



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2010-2015 YILLARI ARASINDA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALINDA TAKİP
EDİLEN, SEREBROVASKÜLER HASTALIK GEÇİREN ÇOCUKLARIN
KLİNİK, RADYOLOJİK VE LABORATUVAR BULGULARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem ÜNLÜGEDİK

BURSA / 2016



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2010-2015 YILLARI ARASINDA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALINDA TAKİP
EDİLEN, SEREBROVASKÜLER HASTALIK GEÇİREN ÇOCUKLARIN
KLİNİK, RADYOLOJİK VE LABORATUVAR BULGULARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem ÜNLÜGEDİK

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Sait OKAN

BURSA / 2016

İÇİNDEKİLER

Özet	iii
Summary	v
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	3
1. Epidemiyoloji	3
2. Anatomi	4
3. Patogenez	6
4. Sınıflama.....	15
4.A. Arteriyel İskemik İnme	15
4.B. Sinovenöz Tromboz	17
4.C. Hemorajik İnme	19
5. İnmede Görüntüleme Yöntemleri	21
6. Tromboz ve Trombofili	23
7. Kalıtsal Trombofili Nedenleri.....	27
7.A. Aktive Protein C Direnci.....	28
7.B. Protrombin 20210 Gen Mutasyonu.....	30
7.C. Antitrombin, Protein C, Protein S Eksikliği.....	31
7.D. Hiperhomosisteinemi.....	33
7.E. Yüksek Plazma Faktör Düzeyleri.....	34
7.F. Lipoprotein (a): (Lp a).....	34
7.G. PAI 1 (Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1).....	34
7.H. Trombofili Taraması-Zamanlama.....	35
8. İnmede Tedavi ve Profilaksi Tedavileri.....	35
8.A. Destek Tedavileri.....	36
8.B. Spesifik Tedaviler	38
8.B.a. Antiagregan Tedavi.....	38
8.B.b. Antikoagülan İlaçlar.....	39
9. Oral Antikoagülan Tedavi	41
10. Trombolitik Ajanlar	41
11. Transfüzyon	42

12. İskemik İnme-Spesifik Tedaviler	42
12.A. Antitrombotik Tedavi	42
12.B. Trombolitik Tedavi	43
12.C. Cerrahi Tedavi	43
12.D. Hemorajik İnme-Spesifik Tedaviler	44
12.E. Sinovenöz Tromboz-Spesifik Tedaviler	44
Gereç ve Yöntem	45
Bulgular	47
Tartışma ve Sonuç	72
Kaynaklar	86
Ekler	101
Tablo Listesi	102
Şekil Listesi	103
Teşekkür	105
Özgeçmiş.....	106

ÖZET

Bu çalışmada U.Ü. Tıp Fakültesi'nde Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasındaki 6 yıllık süreçte iskemik inme, hemorajik inme ve sinovenöz tromboz tanıları ile Çocuk Nöroloji polikliniklerinde ayaktan takip edilen veya serviste yatırılarak tedavi edilen 62 olgu; inme alt tipi, yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, protrombotik faktörler, altta yatan hastalık, ekokardiyografi ve elektroensefalografide patolojik bulgu, görüntüleme tercih edilen yöntemler, nörolojik kayıp ve laboratuvar bulguları incelenmiştir.

Çocuklarda inme nadir görülür fakat çocukluk çağı ölümleri arasında ilk 10 neden içerisinde yer alır ve yaşayanlarda morbidite yüksektir. Çalışmamızda inme alt tipi sinovenöz tromboz olan olguların yaşları, inme alt tipi arteriyel iskemik olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,049$; $p<0,05$). Arteriyel iskemik inme grubu olgularda ilk başvuru şikayetinin hemipleji olması oranı, sinovenöz tromboz grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,013$; $p<0,05$). Olguların %62,9'unda ($n=39$) ek hastalık olduğu gözlemlendi. Arteriyel İskemik İnme grubu olguların %56,4'ünde ($n=22$) ek hastalık görülürken, Sinovenöz Tromboz İnme grubu olguların %72,7'sinde ($n=16$) ve Hemorajik İnme grubu olguların %100'ünde ($n=1$) ek hastalık görülmekteydi. En sık nedenler; %19,3 ($n=12$) sıklıkta saptanan edinilmiş veya konjenital kalp hastalığı idi. İnme alt tiplerine göre olgularda Lipoprotein A sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştı ($p=0,037$; $p<0,05$). Arteriyel iskemik inme grubu olgularda lipoprotein A sonucu normal olması oranı, sinovenöztromboz grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,037$; $p<0,05$). Olguların %45,9'unun ($n=28$) antikoagülan almadığı gözlenirken, %6,6'sının ($n=4$) asetil salisilik asit, %34,4'ünün ($n=21$) clexan, %3,3'ünün ($n=2$) coumadin, %3,3'ünün ($n=2$) coumadin – clexan, %4,9'unun ($n=3$) heparin ve %1,6'sının ($n=1$) heparin – clexan – coumadin kullandığı gözlemlendi. Çalışma grubumuzda hiçbir hastada tedaviye bağlı ciddi kanama saptanmadı.

İnme; çocuklarda erişkinlere oranla daha az sıklıkta görülmesine karşın kalıcı beyin hasarına bağlı epilepsi, hemipleji, işitme ve konuşma bozukluklarına yol açabilmesi nedeniyle tanısı ve tedavisi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağında inme, demografik bulgular.



SUMMARY

Clinical, radiological and laboratory findings in children with cerebrovascular disease followed in University of Uludağ Faculty of Medicine Pediatric Clinic, between 2010 and 2015

In this study, 62 cases of ischemic stroke, hemorrhagic stroke and sinovenous thrombosis diagnosed between January 2010 and December 2015 at Uludağ University Faculty of Medicine and monitored by pediatric neurology outpatient polyclinic or hospitalized and treated by the clinic during this six year period, stroke subtype, age, gender, referral complaints, prothrombotic factors, underlying disease, pathologic findings on echocardiography and electroencephalography, preferred methods for imaging, neurological loss and laboratory findings were investigated.

Stroke in children is rare but is among the top 10 causes of childhood mortality and its morbidity among the living is high. In our study, the age of patients with sinovenous thrombosis stroke subtype was significantly higher than that of arterial ischemic stroke subtype ($p = 0,049$, $p < 0,05$). The rate of hemiplegia as the first application complaint was significantly higher in cases of arterial ischemic stroke group than those of sinovenous thrombosis group ($p = 0,013$; $p < 0,05$). 62,9% ($n = 39$) of the cases were found to have an additional disease. The additional disease was identified in 56,4% ($n = 22$) of the Arterial ischemic stroke group, 72,7% ($n = 16$) of sinovenous thrombosis stroke group and 100% ($n = 1$) of the Hemorrhagic Stroke group. The most common causes were acquired or congenital heart diseases 19,3% ($n = 12$). There was a statistically significant difference between the distributions of lipoprotein A results among the cases according stroke subtypes ($p = 0,037$, $p < 0,05$). The ratio of normal to lipoprotein A results in cases with arterial ischemic stroke group was significantly higher than those in sinovenous thrombosis group ($p = 0,037$, $p < 0,05$). 45,9% ($n=28$) of the cases were not

on anticoagulants whereas 6,6% (n = 4) used acetyl salicylic acid, 34,4% (n = 21) clexane, 3,3% (N = 2) coumadin, 3,3% (n = 2) coumadin - clexane, 4,9% (n = 3) heparin and 1,6% (n = 1) used heparin - clexane – Coumadin. In our study group no patient reported serious bleeding due to treatment.

Stroke; although less common in children than in adults, its diagnosis and treatment is important because it causes permanent brain damage which may consequently lead to epilepsy, hemiplegia, hearing and speech disorders.

Key words: Stroke during childhood, demographic findings.



GİRİŞ ve AMAÇ

İnme; beyin arter ve venlerindeki ani tıkanıklık ve yırtılma sonucu bölgesel beyin hasarı ve nörolojik kayıpların olduğu klinik tablodur. Tıkanma sonucu oluşan inme venöz sistemi (sinovenöz trombus) veya arteriyel sistemi (arteriyel iskemik inme) etkiler. Sinovenöz trombozda serebral ven veya sinuslerdeki tıkanıklık venöz infarkta yol açabilir ya da parankimde hiçbir hasara sebep olmayabilir. Arteriyel veya sinovenöz trombuslar kanamalı veya kanamasız olabilir. Damar rüptürü sonucunda gelişen inme 'hemorajik inme' olarak adlandırılır ve en sık intraserebral veya subaraknoid kanama sonucunda oluşur (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre ise inme; ani ortaya çıkan, serebrovasküler fonksiyonlarda belirli bir bölgeyle sınırlı veya genel bozukluk gösteren klinik bulgular olup, belirtiler 24 saatten uzun sürer veya vasküler olay dışında hiçbir sebep tanımlanmadan ani ölüme yol açar (2). Geçici iskemik ataklar da 'inme benzeri' nörolojik kayıplar ile ortaya çıkarlar ancak bulgular 24 saatten kısadır ve sekel bırakmadan düzelirler.

