

## Çocukluk Çağında Kalıtsal Tromboz

Adalet Meral Güneş\*, Birol Baytan\*\*, Ünsal Günay\*\*\*

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Uzm.Dr.

\*\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Uzun yıllar boyunca sadece erişkinleri ilgilendiren bir hastalık grubu olarak bilinen "trombotik olaylar" son yıllarda pediatrik hematoloji ve genel pediatri pratiğinde sık tartışılan hastalık grupları içinde yerini almıştır. Kuşkusuz bunun en önemli nedeni son yıllarda tanımlanan, tromboz riskini arttırdığı gösterilen konjenital faktörlerdir (1).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla trombotik olayların çocuklarda da oldukça önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğu anlaşılmıştır. Genel populasyonda erişkinler için bildirilen yıllık tromboemboli insidansı yılda 1000 kişi için 1 hastadır (2). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) rakamlarına göre yılda 50 000 hasta trombozdan ölmektedir. Andrew ve ark. (3) çocukluk yaş grubu tromboz insidansını yenidoğan bebekler için her 100 000 hastane başvurusunda 240, daha büyük çocuklar için ise 53 olarak bildirmektedir. Aynı rakamlar erişkin dönemi için 78'dir. Manco-Johnson grubunun (2) verdiği rakam ise 12/100 000'dir. Ülkemizde Hacettepe Çocuk Hastane'sinde Gürgey ve ark. (4) tarafından yapılan çalışmada, çocuklarda hastaneye başvuru sırasında tromboz oranı 78/100 000 olarak bildirilmekte ve yurdumuz için önemli bir sorun olarak vurgulanmaktadır. Çalışmalarda trombotik atak geçiren çocuklarda trombozun tekrarlama olasılığı %7-18,5, tromboza bağlı ölüm oranı %2,2 olarak belirtilmiştir (5,6).

Tromboza ait temel taşlar ilk kez 1850'li yıllarda venöz staz, endotel hasarı ve hiperkoagübilite olarak tanımlanmıştır. Hiperkoagübilite kalıtsal özellik gösterebilir. Bunun sonucunda genetik olarak tromboz riski artması herediter trombofil olarak adlandırılır. Tromboz multifaktöriyel bir hastalıktır. Genellikle, herediter ve akkiz risk faktörlerinin bir arada olması ile gelişir. Herediter risk faktörü bulunan hastalar ömür boyu akkiz bir uyaran ile tromboz geliştirme riskini taşımaktadır (4,6). Hastada ilk trombotik atağı genç yaşta geçirme (<45 yaş), tekrarlayan tromboembolik olay, ailede tromboz hikayesi, mezenter ve beyin gibi olağandışı bölgelerde tromboz varlığı, erken veya ölü doğumların varlığında herediter bir eksiklik olma ihtimali yüksektir (4,7).

Kalıtsal nedenli trombofiliye yol açan bozukluklar (8):

1. Aktive protein C direnci
  - a. Faktör V Leiden
  - b. Diğer Faktör V mutasyonları
2. Protrombin 20210 mutasyonu
3. Protein C, S eksikliği
4. Antitrombin eksikliği

5. Hiperhomosisteinemi
  - a. Sistasyon  $\beta$  – sentetaz azalması
  - b. Metiyonin sentetaz eksikliği
  - c. Termolabil metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu
6. Faktör VIII-IX yüksekliği
7. Lipoprotein a yüksekliği
8. Henüz çalışma aşamasında olan nadir (geniş serilerin olmadığı) defektler
  - a. Disfibrinojenemi
  - b. Doku faktörü inhibitörü eksikliği
  - c. Plazminojen Aktivatör İnhibitör (PAI-1) 4G/5G polimorfizmi
  - d. Endotel Nitrik Oksit Sentetaz Gen Defekti
  - e. Trombosit İntegrin  $\alpha$ 2 $\beta$ 1 Defekti
  - f. Endotel Hücre Protein Reseptör Defekti
  - g. Heparin ko-faktör II eksikliği

### Aktive Protein C Direnci

Aktive protein C (APC) direnci venöz tromboz riskini oluşturan en sık genetik risk faktörüdür. Tüm tromboz olaylarının %20'si, ailevi tromboz olgularının da %80'ini oluşturmaktadır (3,9).

Protein C 62 kilodalton ağırlığında, karaciğerde sentez edilen ve K vitaminine bağımlı bir plazma proteindir. Aktive protein C koagülasyon sisteminde nonproteolitik düzenleyici proteinlerden faktör Va ve faktör VIIIa'yı inhibe etme özelliğindedir. APC ile faktör Va'da ilk olarak Arginin 506 bölgesinden parçalanmaya başlar. (10)

Faktör V geni 1. kromozomun üzerinde yer alır 25 ekzona sahiptir. Faktör V gen bölgesinde 1691. sıradaki guaninin yerine adenin bazının geçmesi sonucu 506. sıradaki arginin glutamine dönüşür ve mutant allele, FVQ<sup>506</sup> veya faktör V Leiden (FVL) molekülü oluşur (11).

G1691A mutasyonu sonucu faktör V'in aktive protein C tarafından yıkılımı gerçekleşmemiş olur ve faktör V'in inaktivasyonu normale göre 10 kat daha yavaş gerçekleşir. Ortamda protrombinaz kompleksi tarafından kullanılabilir daha fazla oranda faktör V mevcut hale gelir. Sonuç olarak trombinin prokoagulant aktivitesinde artma yani hiperkoagülabl konum ortaya çıkar (9,12). Otozomal dominant kalıtılır.

Faktör V Leiden'den farklı olarak faktör V yapısında ortaya çı-

kan bazı nadir mutasyonlar sonucu ile de aktive protein C direnci oluşabilir. Bu gruptaki Arginin 306→Threonin (faktör V Cambridge) ve Arginin 306→Glisin (Hong Kong Chinese) en iyi bilinen mutasyonlardır. Ancak tromboz ile aralarındaki ilişki tam açıklığa kavuşmamıştır (13,14).

