safe in children with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase: results of the PARKAA study [abstract]. Blood 1999; 94(suppl):27a.
4. Mitchell L, Abshire T, Hanna K, et al. A prospective cohort determining the incidence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase: results of the PARKAA study [abstract]. Blood 1999; 94(suppl):649a.
5. Mitchell L, Chait P, Ginsberg J, et al. Comparison of venography with ultrasound for the detection of venous thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study [abstract]. Blood 1999; 94(suppl):588a.
7. Andrew M, Paes B, Milner R. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood 1987; 70:165-72.
6. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke. Heparin and low molecular weight heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. Chest 1998; 114(suppl):489S-510S.
8. Andrew M, Schmidt B, Mitchell L. Thrombin generation in newborn plasma is critically dependent on the concentration of prothrombin. Thromb Haemost 1990; 63: 27-30.

9. Andrew M, Mitchell L, Vegh P. Thrombin regulation in children differs from adults in the absence and presence of heparin. *Thromb Haemost* 1994; 72:836-42.
10. Andrew M, Ofori F, Schmidt B. Heparin clearance and ex vivo recovery in newborn piglets and adult pigs. *Thromb Res* 1988; 52:517-27.
11. Andrew M, Marzinotti V, Blanchette V. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatr Res* 1994; 35:78-83.
12. Avioli L. Heparin induced osteoporosis: an appraisal. *Adv Exp Med Biol* 1975;52:375-87.
13. Sackler JP. Heparin induced osteoporosis. *Br J Radiol* 1973;46:548-50.
14. Murphy M. Heparin therapy and bone fractures. *Lancet* 1992;340:1098-9.
15. Wilhelm M. Cardiopulmonary bypass in patients with heparin induced thrombocytopenia using Organon 10172. *Ann Thorac Surg* 1996;61:920-4.
16. Potter C. Heparin induced thrombocytopenia in a child. *J Pediatr* 1992;121:135-8.
17. Klement D, Rammos S, von Kries R. Heparin as a cause of thrombus progression: heparin -associated thrombocytopenia is an important differential diagnosis in paediatric patients even with normal platelet counts. *Eur J Pediatr* 1996; 155:11-4.
18. Murdoch I, Beattie R, Silver D. Heparin- induced thrombocytopenia in children. *Acta Paediatr* 1993;82:495-7.
19. Magnani HN. Heparin-induced thrombocytopenia in children (HIT): an overview of 230 patients treated with Organon (Org 10172). *Thromb Haemost* 1993;70:554-61.
20. Bovill E, Soll R, Lynch M. Vitamin K1 metabolism and the production of dea-carboxy prothrombin and protein C in the term and premature neonate. *Blood* 1992;80:1998-2005.
21. Streif W, Andrew M, Marzinotti V. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Blood* 1999;94:3007-14.
22. Aballi A, de Lamerens S. Coagulation changes in the neonatal period and in early infancy. *Pediatr Clin North Am* 1962;9:785-817.
23. Fordyce M, Baker A, Staddon G. Efficacy of fixed mini-dose warfarin prophylaxis in total hip replacement. *BMJ* 1991;303:219-20.
24. Rajasekhar D, Kestin A, Bednarek F. Neonatal platelets are less reactive than adult platelets to physiological agonists in whole blood. *Thromb Haemost* 1994;72:957-63.
25. Ts'ao C, Green D, Schultz K. Function and ultrastructure of platelets of neonates; enhanced ristocetin aggregation of neonatal platelets. *Br J Haematol* 1976; 32:225-33.
26. Sanders J, Holtkamp C, Buchanan G. The bleeding time may be longer in children than in adults. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12:314-18.
27. Hathaway WE. Use of antiplatelet agents in pediatric hypercoagulable states. *Am J Dis Child* 1984;138:301-4.
28. Bradley LM, Midgley FM, Watson DC. Anticoagulation therapy in children with mechanical prosthetic cardiac valves. *Am J Cardiol* 1985;56:533-35.
29. Newburger J, Takahashi M, Burns J. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986; 315:341-47.
30. Ito MK, Smith AR, Lee ML. Ticlopidine: a new platelet aggregation inhibitor. *Clin Pharm* 1992; 11:603-17.
31. Monagle P, Michelson Alan D, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001;119:344S-70S.
32. Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 1995;108:506S-22S.

Geliş Tarihi: 14.06.2002

Yazışma Adresi: Dr.Sinan Mahir KAYIRAN
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD-Pediyatrik
Hematoloji Ünitesi-ANKARA
sinanmahir@yahoo.com