İnme; çocuklarda erişkinlere oranla daha az sıklıkta görülmesine karşın kalıcı beyin hasarına bağlı epilepsi, hemipleji, işitme ve konuşma bozukluklarına yol açabilmesi nedeniyle tanısı ve tedavisi önemlidir. Son dönemde yaygın olarak kullanılmakta olan manyetik rezonans görüntüleme (MRG), manyetik rezonans anjiyografi (MRA), bilgisayarlı tomografi (BT) ve yenidoğanlarda kraniyal ultrasonografi gibi girişimsel olmayan yöntemler tanıda kullanılan araçlardır (3,4). Bu görüntüleme tetkikleri sayesinde inme çocuklarda giderek artan sıklıkta fark edilmektedir (5,6). Tanı için izlenecek yol ve tedavide kullanılan ilaçlar inmenin alt tiplerine göre değişiklik göstermektedir. Pediatrik inme tanımı 14. gestasyon haftası ile 18 yaş arasındaki çocuklarda ortaya çıkan serebrovasküler olayları kapsar (2,7).

Bu çalışmada Ocak 2010 – Aralık 2015 tarihleri arasında 'inme' tanısı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji polikliniğinde veya servisinde takip edilmiş 0-18 yaş arasındaki hastalar başvuru şikayeti, olayın ortaya çıktığı yaş, cinsiyet, protrombotik faktörler, altta yatan hastalık, görüntüleme tercih edilen yöntemler, aile öyküsü, nörolojik kayıp,

uygulanan tedavi yöntemleri açısından retrospektif olarak incelendi.



GENEL BİLGİLER

1. Epidemiyoloji

Çocuklarda inme nadir görülür fakat çocukluk çağı ölümleri arasında ilk 10 neden içerisinde yer alır ve yaşayanlarda morbidite yüksektir (8,9). Yapılan çalışmalar çocuklarda iskemik inme insidansının en yüksek yenidoğan döneminde olduğunu göstermektedir. 4.000 canlı doğumda 1 yenidoğanda görülmektedir (10).

İnme, çocuklarda kronik morbidite ve mortaliteye yol açması sebebiyle önemli bir sağlık sorunudur (11). İnme yılda her 100.000 çocuktan 3 ila 15'ini etkilemektedir. Etkilenen çocukların %65'i ömür boyu, nörolojik defekt ve nöbet gibi sekellere ve %20' si ikinci inme riskine sahiptir. Tedaviye rağmen, mortalite hızı %10 olarak bildirilmektedir (12).

Çocukluk çağı inmelerinde insidans çalışmaları özellikle son 20 yılda gelişme göstermiştir. 1965-74 yılları arasında hemorajik inme insidans hızı 1,89/100.000 / yıl, iskemik inme insidans hızı ise 0,63/100.000 / yıl olarak bulunmuştur (2). 1990'larda Broderick ve arkadaşları (13) ise, hemorajik ve iskemik insidansları sırasıyla 1,5/100.000 / yıl ve 1,2/100.000 / yıl olarak bulmuşlardır. Bu insidans hızları çocukluk çağı beyin tümörlerinin insidans hızınının 2 katından fazladır.

Çocukluk çağı inme olguları ile ilgili yayınlanmış olan toplam insidans (iskemik ve hemorajik) 1,3-13 /100.000 kişi / yıl aralığında değişmektedir (14). İskemik inme için belirtilen insidans 0,2-7,9 /100 000 kişi / yıl arasında değişmektedir (14). Sinovenöz trombozların (SVT) görülme sıklığı hakkında yapılmış fazla çalışma yoktur. İskemik inmelerin çoğunluğundan arteriyel iskemik inme sorumlu olup sinovenöz trombozların etkisi oldukça azdır (15). Çocukluk çağı sinovenöz trombozları ile ilgili yapılan en geniş kapsamlı çalışmada SVT insidansı 0,67/100.000 olarak bildirilmiştir (16). Hemorajik inme sıklığı 0,7-5,1/100.000 arasında değişmektedir (14).

Pek çok çalışmada subaraknoid kanama (SAK) olguları hemorajik inme tanılı hastalar içinde değerlendirilmiştir. Fullerton ve arkadaşlarının

yaptığı bir çalışmada sadece SAK insidansı 0,4/100.000 olarak belirtilmiştir (17). İnsidans hızları arasında böyle büyük farklar görülmesi metodolojideki farklılıklar, olgu toplama yöntemleri ve çalışmaya alınan hasta sayısındaki farklılıklara bağlanmaktadır. Çalışma grubunun büyüklüğü de doğru insidans hızını belirlemede son derece önemlidir çünkü bilindiği gibi grup ne kadar büyükse toplumu yansıtmaya gücü de o derecede fazladır (17). Son 20 yılda tanımlanmış iskemik inme olgularının sayısında artış saptanmış olup bu durum çocukluk çağı iskemik inmeleri hakkında farkındalığa, radyografik tetkiklerdeki gelişmelere ve ciddi primer hastalığı olup yaşam süresi uzamış hasta sayısındaki artışa bağlanabilir (18).

2. Anatomi

Beyin metabolik olarak vücuttaki en aktif organlardan birisidir ve bu aktiviteyi sağlamak için zengin bir kan akımına ihtiyaç duyar. Beyin kan akımının, nöronun yaşaması için gerekli olan kritik seviyenin altına düşmesi sonucu ortaya çıkan hücre hasarı ile karakterize tabloya “serebral infarkt” denilmektedir. Tutulan damar alanına göre; motor güç kaybı, duyu kusurları, görme alanı defektleri, konuşma bozuklukları, denge bozuklukları vb. bulgular ortaya çıkabilir (19).

Beyin dokusunun, iskemiyeye toleransı çok sınırlıdır. Beyni besleyen bütün damarlarda kan akımı kesildiği anda iskemiyeye hassas bölgelerde 6–8 dakika içerisinde kalıcı beyin hasarı meydana gelir. Beyni besleyen damarlardan birinin tıkanması ile oluşan fokal iskemideyse kalıcı hasar saatler hatta günler içerisinde oluşur.

Beyin arteriyel kan akımını, kökenini arkus aortadan alan başlıca 4 trunkus sağlamaktadır. Bunlar iki karotid arter ve iki vertebral arterden oluşur. Bu arterler beynin ön kısmında karotis sistemini yani anterior sirkülasyonu ;arka kısımda ise vertebrobasiller sistemle posterior sirkülasyonu oluşturmaktadır. Anterior dolaşım beynin ön bölümlerini sulamaktadır ve beyin kan akımının %80’ini bu sistem sağlamaktadır. Karotis interna , ön ve orta serebral arter. Posterior dolaşım beynin arka kısımlarını özellikle serebellum, oksipital loblar, talamus, hipotalamus ve beyin sapının kanlanmasını sağlamaktadır. Vertebrobasiller sistem beynin arka dolaşım

sisteminin en önemli parçasıdır. Beyin kan akımının %20'sini sağlamaktadır. Bu iki sistem çeşitli anastomozlarla birbirine bağlanmaktadır. Beyinde başlıca 3 grup anastomoz bağlantısı vardır.

1-Intrakranial anastomozlar: Willis poligonu, kortikal düzeyde serebral arter arasında, serebellumda ile superior, anterior, inferior ve posterior serebellar arterler arasındadır.

2-Ekstrakranial-intrakranial anastomozlar: Birinci grupta eksternal karotid arter ile oftalmik arter arasında, ikinci grupta ise eksternal karotid arterin meningial ve etmoidal dalları ile serebral arterin leptomeningial dalları arasındadır.

3-Ekstrakranial anastomozlar: Servikalde vertebral arter eksternal karotid arter arasındadır.

Birim zamanda (dak) 100 g beyin dokusundan geçen ortalama kan miktarı: 50 ml/100 g/dakikadır. Beyaz (20 ml/100 g/dak) ve gri cevherde (80 ml/100 g/dak) birim zamanda geçen kan miktarı farklıdır. Beynin kanlanması yaşla azalmaktadır.

Debiyi etkileyen faktörler:

A) Ortalama arter basıncı doğru orantılı

B) Serebral damarların direnci (damar çapı, kan viskozitesi, damar şekli) ters orantılıdır.