APC direncinin %85'ini FVL mutasyonu oluşturmaktadır (15). Faktör V geninde herhangi bir değişiklik oluşmaksızın ortaya çıkan APC direnci tanımlanmıştır. APC direnci akkiz olarak antifosfolipid antikor sendromu, HELLP sendromu, oral kontraseptif kullanılması, kanser ve gebelikte de oluşabilir (14,16,17).

FVL mutasyonunun tromboemboli riskini homozigotlarda 80, heterozigotlarda ise 7 kez artırdığı bildirilmiştir (1,2,9). Ülkemizden yapılan çalışmalarda Behçet hastalığında faktör V Leiden birlikteliğinin normalden üç kat fazla olduğu saptanmıştır (23,24). Preeklampatik ve eklampatik gebelerde FVL mutasyonu sağlıklı topluma göre daha sık bulunmuştur (3). FVL mutasyonu olan kişilerde östrojen kullanımı sonrası venöz tromboz olasılığında 34 kat artma saptanmıştır (17). Özellikle sigara içimi başta olmak üzere, şişmanlık, hipertansiyon ve diabetes mellitus varlığında tromboz riski 4-32 kat artmaktadır (18-19). Semptomatik FVL mutasyonu saptanan çocuklarda ilk trombotik atağı izleyen birinci yılda tekrar tromboembolik olayın görülme olasılığı % 8-10 olarak tespit edilmiştir.

FVL mutasyonunun prevalansı büyük coğrafi ve etnik farklılıklar gösterebilir. A.B.D' de yapılan çalışmada Asya kökenli Amerikalılarda mutasyon sıklığı %3.4 iken Afrika kökenli Amerikalılarda %0.7 saptanmıştır (21). Kuzey Almanya'da %12, Yunanistan ve İsveç'de bazı bölgelerde %15, Bulgaristan'da %12.4, Güney Afrika, Çin, Japonya ve Taiwan'da ise %0.5-1.1 oranları bildirilmiştir (22-25). Bunun dışında bazı Ortadoğu ülkelerinde Arap ve Musevilerde yapılan çalışmalarda %24'e kadar ulaşan gruplar bildirilmiştir (26). Ülkemizde yapılan çalışmalarda: Özbek ve ark. (27) %6.4, Akar ve ark. (28) %9.4, Gürgey ve ark. (29) %7.8 ve Vurkun ve ark. (30) %4.7 olarak Türk toplumunda sağlıklı kişilerde heterozigot FVL mutasyon sıklığını saptamışlardır. Bizde 250 sağlıklı yenidoğanda yaptığımız çalışmamızda FVL mutasyon taşıyıcılığını %10.4 olarak bulduk.

Dünyada bu coğrafik ve etnik farklılıklar, FVL mutasyonunun, insanın Afrika'dan Ortadoğu'ya göç ettiği ve oriental ırkların ayrılmasından sonra, yaklaşık olarak 31 000 ile 34 000 yıl önce ortaya çıktığının düşünülmesine sebep olmuştur. Zenci ve sarı ırkta çok nadiren rastlanması da bu veri ile açıklanmaya çalışılmıştır (31).

## Protrombin 20210 Gen Mutasyonu

Protrombin karaciğerden sentez edilen tek zincirli bir glikoproteindir. Trombin öncülüdür. Faktör V, faktör VIII, trombosit aktivasyonu ve fibrinojenin fibrine dönüşümü gibi kritik olaylarda rol oynar. 11. kromozomda yer alan protrombin geninin 20210 pozisyonundaki guaninden adenine baz değişimi protrombin düzeylerinde yükselme ile sonuçlanır (13, 32). Trombozlu hastalarda FVL mutasyonundan sonra en sık karşılaşılan 2. genetik bozukluktur. Toplumda %2-3, trombozlu hastalarda ise %6 oranında saptanır. Ancak FVL'e göre daha az (yaklaşık 3 kat) trombotik risk oluşturur (1-6, 33-35). FVL ile birlikteliği büyük risk yaratır (33, 36). Ayrıca serebral tromboz açısından da ciddi bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (33). Mutant alel için fonksiyonel bir ölçüm yoktur. Plazma protrombin aktivitesinin ölçümü tarama testi olarak

yarar sağlamaz. Mutasyona uğramış alelin tanınması için moleküler genetik analiz yapılmalıdır (1,13, 37).

## Antitrombin, Protein C, Protein S Eksikliği

Üç tip eksiklikte otozomal dominant paternde kalıtım gösterirler (1,3,7). Üç proteinde karaciğerde sentezlenir. Homozigot antitrombin (antitrombin III; International Society of Thrombosis and Haemostasis'in bilimsel alt komitesi tarafından antitrombin olarak yeniden isimlendirilmiştir) eksikliği çok nadirdir ve yaşamla bağdaşmaz (3,15), 1966-1999 yılları arasında literatürde 7 vaka bildirilmiştir (3). Heterozigot AT eksikliği: FVL, Protein C ve S eksikliğine göre nadir fakat daha ciddi tromboz riski oluşturur. Homozigot protein C ve protein S eksikliği; doğumdan hemen sonra arteriyel ve venöz kapillerlerde yaygın tromboz, bir veya daha fazla ekstremitede hızla yayılan purpura, nekroz ve gangren ile seyreden, mortalite oranının %50'den fazla olduğu bir tablo olan purpura fulminansa neden olur (38). Heterozigotlarda heparin verilmeden Warfarin başlandığında, K vitaminine bağlı proteinler olan protein C ve S seviyesi hızla düşerek geçici hiperkoagüleliğe yol açar, buda yaygın cilt nekrozları ile sonuçlanır (1,3,13,15). Sağlıklı populasyonda görülme sıklığı %1'den az iken trombozlu hastalarda %5-7 kadar olduğu gösterilmiştir.