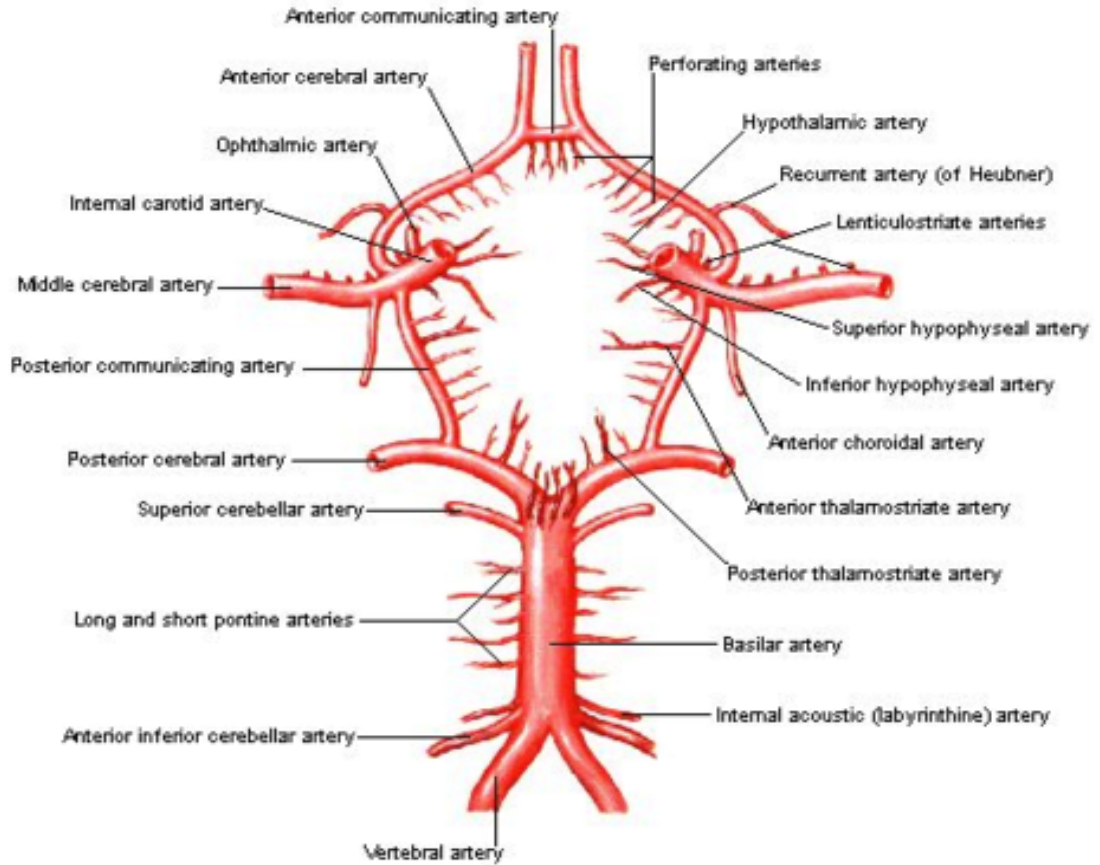
Willis Poligonu:

Willis poligonu beynin kaidesinde sağ ve sol karotid sistemlerin hem birbirleriyle hem de vertebrobaziller sistemle anastomoz yapması sonucu oluşan, optik sinirler ve optik traktlara komşu birbirleriyle bağlantılı arterlerden oluşan bir poligondur. Willis poligonunu oluşturan damarlar:

1. Bilateral İntra Kranial Arter
2. Bilateral Anterior Serebral Arter'in horizontal (A1) segmentleri
3. Anterior Komünikan Arter
4. Bilateral Posterior Komünikan Arter
5. Bilateral Posterior Serebral Arter'in horizontal (P1) segmentleri
6. Basilar arter bifürkasyonu

Bu poligonda anterior komünikan arter (AKomA) her iki anterior

serebral arteri bağlarken, posterior kommünikan arter (PKomA) internal karotid arteri posterior serebral artere bağlar. Bu poligonu oluşturan arterlerden çıkan küçük dallar beyin parankimi içine penetre olurlar. Willis poligonundan çıkan pek çok küçük damar optik kiazma ve traktlarını, infundubulumu, hipotalamusu ve kafa tabanındaki diğer önemli yapıları besler.



Şekil-1: Willis Poligonu (Netter Anatomi Atlası)

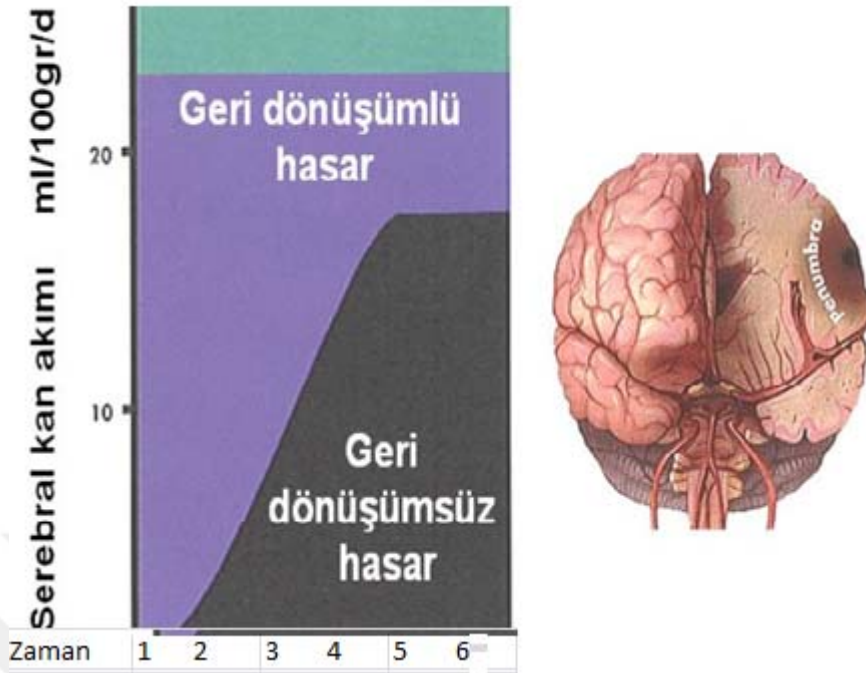
3. Patogenez

Beyin kardiyak debinin yaklaşık olarak %15-17'sini almaktadır. Serebral kan akımı miktarı 100 g beyin dokusu için ifade edilir ve normal şartlarda ortalama 50 ml/dakikadır (20). Gri cevherde yaklaşık 70-80 ml/100 g/dk daha az aktif olan beyaz cevherde ise ortalama 30 ml/100 g/dk'dır (21). Enerji ihtiyacı glukoza bağlıdır ve 100 g beyin için dakikada 4,5 ile 7 mg / dakika arasında değişir. Beynin belirgin bir glukoz deposu yoktur ve kandan

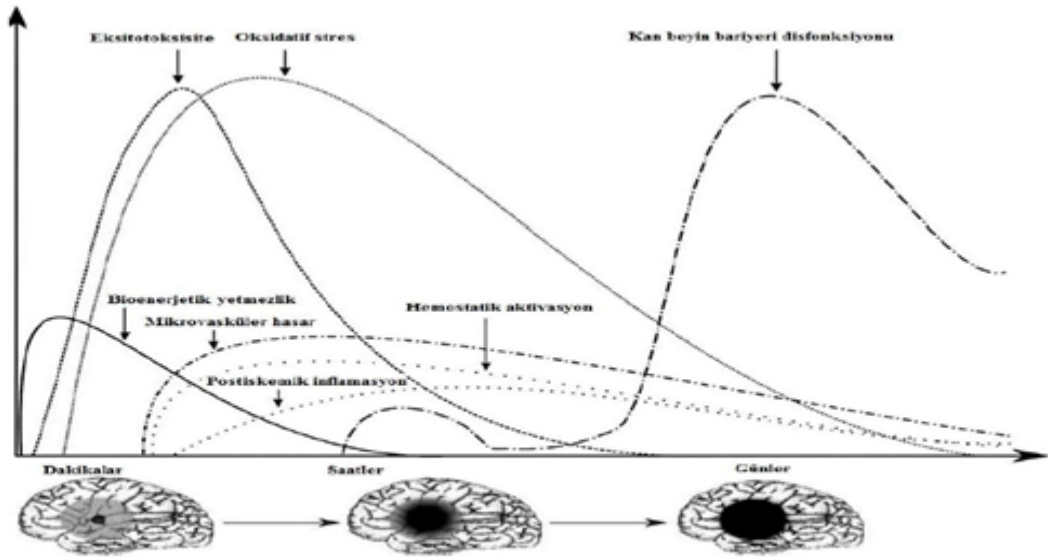
elde edilen glukozdan aerobik solunum ile enerji elde edilir. Enerji kandan elde edilen glukozun normal şartlard aerobik yoldan yıkımı ile elde edilir. Enerjinin temel kullanım yeri nöronal bütünlüğü sağlamak için kalsiyum ile sodyumu hücre dışında potasyumu ise hücre içinde tutan pompalardır. Gerekli enerjiyi sağlamak için iyi gelişmiş bir otheregölasyon mekanizması mevcuttur ve gereğinde bölgesel kan akımı ve metabolizma hızını değiştirebilir. Sistemik ortalama arter basıncı 60 ile 160 mmHg değerleri arasında kaldığında serebral perfüzyon bozulmaz (22).

Serebral iskemi, hücre ölümü ve doku enfarktına neden olan bir dizi hücrenel ve moleküler olaylar zincirini tetikler. Beyin kan akımındaki azalmanın en fazla olduğu çekirdek (core) bölgesinde hücreler dakikalar içinde geri dönüşsüz olarak zedelenirler. Ancak iskemik bölgenin periferinde kollaterallerce sağlanan rezidüel kan akımının bulunması, nöronların kısa bir süre için de olsa morfolojik ve biyokimyasal bütünlüğünü korur. Orta veya hafif derecede iskemik kalmış beyin dokusundaki nöronlar akut dönemde elektriksel olarak sessiz olmakla beraber yapısal bütünlüklerini sürdürürler. Bu bölgeye penumbra denir. Penumbra için fonksiyonel tanım ; kan akımında azalma sonucu elektrofizyolojik sessizlik ile geçici membran, iyon ve metabolit gradient kayıplarının olduğu alandır (23). Penumbra bölgesi; kısa sürede geri dönüşsüz hasarın görüldüğü, iskemik merkezin çevresinde bulunan, kan akımının azaldığı ancak kalıcı hasarın henüz oluşmadığı alandır. Penumbra bölgesinde nöronlarda elektriksel bir sessizlik vardır fakat henüz iskemik depolarizasyon oluşmamıştır.

Serebral kan akımının 2-3 saat süreyle normalin %18-20sinin altına düşmesi enfarkt oluşumuna sebep olmaktadır (9).



Şekil-2: İskeminin Süresi



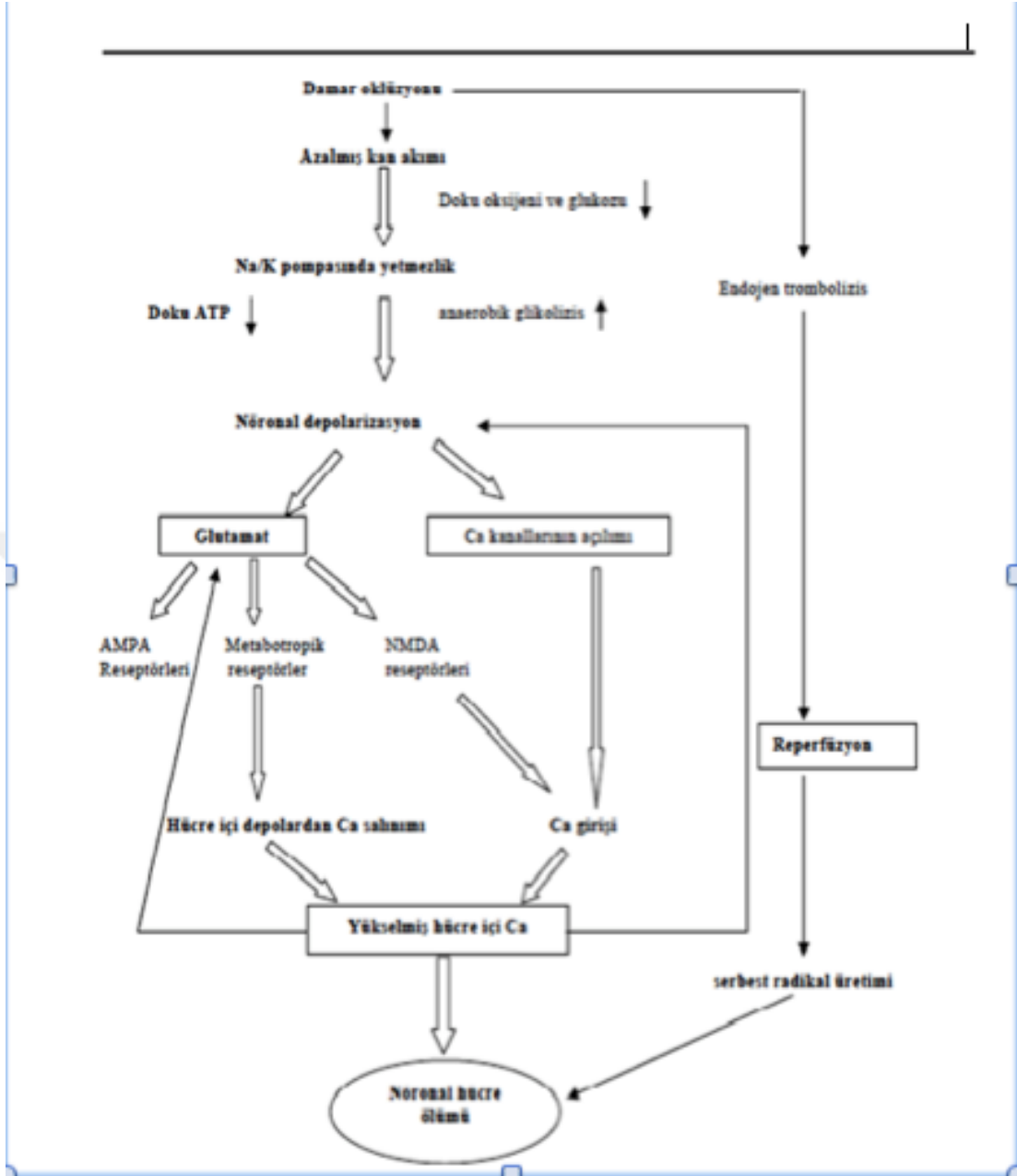
Akut fokal SI'nin altında yatan ana patofizyolojik mekanizmaların zamansal görünümü. Erken reperfüzyon yokluğunda, iskemik penumbradaki hücreler gri ile gösterilmektedir. Zamanla iskemik hasar devam ettiği ve enfarkte olan (core) genişlediği için siyah ile gösterilen bu alan gittikçe büyümektedir.

Şekil-3: Akut fokal serebral iskemiyin altında yatan ana patofizyolojik mekanizmaların zamansal görünümü

Beynin iskemik hasarı üç mekanizma sonucunda oluşur: emboli, tromboz ya da azalmış sistemik perfüzyon. Çocukluk dönemindeki risk faktörlerinde erişkinlerle karşılaştırıldığında aralarında büyük farklılıklar bulunmaktadır. Erişkinlerde risk faktörü olarak en çok görülen ateroskleroz iken, çocukluk döneminde infeksiyöz ve inflamatuvar nedenler daha ön plandadır (24).

İnme erişkinlerde fazladır, tanınması kolaydır ve tedavi prensipleri tanımlanmıştır. Damardaki tıkanmaya bağlı inmelerin erişkindeki en önemli sebebi ateroskleroz olduğundan tanım, önlem ve tedavi prensipleri belirlenmiş olmasına karşın çocuklardaki inme sebeplerinin çok değişken olması sebebiyle tanım, profilaksi ve tedavi prensipleri henüz tartışmalıdır. Erişkindeki inmenin profilaksi ve tedavisi belirli prensiplere bağlanmıştır fakat çocuklarda henüz profilaksi ve tedavi protokolleri geliştirilmemiştir (25).

Emboli en sık kalpten kaynaklanır ve kardiyak duvarlardaki pıhtılardan veya kapakçıklardaki vejetasyonlardan köken alır. Soldan sağa şantlı kalp hastalıkları bu şekilde emboli oluşumunda yatkınlığa sebep olur. Lokalize luminal pıhtı çocuklarda en çok polisitemi veya hiperkoagülabilite durumlarında oluşur. Anatomik anormallikler fibromusküler displazi, fokal arteriyopatiler veya vasküler malformasyonlar da pıhtı oluşumuna ve mekanik tıkanıklığa yol açabilir. Hipovolemiye bağlı sistemik hipotansiyon gibi kardiyak pompa fonksiyon bozukluğu (konjenital kalp hastalığı ve düzeltme operasyonlarına bağlı) da hipotansif serebral iskemik hasarın en sık nedenlerindedir. Hipoperfüzyona bağlı hasar emboli ve trombozun tersine daha geniş alanda enfarktla sonuçlanır. İnme nedeninin embolik, trombotik veya perfüzyon azlığına bağlı mekanizma olması ile ilişkisiz olarak serebral iskemi beyin hasarına neden olan son ortak yolaktır.