Yaygın karaciğer hastalığı, hamilelik, oral kontraseptif kullanımı, nefrotik sendrom, ağır sepsis ve yaygın damar içi pıhtılaşması sendromunda da kazanılmış olarak her üç proteinin de eksikliği saptanabilir (1,16, 39,40).

Antitrombin, Protein C ve S eksiklikleri için sadece kantitatif eksikliklerini ortaya koyan antijenik ölçümler yeterli değildir. Bu proteinlerin fonksiyonel aktivitelerini de ölçen testler mutlaka yapılmalıdır (41, 42) Ancak fonksiyonel aktivitenin ölçülmesi FVL mutasyonu varlığında yanlış sonuç verebilir bu yüzden öncelikle FVL taranmalıdır (6,14).

## Hiperhomosisteinemi

Homosistein metioninden sentezlenen bir aminoasiddir. Homosistein metabolizmasında rol oynayan enzimlerin aktivitesinin eksikliği hiperhomosisteinemi ve homosistinüri ile sonuçlanır (3,16). Homosistein düzeylerinde yükselmenin gerek arteriyel, gerekse venöz tromboza eşlik edebildiği bildirilmiştir. Plazma normal değerleri 5-15 mikromol/L olmakla beraber genellikle >50 mikromol/L değerlerde tromboza yatkınlığın arttığı bildirilmiştir (3, 45-47). Hiperhomosisteinemi; endotel hücrelerine direkt toksik etki, protein C aktivasyonunun inhibisyonu, endotelial doku faktörü salınımının artması, endotel hücresi yüzeyindeki heparin sulfatın baskılanması, trombosit adhezivitesinin artışı, nitrit oksid sentezinin azalması, LDL-kolesterolün proaterojenik yoğun küçük parçalara ayrılmasına yol açarak ateroskleroz, venöz ve arteriyel tromboza yol açar (48-49). En sık metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve sistation beta sentetaz enziminde defekt saptanmıştır (50). Tarama testi için açlık plazma homosistein düzeylerinin ölçümü önerilmektedir. Homosistein düzeyi yüksek saptananlarda mutasyon analizi yapılır. Metilentetrahidrofolat redüktaz genindeki defekt 1p36.3 lokalizasyonunda, 677. nükleotidde Alanin yerine Valin geçmesi ile oluşur (51,52). Homozigot mutasyon sıklığı sağlıklı populasyonda % 5-17 arasında değişir. Hiperhomosisteineminin tromboz riskini 2.5 kat arttırdığı bildiril-

miştir (53-55). Annede olan C677T mutasyonunun spina bifida için 2.9 - 3.7 kat risk artışına yol açtığı bildirilmiştir (55). Yine akut lösemi, lenfoma, kolorektal kanser gibi malignitelere tümör baskılayıcı genlerdeki DNA'nın hipometilasyonunda artış ve/veya DNA içindeki urasilin birleşmesinde hataya yol açarak malignite riskini arttırdığı düşünülmektedir (3).

### Yüksek Plazma Faktör Düzeyleri

Faktör VIII, IX, XI ve XII yüksekliğinin tromboz riskini arttırdığını bildiren raporlar vardır (1,3,56). Henüz spesifik mutasyonlar tespit edilmemiş olsa da aile içi birikimlerin gözlenmesi kalıtsal bozukluklar olduğunu düşündürmektedir. FVIII-IX düzeyleri 150 IU/dl'den fazla olan venöz trombozlu olgular, 100 IU/dl'den az olanlara göre 4.8 kat daha fazla risk taşıdığı bildirilmiştir. Pediatrik tromboembolizmi hastalarda sıklık % 63, kontrolde % 11.5 saptanmıştır (56, 57). Faktör VIII aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır, yüksek saptanması durumunda aralıklı olarak ölçümler tekrarlanmalı (3-6 ay sonra, en az iki ölçüm), anne ve babadan da faktör düzeyleri çalşıılmalıdır (58).

### Lipoprotein (a): (Lp a)

Lp (a), LDL metabolizmasından bağımsız olarak karaciğerden salınır. 6. kromozomda plasminojen genine çok yakın bir konumda bulunur (6, 56). Yapı olarak da plasminojene benzer. Lp (a) düzeyi 30 mg/dl kadar yüksek olması spontan inme için risk faktörüdür (1.6 kat artmış risk). Lp (a); ürokinaz ve streptokinaz ile plazminojen bağlamak için yarışarak, plazminojen aktivitesini arttıran tetranektine bağlanarak, plazminojenin endotel ve makrofaj etkileşimini azaltarak, fibrinojen ve fibrine bağlanıp fibrinolizisi bozarak tromboz riskini arttırmaktadır (3, 13, 59). Lp (a) düzeyi yüksek saptandığında pratikte kullanılabilir bir ilaç yoktur. Plazma değişimi veya lipid aferezi önerilmektedir (6).

### Tarama Yapmanın Zamanlaması

Özellikle protein C-S ve antitrombin eksikliğinden şüphe edilen hastalarda testleri yapma zamanlaması önemlidir. Akut trombozun kendisi antitrombin, protein C-S plazma konsantrasyonlarını geçici olarak azaltır. Heparin AT konsantrasyonunda %30'a dek azalmalara yol açar. Warfarin ise protein C-S'in fonksiyonel aktivitelerinde ve daha az olarak da immünolojik düzeylerde azalmaya yol açar. Warfarin kesiminden en az iki hafta sonra testlerin tekrarlanması gereklidir (49). Olguların yaşı da önemli faktördür. AT, protein C-S düzeyleri yaşa göre değişmektedir. Ancak 6. aydan sonra anlamlı seviyelere yükselir, mutlaka değerlendirme yapılırken yaş dikkate alınmalıdır. Gen mutasyonları ve homosistein düzeyi heparin veya Warfarinden etkilenmez (1,4,13).

### Klinik İzlem ve Proflaktik Antikoagülan Kullanımı

Asemptomatik çocuklarda profilaksi gerekli değildir. Ancak bu kişiler sigara içmemeli, şişmanlık açısından dikkat etmeli, şişman olanlar zayıflamalı, hamilelikte ve doğum kontrol hapı kullanırken çok dikkatli olmalıdır (6, 62).

Aşağıdaki durumlarda ise proflaktik tedavi verilebilir. Ancak

tedavi süresi hakkında kesin kabul edilmiş algoritmeler bulunmamaktadır (13, 62).

- Spontan gelişen tromboz veya pulmoner emboli
- Güçlü aile hikayesinin eşlik etmesi
- Tekrarlayan tromboz hikayesi
- Multipl risk faktörüne sahip olmak
- Hayatı tehdit eden tromboz hikayesi (serebral, mezenterik, pulmoner tromboz v.b)
- Uzun süreli immobilizasyon
  - o Cerrahi
  - o Uzun süreli yolculuklar
  - o Ciddi hastalık (kalp yetmezliği)
- Ciddi sepsis
- Kemoterapötik uygulanması ? (özellikle L- asparaginaz kullanımı)

Venöz tromboz, tekrarlayan ölü doğum ve düşük hikayesine kalıtsal trombofili eşlik ediyor ise gebelik boyunca ve gebelik sonrasında 6 hafta süre ile düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılmalıdır. Warfarin gebelikte konjenital malformasyona yol açtığı için kontraendikedir (63).

### Çocukluk Çağında Antitrombotik Tedavi

Çocukluk çağındaki antitrombotik tedavinin temelini, büyük ölçüde erişkinlerde yapılan randomize çalışmalardan çıkarılan görüşler veya büyük çoğunluğu retrospektif olan küçük bölgesel çalışmalar ile klinik gözlemler oluşturur (62). Çocuklarda da antitrombotik tedavi endikasyonları erişkinlere benzemek ile birlikte, hastalık dağılımı, patofizyolojisi, tedavi ihtiyacı ve dozu temel farkları oluşturmaktadır. Bunun en önemli sebebi çocuklukta hemostatik sistemde tüm organizma gibi gelişme sürecindedir ve süreçte trombotik atak tiplerinden tedavi dozlarına kadar tüm faktörleri etkiler. Çocukluk döneminde önemli bir nokta da henüz tam fikir birliğine varılmış tedavi protokolleri oluşturulmamasıdır. Ayrıca profaksi yaklaşımları konusunda da tartışmalar mevcuttur (64).

### Tromboz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

#### Anfraksiyone Heparin

Heparin anyonik bir mukopolisakkariddir. Etkisini AT ile kompleks oluşturarak gösterir. Çocukluk döneminde heparin ihtiyacı erişkinlere göre daha fazladır. (aynı dozda heparine antitrombotik cevap daha azdır) Çünkü ilk 3 ayda AT seviyesi düşüktür, heparinin yarılanma süresi 60 dakika olmasına rağmen çocukluk döneminde dağılım aralığı geniştir ve vücuttan atılım hızlıdır (62).

Çocuklarda heparin uygulaması ve doz ayarlanması Tablo 1'de gösterilmiştir. Tromboz varlığında heparin tedavisinin 5. gününde oral antikoagülan tedaviye eklenir, INR> 2 saptandığında heparin kesilir. Yenidoğan döneminde K vitaminine bağlı faktörler fizyolojik olarak düşük olduğu için oral antikoagülanların kullanılması önerilmemektedir (62, 65).

En önemli yan etki kanamadır, çocukluk çağında erişkindeki kadar sık görülmemektedir. Çocuk hastalarda, aPTT değeri terapötik heparin konsantrasyonu hakkında yaklaşık %70 oranında doğru tahmin sağlar. Kanama varlığında genellikle heparin kesimi yeterli olmaktadır (62). Heparini etkisiz hale getirmek amacıyla protamin sülfat kullanılabilir. Protamin kullanımı için son 2 saatte verilen heparin miktarı ve geçen süresi önemlidir (Tablo 2).

Protamine karşı alerjik reaksiyon gelişebilir, bu yüzden 10 mg/ml konsantrasyonundan daha yoğun 5 mg/dakikadan daha hızlı verilmemelidir, toplam 50 mg doz geçilmemelidir (13, 66). İkinci yan etki osteoporozdur. Nadir görülür, uzun süre ve yüksek dozda heparin kullanılması gerekmektedir. Osteoporoz etkisi için ileri sürülen mekanizmalar:

- Heparin direkt etki olarak osteoblastik aktiviteyi inhibe etmekte veya osteoklastik aktiviteyi arttırmaktadır.
- Heparin kalsiyum bağlayan bir ajan gibi davranmakta ve sekonder hiperparatiroidizme yol açmaktadır.
- Kemik mukopolisakkarit matriksde düzensizliğe yol açarak hatalı kemik yapılına sebep olur (3,67).

Heparin kullanımı sırasında en geç 5. günde mutlaka trombosit sayısı değerlendirilmelidir. Trombosit sayısı tedavi başlangıcına göre %50'den fazla düşüyorsa veya trombosit sayısı <100.000 mm<sup>3</sup> ise heparinin tetiklediği trombositopeni düşünülüp heparin tedavisi kesilmelidir (68).

Heparin tedavisi sırasında intramüküler enjeksiyon, arteriyel kan alımından ve aspirin kullanımından sakınılmalıdır.

Heparin kullanan hastada cerrahi girişim veya lomber ponksiyondan 6 saat önce heparin tedavisi kesilmeli ve aPTT değerleri normal sınırlarda ise girişim yapılmalıdır (6,13).

#### Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Anfraksiyone heparinin enzimatik veya kimyasal yolla kırılması sonucu elde edilen ilaçlardır. Bir çok ilaç olmasına rağmen çocuklarda ancak enoksiparin ve reviparin hakkında tecrübe vardır. Preparatlar birbirinin eşdeğeri değildir ve birbirinin yerine kullanılamayacağı unutulmamalıdır (3,14,85). Anfraksiyone heparin kadar aPTT uzatmadan onun kadar etkili faktör Xa inhibitörü yapar. Cilt altına uygulanabilmesi, daha az kanama ve osteoporoz riski olması, minimal monitörizasyon gereksinimi ve trombositopeniye daha az yol açması anfraksiyone heparine avantajlarıdır. Yine yenidoğan döneminde anfraksiyone heparin dozunun ayarlanması güç olduğu için DMAH tercih edilir (69).

Tedavi ve profilaksi dozları yaş ve ağırlığa bağlıdır (Tablo 3).

Uygulandıktan 4 – 6 saat sonra etkisi en üst düzeye çıkar ve anti faktör Xa düzeyi 0.5-1 U/ml olarak ölçülür. Yan etkileri anfraksiyone heparine benzer olmakla birlikte daha hafif ve nadir-

**Tablo 1: Çocuk Hastalarda Anfraksiyone Heparin Uygulanması ve Doz Ayarlanması**

I. Yükleme dozu: 75 ünite/kg/ 10 dakikada			
II. Devam tedavisi: 1 yaş altında 28 ünite/kg/saat, 1 yaş üstünde 20 ünite/kg/saat			
III. Heparin dozu: aPTT 60-85 saniye veya anti faktör Xa düzeyi 0.3-0.7 olacak şekilde ayarlanır			
aPTT	Bolus ü/kg	Değişiklik ü/kg/saat	aPTT Tekrarı Süresi
< 50	50	% 10 arttır	4 saat sonra
50 – 59	0	% 10 arttır	4 saat sonra
60 – 85	0	Değişiklik yapma	24 saat sonra
86 – 95	0	% 10 azalt	4 saat sonra
96 – 120	0	% 10 azalt	4 saat sonra
> 120	0	% 15 azalt	4 saat sonra
IV. Yükleme dozundan ve dozdaki her değişiklikten 4 saat sonra aPTT ölçülür.			
V. aPTT değeri tedavi edici aralıkta ise günlük tam kan sayımı ve aPPT ölçülür.			
(Michelson AD, Bovil E, Monagle P, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. Chest 2001;14: 748-96'den alınmıştır.)			

**Tablo 2: Heparinin Nötralizasyonu**

Son Heparin Dozundan Sonra Geçen Süre	Protamin Sülfat Dozu
< 30 dakika	1 mg /100 U heparine karşılık
30 – 60 dakika	0.5-0.75 mg /100 U heparine karşılık
60 – 120 dakika	0.375-0.5 mg /100 U heparine karşılık
> 120 dakika	0.25-0.375 mg /100 U heparine karşılık

İnfüzyon hızı 10mg/ml, solusyon yoğunluğu 5 mg/dakikayı geçmemelidir.  
mg; miligram

(Michelson AD, Bovil E, Monagle P, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. Chest 2001;14: 748-96 alınmıştır.)

**Tablo 3: Çocuk Hastalarda Enoksiparin / Reviparin Uygulanması.**

	Yaş Bağlı Enoksiparin Dozu	
	2 aydan küçük	2 ay – 18 yaş
<b>Tedavi Dozu</b>	1.5 mg/kg/doz 12 saatte bir	1 mg/kg/doz 12 saatte bir
<b>Profilaktik Doz</b>	0.75 mg/kg/doz 12 saatte bir	0.5 mg/kg/doz 12 saatte bir
	Ağırlığa Bağlı Reviparin Dozu	
	5 kilogramdan küçük	5 kilogramdan büyük
<b>Tedavi Dozu</b>	150 mg/kg/doz 12 saatte bir	100 mg/kg/doz 12 saatte bir
<b>Profilaktik Doz</b>	30 mg/kg/doz 12 saatte bir	50 mg/kg/doz 12 saatte bir



dir. Kanamalarda genellikle ilaç kesimi yeterli olmaktadır. Operasyon ve lomber ponksiyon için 2 doz atlandıktan sonra işlemlerin yapılması önerilmektedir (71).

### Oral Antikoagülan Tedavi (Warfarin)

Warfarin etkisini K vitaminine bağlı proteinlerin (FII, FVII, FIX ve FX) plazmadaki konsantrasyonunu azaltarak gösterir. Doğumda K vitaminine bağlı proteinlerin miktarı erişkin değerlerinin yaklaşık %50'si kadar iken 6. ayda hızla artar ve erişkin değerlerine ulaşır. Bununla beraber ortalama % 20 civarında çocukta erişkin değerlerine ulaşma ergenlik döneminde olur. Vitamin K ve ona bağlı proteinlerin eksikliği warfarin alımı ile kanama riskini anlamlı derecede arttırdığı saptanmıştır (13, 72). Warfarin tedavisinin etkinliği PT ve INR (International Normalised Ratio) ile izlenir. Amaç INR değerini %2-3 arasında tutmaktır. Son zamanlarda düşük doz warfarin kullanımı, kanama riskinden dolayı, gündeme gelmektedir. Yapılan tek çalışmada seçilmiş vakalarda düşük doz warfarin tedavisinin etkili bir tedavi yaklaşımı olduğu savunulmaktadır. Genellikle uygulanan yüklem ve idame tedavisi doz ayarlaması Tablo 4'de gösterilmiştir. Warfarin çeşitli ilaçlarla etkileşerek serum seviyesi değişebilir (Tablo 5). Yine War-

**Tablo 4: Oral Antikoagülan Tedavinin Uygulama Şeması**

I. 1. Gün: Eğer başlangıç INR 1.0 - 1.3 arasında ise 0.2 mg/kg /oral yüklenir

II. Yüklem 2-4 gün devam eder: INR değerlerine göre

INR	Müdahale
1.1-1.3	Başlangıç dozu tekrarlanır
1.4-1.9	Başlangıç dozunun %50'si tekrarlanır
2.0-3.0	Başlangıç dozunun %50'si tekrarlanır
3.1-3.5	Başlangıç dozunun %25'i verilir
> 3.5	INR 3.5 altına inince bir önceki dozun %50'si ile yeniden başlanır.