Şekil-4: Serebral iskemiye takiben gelişen nöronal hücre ölümüne neden olan olayların şematik görünümü

Çocukluk Çağında İnme Nedenleri

1. Konjenital Kalp Hastalıkları

- Aort stenozu
- Atriyal septal defekt
- Kardiyak rabdomyoma
- Aort koarktasyonu
- Kompleks konjenital kalp defektleri
- Mitral stenozu
- Mitral valv prolapsusu
- Patent duktus arteriosus
- Ventriküler septal defekt

2. Akiz Kalp Hastalıkları

- Aritmi
- Atriyal miksoma
- Bakteriyal endokardit
- Kardiyomyopati
- Myokard infarktüsü
- Myokardit
- Prostetik kalp kapağı
- Romatik kalp hastalığı

3. Sistemik Vasküler Hastalıklar

- Ateroskleroz
- Diyabet
- Familyal hiperkolesterolemi
- Hipernatremi
- Progeria
- Superior vena kava sendromu
- Sistemik hipertansiyon
- Sistemik hipotansiyon

4. Vaskülitler

- AIDS
- Behçet sendromu
- Dermatomyozit
- İlaç kullanımı
- Granümatöz anjitis
- İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
- Kawasaki sendromu
- Menejit
- Miks konnektif doku hastalığı
- Mukor mikozis
- Poliarteritis nodoza
- Primer serebral anjitis
- Romatoid artrit
- Sneddon sendromu
- Sistemik lupus eritamosus
- Takayasu

5. Vaskülopatiler

- Down sendromu
- Ehler-Danlos tip IV
- Fabry hastalığı
- Moyamoya sendromu
- Nörofibromatosis
- Spontan arteryal diseksiyon
- Williams sendromu

6. Hematolojik hastalıklar ve koagülopatiler

- Antikardiolipin antikorları
- Antifosfolipid antikorları
- Antitrombin III eksikliği
- Konjenital koagülasyon defektleri
- Disemine intravasküler koagülasyon
- Fanconi anemisi
- Hemoglobinopatiler
- Hemolitik üremik sendrom
- İmmün trombositopenik purpura
- Lösemi ve diğer neoplazmlar
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu
- Lupus antikoagülanları
- Nefrotik sendrom
- Oral kontraseptifler
- Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
- Polisitemi
- Hamilelik/postpartum dönem
- Protein C eksikliği
- Protein S eksikliği
- Sistemik infeksiyonlar
- Trombositoz
- Trombotik trombositopenik purpura
- Vitamin K eksikliği

7. Konjenital serebrovasküler anomaliler

- Arteryal fibromuskuler displazi
- Arteriovenöz malformasyon
- Kavernöz malformasyon
- Herediter hemorajik telenjiektazi
- İntrakraniyal anevrizmalar
- Sturge-Weber sendrom

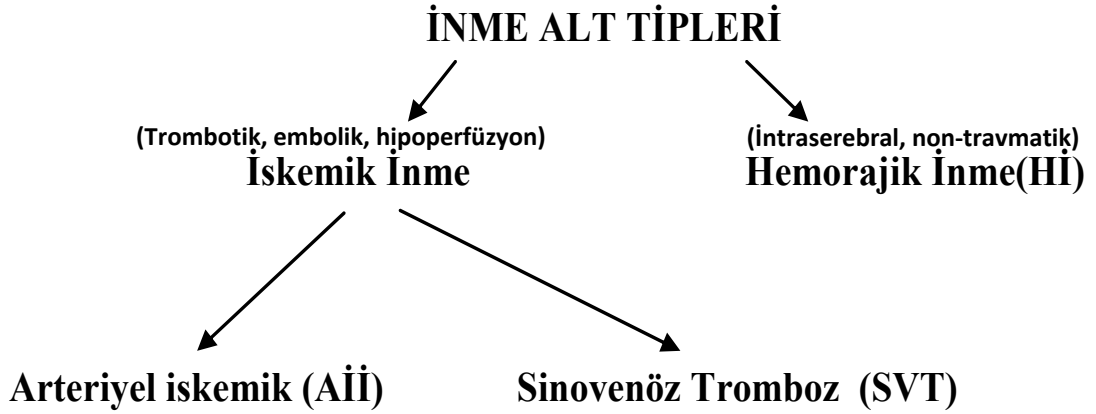
8. Travma

- Künt servikal arter travması
- Çocuk istismarı
- Yağ veya hava embolizmi
- Fibrokartilojenöz embolizm
- Yabancı doku embolizmi
- İntraoral travma
- Penetran intrakraniyal travma
- Post-travmatik arteryal diseksiyon
- Post-travmatik karotid kavernöz fistül

9. İyatrojenik

- Antikoagülasyon
- Arteriografi
- Balon anjioplasti
- Kemik iliği transplantasyonu
- Kardiyak cerrahi
- Kemoterapi
- Maternal antikonvülzan kullanımı
- Radyasyon tedavisi
- Temporal arter kateterizasyonu
- Umblikal arter kateterizasyonu

4. Sınıflama



Şekil-5: İnme Sınıflaması

4. A. Arteriyel İskemik İnme

Beynin arteriyel beslenmesi ön ve arka dolaşım olmak üzere iki sistem tarafından sağlanmaktadır. Ön dolaşım karotid arterler, arka dolaşım ise çift vertebral arterin birleşmesiyle oluşan basiller arterden (vertebro-basiller sistem) meydana gelir. Ön ve arka arteriyel sistem ön ve arka komünikan arterler tarafından bir araya gelerek Willis poligonunu oluştururlar. Willis poligonundan ön, orta ve arka serebral arterler çıkar. Ön ve orta serebral arterler karotid sistemin, arka serebral arter ise vertebrobasiller sistemin ana dallarıdır. Beynin derin yapılarını ve bazal ganglionları sulayan arterler ön, orta ve arka serebral arterlerin dalları olan küçük perforan ve lentikülostriat dallardır (26). Damarlarda tıkanmaya bağlı oluşan inmeler atardamara bağlı ise; arteriyel iskemik inme olarak adlandırılır. Erişkinlerde neden sıklıkla aterosklerozken çocuklarda ateroskleroza bağlı iskemik inme nadir görülür.

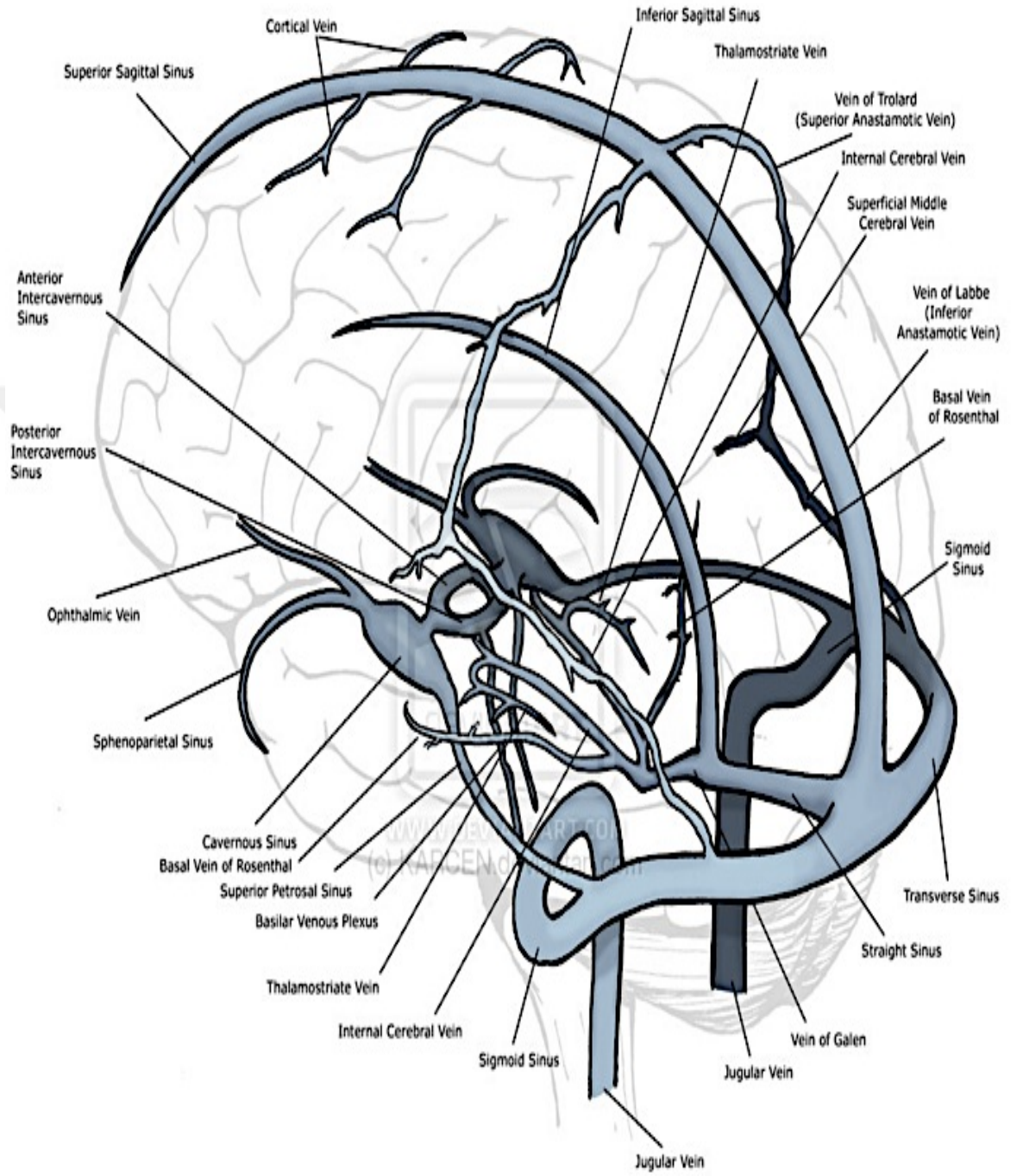
Çocuklarda inme oluşumunda rol oynayan en önemli sebepler kalp hastalıkları, pıhtılaşma bozuklukları, orak hücreli anemi, enfeksiyonlar, Moyamoya hastalığı, arteriyel diseksiyon ve homosistinüri, fabry hastalığı, sülfat oksidaz eksikliği, organik asidemiler, ve MELAS gibi mitokondriyal hastalıklar ve diğer nadir genetik bozukluklar veya metabolik bozukluklar olarak sayılabilir (27).