III. İdame oral antikoagulan doz ayarlaması:

INR	Müdahale
1.1-1.4	Dozu %20 arttır
1.5-1.9	Dozu %10 arttır
2.0-3.0	Değişiklik yapma
3.1-3.5	Dozu %10 azalt
> 3.5	INR < 3.5 altına inene dek kes. < 3.5 olduğunda önceki dozu %20 azaltarak başla

farin ile beraber kullanılan mamaların K vitamini içeriği, tüketilen vitaminlerin içeriği, diyetteki yeşil yapraklı bitkiler önem kazanır (3,76). Warfarin kullanan aileler: intramüsküler enjeksiyon yaptırmamaları, doktora danışmadan asetil salisilik asit ve nonsteroid antiinflamatuvarları kullanmamaları, çocuğu temas içeren sporlardan uzak tutmaları, ishal-kusma ve enfeksiyonlarda dikkatli olmaları gerektiği vurgulanmalı (6,62).

Warfarinin yarılanma ömrü 2.5 gündür, ilaç kesildikten 3-4 gün içinde INR tamamen normale döner, eğer tromboz riski varsa bu dönemde heparin başlanabilir.

En önemli yan etkisi kanamadır, vakaların %20'sinde küçük kanamalar (ekimoz, burun, diş eti kanaması, mikroskopik hematüri, uzamış menstruasyon) görülürken ciddi kanamalar çeşitli serilerde %1.7 - 3.2 arasında bildirilmiştir (72). Warfarin tedavisinin nötralizasyonu Tablo 6'da gösterilmiştir.

Daha nadir olarak trakeal kalsifikasyon ve saç kaybı görülür. Ayrıca uzun süren Warfarin tedavisinin kemikler üzerine zararlı etkileri olabileceği düşünülmektedir. Hamilelik döneminde kullanılmaması gereklidir (3,13).

### Diğer Antitrombotik Tedaviler

Yeni çıkan, çocuklarda henüz kullanılmayan: danaparoid, ar-gatroban, hirudin, lepirudin gibi ilaçlarda mevcuttur (3).

Çocukluk çağında antitrombotik ve trombolitik tedavi tercih edilmemektedir (3). Antitrombotik tedavide en sık kullanılan ilaç aspirindir. Genellikle 1-5 mg/kg/gün dozunda yeterli etkiyi sağlayabileceği savunulmaktadır. Etkisi yaklaşık 7 gün sürmektedir. Sık kullanılan bir ajanda dipiridamol'dür. Fosfodiesterazi inhibe ederek, trombosit cAMP seviyesini arttırarak agregasyonu en-

**Tablo 5: Sık Kullanılan İlaçların Çocuklarda INR Değerlerine Etkileri**

İlaçlar	INR Etkileri
Amiodarone	Arttırır
Aspirin	Arttırır veya değiştirmez
Amoksisillin	Hafif arttırır
Sefaklor	Arttırır
Karbamazepin	Azaltır
Fenitoin	Azaltır
Fenobarbital	Azaltır
Prednisone	Arttırır
Trimethoprim-sulfametoksazol	Arttırır
Ranitidin	Arttırır

**Tablo 6: Oral Antikoagulan Tedavinin Nötralizasyonu**

### 1. Kanama yok

**A.** Hızlı olarak OAT etkisini nötralize etmek gerekir ve hastanın yakın zamanda yine OAT ihtiyacı olacak ise: K1 vitamin, 0.5 - 2 mg subkutan veya IV (intramusküler değil) uygulanır.

**B.** Hızlı olarak OAT etkisini nötralize etmek gerekir ve hastanın yakın zamanda yine OAT ihtiyacı olmayacak ise: K1 vitamin, 2 - 5 mg subkutan veya IV (intramusküler değil) uygulanır.

### 2. Anlamlı Kanama

**A.** Anlamlı kanama var ancak hayatı tehdit etmiyor ve morbitide sebebi değil ise: K1 vitamin ile tedavi edilir. 1 ampul K1 vitamini 20 mL/kg sıvı ile IV verilir.

**B.** Anlamlı kanama var hayatı tehdit ediyor ve morbitide sebebi ise: K1 vitamini IV (5 mg) yavaş infüzyon ile 10-20 dakikada verilir (anafilaktik şok riskinden dolayı). Protrombin konsantrasyonu (faktör II, VII, IX, ve X içerir) 50 U/kg IV veya TDP 20 mL/kg IV uygulanır.

OAT: oral antikoagülan tedavi, TDP: taze donmuş plazma, kg: kilogram, IV: intravenöz mL: mililitre

gellediği düşünülmektedir. Dozu 2-5 mg/kg/gündür. Tiklopidin (250 mg, 12saatte bir), klopidogrel (75 mg/gün) ADP ye bağlı trombosit agregasyonunu engellediği bilinmektedir (13,73). Yeni sınıf antitrombosit ilaçlardan olan glikoprotein IIb/IIIa antagonistlerinin (tirofiban, eptifibatide, absiksimab) kullanılmasına erişkinlerde başlanmıştır. Ancak son 2 grup ilacın çocuklarda kullanımları hakkında yeterli bilgi yoktur (74).

Trombolitik tedavide ürokinaz, streptokinaz ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) kullanılır. Tedavide amaç plazminojenin plazmine dönüşümünün hızlandırılmasıdır. Erişkinlerde kontraendikasyonlar: inme hikayesi, geçici iskemik atak, hipertansiyon, son 3 hafta içinde geçirilmiş nöroşirürjik operasyon olarak sıralanabilir. Çocuklarda da kontraendikasyonlar benzer durumlar kabul edilebilir. tPA ile başarılı sonuçları bildiren yayınlar bulunmaktadır (62,75). Ancak çocukluk çağında antitrombolitik tedavinin; kullanılıp kullanılmayacağı, kullanılırsa; ne zaman ve hangi dozdan kullanılacağı hala tartışmalıdır.

## Kaynaklar

- Kavaklı K. Çocukluk çağı trombozları. XXXVII.Türk Pediatri Kongresi., 2001, İzmir, Bildiri Özet Kitabı, s.81-92, 2001
- Rosendaal FR. Trombosis in the young: Epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 2: 41-57.
- Andrew M, Monagle PT, Brooker L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. In: Andrew M (ed). *Congenital Prothrombotic Disorders: Presentation During Infancy And Childhood*. London: B.C.Decker Hamilton; 2000.p 51-102.
- Gürgey A, Özyürek EH. Tromboza neden olan herediter faktörler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2001; 22:170-77.
- Gürgey A. Çocukluk çağı tromboembolilerinde klinik bulgular. 21. *Pediatri Günleri*, 1999, İstanbul, Bildiri Özet Kitabı, s.149-54.
- Kemahlı S. Çocuklarda trombozlar. XXXVI.Türk Pediatri Kongresi, 1999, Ankara, Bildiri Özet Kitabı, s.43-54.
- De Stefona V, Finazzi G, Manucci PM. Inherited thrombophilia pathogenesis, clinical syndrome and management. *Blood* 1996;87:3531-44.
- Lanzkowsky P: *Thrombotic Disorders*. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 3rd.ed. San Diego:Academic Press; 2000;233-87.
- Bolaman Z. Aktive protein C Direnci. XXIX. Türk Hematoloji Kongresi, 2002, Antalya, VI. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kurs Kitabı, s.81-92.
- De Visser MC, Rosendaal FR, Bertina RM. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence factor V Leiden increases the risk venous thrombosis. *Blood* 1999; 93:1271-77.
- Dahlback B. Inherited thrombophilia: Resistance to activated PC as a pathologic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995;85:607-14.
- De Stefona V, Finazzi G, Manucci PM. Inherited thrombophilia pathogenesis, clinical syndrome. *Blood* 1999;7:5532-38.
- Celkan T. Çocukluk çağında kalıtsal nedenli tromboz. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38:131-45.
- Uçar F, Ovalı E, Önder E, Değer O, Özdemir F. Faktör V Leiden biyokimyası, genetiği, risk grupları ve moleküler düzeyde tayini. *İbni Sina Tıp Dergisi* 2001;6: 60-5.
- Goodnight SH, Griffin JH. Hereditary Thrombophilia. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (ed.). *Williams Hematology*. 6th edition. McGraw-Hill; 2001: 1697-707.
- Kavaklı K, Özkayın N, Mir S. Hypercoagulability and preventive mechanism in childhood nephrotic syndrome. *Thromb Haemost* 1999; 82: 317-18.
- Spannagl M, Dick A, Asman A. Resistance to activated protein C in women using oral contraceptives. *Sem Thromb Hemost* 1998; 24:423-30.
- Gul A, Ozbek U, Oztürk C. Coagulation factor V Leiden mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1996;35:1178-80.
- Oner AF, Gurgey A, Gurler A. Factor V Leiden mutation in patients Behçet's disease. *J Rheumatol* 1998;25:496-498.
- Inbal A, Freimark D, Modan B. Synergistic effects of prothrombotic polymorphism and atherogenic factors on the risk of myocardial infarction in young males. *Blood* 1999; 93:2186-93.
- Conroy J.M, Trivedi G, Sovd T, Caggana M. The allele frequency of mutations in four genes that confer enhanced susceptibility to venous thromboembolism in an unselected group of New York State newborns. *Thromb Research* 2000;99: 317-24.
- Aschka I, Aumann V, Bergmann F, Budde U, Eberl W et al. Prevalence of factor V Leiden in children with thrombo-embolism. *Eur J Pediatr* 1996;155:1009-14.
- Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995;346:1133-41.
- Haida C, Gialeraki A, Tsoukala C, Mandalaki T. Prevalence of FVQ506 mutation in Hellenic population. *Thromb Haemost* 1996;76:124-28.
- Shen MC, Lin JS, Tsay W. High prevalence of antithrombin III, protein C and Protein S deficiency, but no factor V Leiden mutation in venous thrombophilic Chinese patients in Taiwan. *Thromb Research* 1997;87:377-85.
- Ben-Tal O, Zivelin A, Seligsohn U. The relative frequency of hereditary thrombotic disorders among 107 patients and thrombophilia in Israel. *Thromb Haemost* 1999;61:50-4.
- Ozbek U, Tangün Y. Frequency of factor V Leiden in Turkey. *Int J Hematol* 1996;64:291-292.
- Akar N, Akar E, Dalgın G. Frequency of factor V 1691 G-A in the Turkish population. *Thromb Haemost* 1997;39:313-5.
- Gurgey A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1691 G-A) mutation in Turkey. *Türk J Pediatr* 1997;39:213-7.
- Vurkun M, Vural Ö, Demir M. The prevalence of activated protein C resistance and FV Leiden in healthy population of Edirne. *Türk J Haematol* 2002;19:287-91.
- Bertina RM. Molecular risk factors for thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;82:601-9.
- Zivelin A, Rosenberg N, Faier S. A single genetic origin for the common prothrombotic G20210A polymorphism in the prothrombin gene. *Blood* 1998;92: 1119-24.
- McColl MD, Chalmers EA, Thomas A, et al. Factor V Leiden, prothrombin 20210 G—A and the MTHFR C677T mutation in childhood stroke. *Thromb Haemost* 1999;81:690-4.
- Makris M, Preston FE, Beauchamp NJ, et al. Co-inheritance of the 20210A allele of the prothrombin gene increases the risk of thrombosis in subjects with familial thrombophilia. *Thromb Haemost* 1997;78:1426-9.
- Rosendaal FR, Doggen CJM, Zivelin A. Geographic distribution of the 20219G to prothrombin *Thromb Haemost* 1998;79:706-8.
- De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999;341:801-6.
- Simioni P, Tormene D, Manfrin D. Prothrombin antigen levels in symptomatic and asymptomatic carriers of the 20210A prothrombin variant. *Br J Haematol* 1998;103:1045-50.
- Mahasandana C, Suvatte V, Chuansumvita A, et al. Homozygous protein S deficiency in an infant with purpura fulminans. *J Pediatr* 1990;117:750-3.
- Tait RC, Walker ID, Perry DJ, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994;87:106-12.
- Heijboer H, Brandjes D, Buller H, et al. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990;323:1512-6.
- Malm J, Laurell M, Nilsson I, Dahlback B. Thromboembolic disease critical evaluation of laboratory investigation. *Thromb Haemost* 1992;68:7-13.
- Pabinger I, Brucker S, Kyrle PA, et al. Hereditary deficiency of antithrombin III, protein C, and protein S: prevalence in patients with a history of venous thrombosis and criteria for rational patient screening. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992;3:547-53.
- Bertina RM, Brokemans AW. The use of a functional and immunologic assay for plasma protein C in the study of the heterogeneity of congenital protein C deficiency. *Thromb Haemost* 1984;51:1-2.
- Comp PC, Nixon RR, Esmon CT. Determination of functional levels of protein C, an antithrombotic protein, using thrombin-thrombomodulin complex. *Blood* 1984;63:15-6.