Çocuklarda ateroskleroza bağlı oluşan akut iskemik inme ve erken ateroskleroz ailevi lipoprotein metabolizması bozuklukları ve homosistinürisi olan hastalarda görülebilir (28,29). Aterosklerotik olmayan kalp hastalığı çocukluk çağı iskemik inmelerinin en önemli nedeni olup, olguların yaklaşık %30'unda altta yatan durumdur (2,30,31).

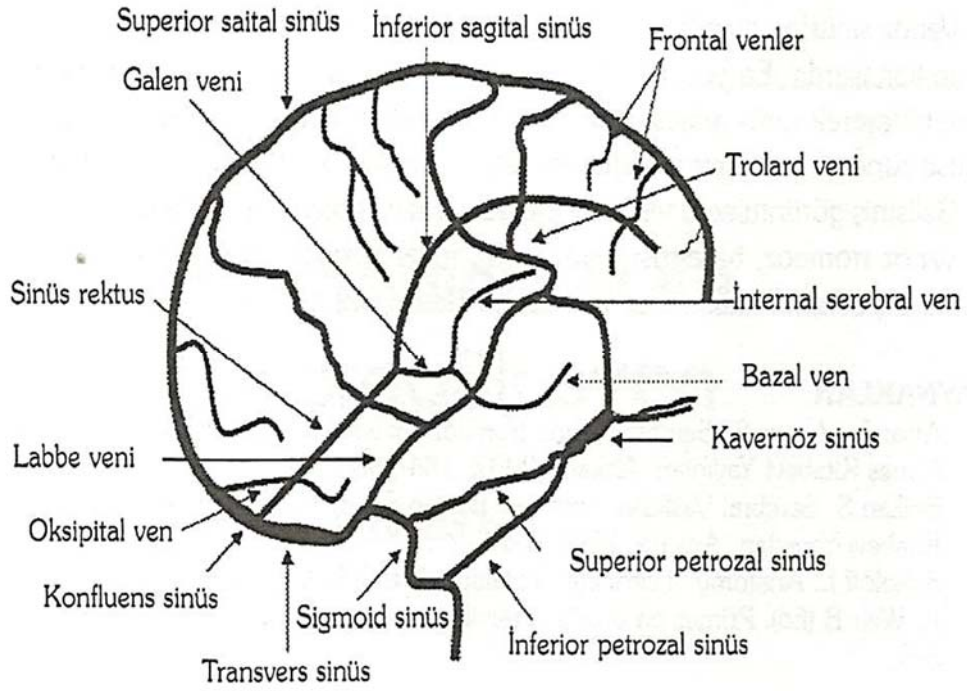
Polisiteminin eşlik ettiği siyanotik kalp hastalıklarında tromboz ve emboli riski artmıştır (32). Protrombotik bozukluklar, orak hücreli anemi, demir eksikliği anemisi gibi pek çok hematolojik hastalığın çocuk hastalarda iskemik inme riskini artırdığı düşünülmektedir. Çalışmalar inmeli hastaların %13 - %60 aralığında değişen bir bölümünde en az bir protrombotik faktör olduğunu göstermiştir (30,33,34). Bu protrombotik durumlar arasında faktör 5 leiden mutasyonu, aktive protein C rezistansı, antifosfolipid antikoru ve protein C, protein S, antitrombin III, plasminojendeki kalıtsal eksiklikler sayılabilir. Bunun yanında suçiçeği gibi viral enfeksiyonlar seyrinde ve sepsiste klinik olarak tromboza yol açan edinsel protein C ve S yetersizlikleri ortaya çıkmaktadır (35).

Arteriyel iskemik inmede beyin dokusundaki hasarın şiddeti ve buna bağlı olarak gelişen nörolojik hasar; iskeminin süresine, büyüklüğüne ve yerine, kollateral gelişimine ve beyinin metabolik ihtiyaçlarına bağlıdır (36).

4. B. Sinovenöz Tromboz



Şekil-6: Beyin Venöz Dolaşımı



Şekil-7: Beyin Venöz Dolaşımı

Dura materin iki yaprağı arasında yer alan ve sinüs ismini alan bu kanallar, beyin venöz kanının drenajını ve beyin omurilik sıvısının boşaltımını sağlayarak, internal juguler vene açılırlar. Tanı sinovenöz kanallarda trombüs görülmesi ya da kan akımının görülememesi ile konur.

Sinovenöz tromboz oluşumunda pek çok neden rol oynar. Bunlar, baş-boyun enfeksiyonları, dehidratasyon, perinatal komplikasyonlar ve pıhtılaşma bozuklukları olarak sınıflandırılabilir. Protrombotik sorunlar erişkinde ve çocuklarda SVT'ye neden olabilir. G20210A protrombin-gen mutasyonu ve faktör V Leiden varlığı en sık görülen genetik bozukluklardır (37,38). Sinovenöz trombozlu çocuklarda, protrombotik bozuklukların sıklığı %12 ile 50'dir ve antikardiyolipin antikor varlığı en sık görülen edinsel bozukluk olarak bildirilmiştir (33,39,40).

Kanada çocuk iskemik inme Kayıt Dairesinin verilerine göre çocuklarda SVT sıklığı yılda 0,6/100.000 olup en sık ilk bir yaşta görülmektedir (18). Sinovenöz trombozun klinik bulguları genellikle belirsizdir. Bu çocukların ortalama %50'si fokal anormallikler veya nöbetlerle

başvurmaktadır. Venöz trombozların büyük bölümü üst sagittal sinüste görülür ve bazen lateral sinüs trombozu da tabloya eşlik eder. Baş ağrısı, letarji, kusma gibi genel semptomlar ile papilödem, 6. sinir paralizi gibi artmış kafa içi basınç bulguları daha sıklıkla gözlenebilir. Serebral sinovenöz trombüslerde semptomlar daha yavaş başlarken, konvülsiyon görünme oranları da iskemik inmelere göre daha sık gözlenmektedir. Konvülsiyon ile başvuru yenidoğanların %71'inde, sütçocukları ve büyük çocukların %48'inde görülmektedir (16).

Semptomlar; yaş, tutulan damar ve altta yatan nedene bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Süt çocuklarında, geniş alanı tutan sinovenöz tıkanıklıklarda, nörolojik semptomlara, skalp venlerinde belirginleşme, fontanel bombeliği, kraniyal suturlarda ayrılma eşlik edebilir. Psödotümör serebri nedeniyle taranan hastalara anjiyografi yapıldığında %25'inde sinovenöz tromboz saptanmıştır (41). Sino venöz trombozlu hastaların %35-%45'inde hemiparezi ve fokal semptomlar görülür, bunlar; venöz infarkt alanı ile yüksek korelasyon göstermektedir (39).

4. C. Hemorajik İnme

Hemorajik inme (intraserebral kanama) arteriyel veya venöz kanın, ani olarak beyin dokusu içine geçmesi ile ortaya çıkan klinik tablo olarak tanımlanır. Kanama subdural, subaraknoid, intraparaknoidal veya intraventriküler bölgede olabilir. Hemorajik inme iskemik inmelere göre çocuklarda daha az sıklıkta görülmesine karşın ölüm oranı iskemik inmeye göre daha yüksektir (42).