45. Tokgözlüoğlu SL, Alikeşifoğlu M, Atalar E. Homosistein ve MTHFR genotipinin koroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27:598-603.
46. Clarke R, Daly R, Robinson K. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.
47. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992;12:279-98.
48. Akar N. Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke. *Throm Res.* 2001;22:75-9.
49. Loscalzo J: The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98:5-7.
50. Brattstorm L, Wilcken DE, Ohrvick J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia about not to vascular disease: the result of a metaanalysis. *Circulation* 1998; 24:24-9.
51. Cleophas TJ, Hornstra N, Hoogstraten van B, van der Meulen J: Homocysteine, a risk factor for coronary artery disease or not ? A meta analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:1005-9.
52. Akar N, Akar E, Özel D, Deda G, Sipahi T: Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke. *Thrombosis Research* 2001;102:115 -20.
53. Akar N, Akar E, Mısırlıoğlu M, Avcu F, Yalçın A, Cin S. Search for genetic factors thrombosis in Turkish population. *Thromb Research* 1998;79:79-82.
54. Balta G, Gurgey A. Metylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677 C-T mutation in Turkish patients with thrombosis. *Turk J Pediatr* 1999;41:197-9.
55. Bushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocystein as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
56. Akar N: Trombozda moleküler değişimler. In: Neonatal Hemostaz ve Tromboz. Ed: O. Ulutin, Ş. Cin. Ankara: Ankara Tıp Fakültesi Basımevi: 1999. s.175-85
57. Kurekci E. Factor VIII levels in children with thrombosis. *Ped. Int.* 2003;2:25-9.
58. Van Cott EM. Laboratory evaluation of hypercoaguable states. *Hematol Oncol Clin Nort Am* 2002.
59. June H. Wu: Studies of apolipoprotein (a) promoter from subject with different plasma Lipoprotein (a) concentrations. *Clin. Biochemistry* 2003;16:14-9.
60. Miletich JP, Broze GJ. Age and gender dependence of total protein S antigen in the normal adult population. *Blood* 1988;72:371a.
61. Andrew M, Marzinotto, V, Brooker L, et al. Oral anticoagulant therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost* 1994;71:265-9.
62. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic Therapy in Children *Chest* 2001;119:344-70.
63. Hathaway, WE, Bonnar J, Hemostatic disorders of the pregnant woman and newborn infant. Elsevier Science New York:1987, 1552-57
64. Andrew, M, Paes, B, Milner, R. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988;72:1651-1657.
65. Hirsh, J, Dalen, J, Warkentin, T. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest*;1995: 108(suppl):258-75.
66. Raschke, R, Reilly, B, Guidry, J. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. *Ann Intern Med* .1993;119:874-81.
67. Murphy M. Heparin therapy and bone fractures. *Lancet*:1992;340:1098-99.
68. Murdoch, IA, Beattie, RM, Silver, DM Heparin-induced thrombocytopenia in children. *Acta Paediatr* 1993;82:495-7.
69. Massicotte MP, Adams M, Leaker M, et al. A nomogram to establish therapeutic levels of the low molecular weight heparin (LMWH), clivarine in children requiring treatment for venous thromboembolism (VTE). *Thromb Haemost* 1997; 282(suppl).
70. Andrew M, Ofosu F, Brooker L, The comparison of the pharmacokinetics of a low molecular heparin in the newborn and adult pig. *Thromb Res* 1989;56:529-39.
71. Dix D, Marzinotto V, Leaker M, The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2000;136:439-45.
72. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Blood* 1999;94:3007-14.
73. Lecompte TP, Lecrubier C, Bouloux C Antiplatelet effects of the addition of acetylsalicylic acid 40 mg daily to ticlopidine in human healthy volunteers. *Clin Appl Thromb Hemostas(abst)* 1997;3:245-50.
74. Becquemin, JP Effect of ticlopidine on the long term patency of saphenous vein bypass grafts in the legs: Etude de la Ticlopidine apres Pontage Femoro-Poplite and the Association Universitaire de Recherche en Chirurgie. *N Engl J Med* 1997;337:1726-31.
75. Leaker M, Massicotte MP, Brooker L, Thrombolytic therapy in pediatric patients: a comprehensive review of the literature. *Thromb Haemost* 1996;76:132-4.