Erişkinlerde hemorajik inmeye sebep olan en önemli nedenlerin ileri yaş, akut veya kronik hipertansiyon olduğu bilinmektedir. Çocuklarda ise günümüz verilerine göre travmatik olmayan kanamaların en sık nedeni vasküler anormalliklerdir. (Arteriyovenöz malformasyon, kavernöz malformasyon, venöz anjiyoma, ve Moyamoya hastalığı). Çocuklarda arteriovenöz malformasyon (AVM) sıklığı 1/100.000'dir ve AVM'lerin sadece %10 ile 20'si çocukluk çağında bulgu verir. Mortalite çocuklarda erişkinlere oranla yüksektir (43). Manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik rezonans anjiyografi ile AVM tanısı kesinleştirilir.

Subaraknoid kanamaların çocukluk çağında en sık nedeni anevrizmalardır (44-46). Çocuk yaş gurubundaki bu hastaların belirti bulgu, tedavi şekilleri, komplikasyonları ve sonuçları erişkin yaş grubundaki hastalardan farklılıklar gösterirler. Anevrizmaların ortalama %1-2'si çocukluk çağında bulgu vermekte olup bunların da çocuklarda en sık yerleşim yeri internal karotis arterin kafa içi kısmı olduğu bilinmektedir (32). Vertebral ve baziller arterler diğer sık etkilenen alanlardır. Çocuklarda anevrizmalar tipik olarak diğer damarsal lezyonlara (aort koarktasyonu gibi) ve kronik hastalıklara (marfan sendromu, ehler danlos sendromu, polikistik böbrek hastalığı gibi) eşlik eder (43).

Hemorajik inme oluşumunda malign hastalıklar ve travma gibi pek çok neden bildirilmiştir. Ayrıca hemofili, trombositopeni, karaciğer yetersizliği, lösemi ve varfarin kullanımı gibi birincil ve ikincil pıhtılaşma bozuklukları da hemorajik inmeye neden olabilir (47).

Ciddi trombositopeni az sayıda hastada serebral kanamaya yol açar. Belirgin intraparaknimal kanama riski yalnızca 20.000/mm³ ve altındaki trombosit sayılarında meydana gelir. Beyaz cevherde küçük peteşiyal kanamalar parankimal kanamadan daha sık görülür. Trombositopeni nedenleri arasında idiyopatik trombositopenik purpura, enfeksiyon ve malignansi sayılabilir (48).

Küçük çocuklarda hızla kötüleşme durumunda hemorajik inme düşünülmelidir. Küçük çocuklarda mental durum değişiklikleri, nöbet kusma gibi spesifik olmayan semptomlar oluşabilirken, büyük çocuklarda bunlara ilaveten fokal nörolojik semptomlar da görülebilir. Araştırmalara göre nontravmatik intrakranyal kanaması olan çocukların yaklaşık %50'sinde kalıcı defisit olmamakta, vasküler anormalliğe bağlı intraparaknimal kanaması olan çocuklarda da prognoz diğer gruplara göre daha iyi seyretmektedir (47).

Çocuklarda inmeye yaklaşım konusunda netleşmiş kesin bir uzlaşım yoktur. Çocuklarda inme tanısı zor ve çoğunlukla geç konulmaktadır. İnmeli çocuğun değerlendirilmesinde hematolojik, metabolik, ve anjiyografik incelemelerin yapılması gerekmektedir. Çünkü son çalışmalar göstermiştir ki

birden fazla risk faktörünün varlığı uzun dönemde seyiri kötü yönde etkilemektedir (49).

Trombotik/Embolik İnme	Kanama	Bilinmeyen Mekanizma
Faktör V Leiden mutasyonu Protrombin 20210a mutasyonu MTHFR eksikliği Homosistinüri Orak hücre hastalığı Fibromuskuler displazi Fabry hastalığı	Faktör VIII eksikliği Faktör IX eksikliği Faktör XI eksikliği Orak hücre hastalığı Familyal kavernöz anjiyom Familyal intrakranyal anevrizma Metil malonik asidemi Propiyonik asidemi	Organik asidemi Mitokondriyal bozukluk Üre siklus bozuklukları Sülfid oksidaz eksikliği

5. İnmede Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri avantaj ve dezavantajları birlikte içerir. Bilgisayarlı Tomografi (BT), manyetik Rezonans (MR) ve bunların Anjiyografileri, ultrasonografi gibi noninvazif görüntüleme yöntemleri günümüzde inme tanı ve tedavisi için büyük öneme sahiptirler.

Transfontanel ultrasonografi ön fontaneli açık olan çocuklarda uygulanabilir, ventrikül içi ve germinal matriks kanamalarının tanınmasında yararlıdır ancak iskemik inmeyi belirlemede, özellikle kortikal ve arka çukur kaynaklı enfarktlarda yetersizdir.

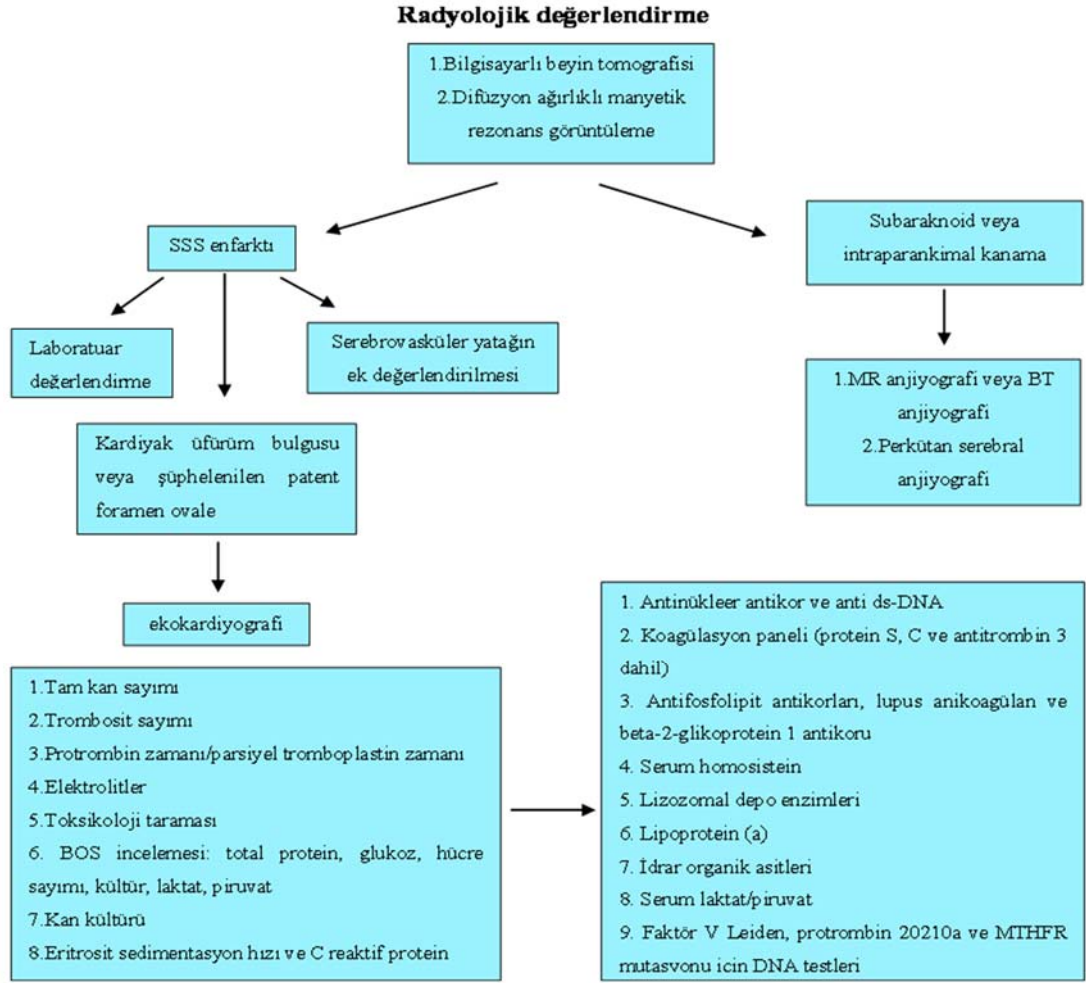
Doppler ultrasonografi yapılması kolay, ucuz olan ve sık kullanılan bir yöntemdir. Ancak değerlendirme yapan kişiye bağlı olduğu için tarama testi olarak kullanılıp tanı için diğer yöntemlerle desteklenmelidir.

Inme bulguları olan hastalar kolay ve ulaşılabilir yöntem olan BT ile kısa sürede intrakranyal kanama olup olmadığı, erken infarkt bulguları ile iskeminin boyutu açısından değerlendirilebilir. BT'de erken infarkt belirtileri beyin dokusunun iskemi nedeni ile su tutması sonucu parankim dansitesinde azalma, sulkuslarda silinme, gri-beyaz cevher ayrımının kaybı, insular kuşak ile lentiform nukleus kaybı ve hiperdens arter işaretleridir. Ancak BT'de erken infarkt bulguları belirgin değildir., bulguların duyarlılığı %56-81 arasında olup düşüktür ve hareket artefaktları, yanlış pencere seçimi, eğitim hataları değerlendirmeyi olumsuz etkileyebilmektedir (50,51).

İlk seçilecek yöntem MRG'dir ancak MRG mümkün olmadığında kanamanın dışlanması için BT incelemesi gereklidir. MRG infarkt göstermede BT ise kanamanın gösterilmesi açısından çok değerlidir. Pahalı olması, her merkezde yapılamaması, metal protez ve pace maker olan hastalarda kullanılamaması da MRG'nin dezavantajları arasındadır. Manyetik rezonans anjiyografi ve transkraniyal doppler incelemelerin artmış duyarlılığı sonucu büyük damar hastalıkları bu yöntemlerle hızlı bir şekilde tanınmaktadır.

Difüzyon, perfüzyon, gradiyen, eko ve FLAIR inceleme gibi pek çok yeni MR teknikleri inmeli hastaların tanısında kullanılmaktadır. Difüzyon MRG infarkt alanının daha erken gösterilmesinde ve yaşının saptanmasına yardımcıdır (52). Sinovenöz tromboz tanısında, çocuklarda tanı için en uygun teknik MRG ve MR venografidir (53). İskemik inmeli bir hastada MRA normale veya net bir sonuç veremiyorsa veya Moyamoya ihtimali varsa ve cerrahi planlanıyorsa konvansiyonel anjiyografi ile incelemeyi sürdürmek gerekir (54).

İnme şüphesi olan hastalarda yapılması gereken tetkik ve görüntüleme yöntemleri Tabloda özetlenmiştir.



Şekil-8: Çocuklarda inmenin tanısal değerlendirilmesi (Ameri A, Bousser M. Cerebral venous thrombosis. Neurol Clin 1992; 10:87-111.)

6. Tromboz ve Trombofili

İnme morbidite ve mortalitesi gibi maliyeti de yüksek bir hastalık olup, risk faktörlerini tanımlamak ve koruyucu önlemler almak toplum sağlığı ve ülke ekonomisi açısından önemlidir. İnmeye eğilim yaratabilecek durumlar kalıtsal veya edinsel olabilir.

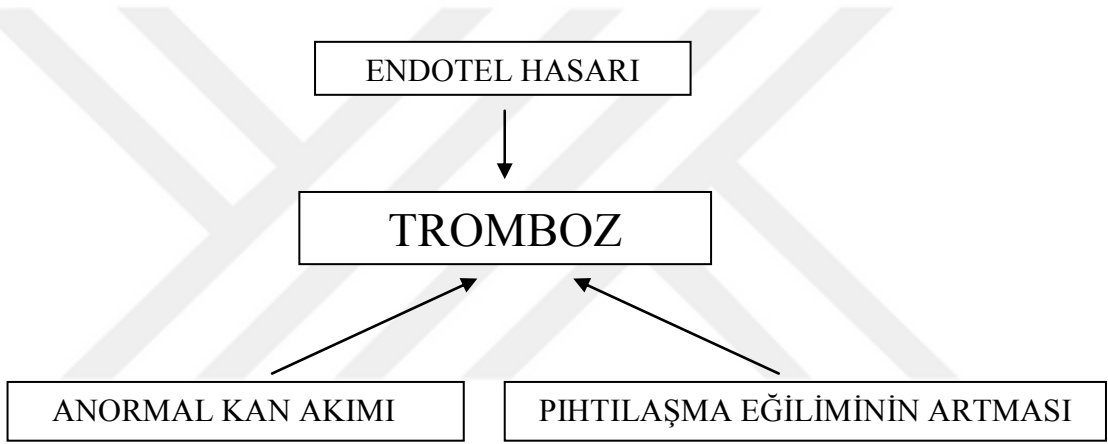
Tromboz damar içinde kan elemanlarından oluşan anormal bir kitledir. Prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik faktörler arasındaki hassas dengelerdeki bozukluk sonucunda oluşur (55,56). Tromboz oluşumunda Virchow'un 1856'da belirttiği 3 değişiklik söz konusudur (56).

1. Kan akımındaki değişiklikler (Reoloji, staz)
2. Damar duvar değişiklikleri

3. Pıhtılaşma faktör ve bunların inhibitörlerinin kan düzeylerindeki değişiklikler.

Tromboz gelişimi multifaktöriyeldir. Çok sayıda edinsel ve kalıtsal faktörün değişik mekanizmalarla tromboz oluşumuna neden olmaktadır. Arteriyel ve venöz sistemde trombus oluşumunun farklı olması, bu iki sistemde farklı etyolojilerin olduğunu düşündürmektedir.

Arteriyel trombozlarda endotel hasarı ve trombosit fonksiyonları önem kazanırken, venöz trombozlarda staz ve pıhtılaşma - fibrinolitik sisteme ait bozukluklar ön plandadır. Bundan dolayı arteriyel trombuslar beyaz, venöz trombuslar ise kırmızı olarak isimlendirilir (57).



Şekil-9: Virchow'un tromboz üçlüsü

İnsan vücudunda dolaşımın devamlılığını ve kanın akışkanlığını sağlayabilmek amacıyla çok sayıda fizyolojik antitrombotik protein görev almaktadır. Bunlara 'doğal inhibitörler' ismi verilir. Bu proteinlerin görevini en iyi şekilde yapabilmeleri damar endotelinin normal yapıda olmasına bağlıdır. Vücudumuzda tromboza karşı en güçlü savunma, doğal inhibitörlerden önce, endotel hücre tabakası tarafından sağlanmaktadır (58). Endotelin en önemli görevlerinden biri de adeziv olmayan damar içi yüzeyini korumaktır. Bu antikoagülan, fibrinolitik ve antitrombotik mekanizmalar ile sağlanır.

Pıhtı oluşumunu başlatan olaylar, damar hasarına yanıt olarak ortaya çıkan vazokonstriksiyonla başlar. Endoteldeki hasar sonucu ortaya çıkan subendotelial doku, trombositlerin yapışması için zemin hazırlar. Faktörler

birbirinden bağımsız olarak ya da birlikte hareket ederek trombus oluşumuna neden olabilir.

Endotelin kaybı subendotelial kollojenin ve diğer trombosit uyarıcılarının açığa çıkmasına, trombositlerin yapışmasına, doku faktörü serbestleşmesine prostasiklin ve plazminojen aktivatörünün baskılanmasına yol açar. Fonksiyonu bozulan endotel daha fazla miktarda prokoagülan faktörler (örneğin trombositlere bağlanmak için adezyon molekülleri, doku faktörü, plasminojen aktivatör inhibitörü vb) ve daha az miktarda antikoagülan maddeler (örneğin trombomodülin, PGI₂, doku plazminojen aktivatörü) serbestleştirebilir.

Normal kan akımı laminer olup akım paterninin bozulması ya da staz trombofiliye olur. Özellikle staz venöz trombozlarda önemli rol oynar.

Pıhtılaşma eğiliminin artması trombotik durumlara daha seyrek olarak katılır, fakat yine de denklemin önemli bir parçasıdır. Kabaca, pıhtılaşma mekanizmalarında tromboza yatkınlık oluşturan herhangi bir değişiklik olarak tanımlanır ve primer (genetik), sekonder (akiz) hastalıklar olarak adlandırılır.

Tablo-2: Trombozun primer ve sekonder nedenleri

Primer (Genetik)

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 b – 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 inhibitör (PAI-1) 4G/5G polimorfizmi

Sekonder (Akiz/Kazanılmış)

Yüksek tromboz riski

- Uzun süreli yatak istirahati veya hareketsizlik
- Myokard enfarktüsü
- Doku yıkımı (cerrahi girişimler, kırıklar, yanık)
- Kanser
- Protez kalp kapakları
- Yaygın damar içi pıhtılaşma
- Lupus antikoagülan
- Düşük Tromboz riski
- Atriyal fibrilasyon
- Kardiyomiyopati
- Nefrotik sendrom
- Hiperöstrojenik durumlar
- Oral kontraseptif kullanımı
- Orak hücreli anemi
- Sigara-tütün içilmesi

7. Kalıtsal Trombofili Nedenleri

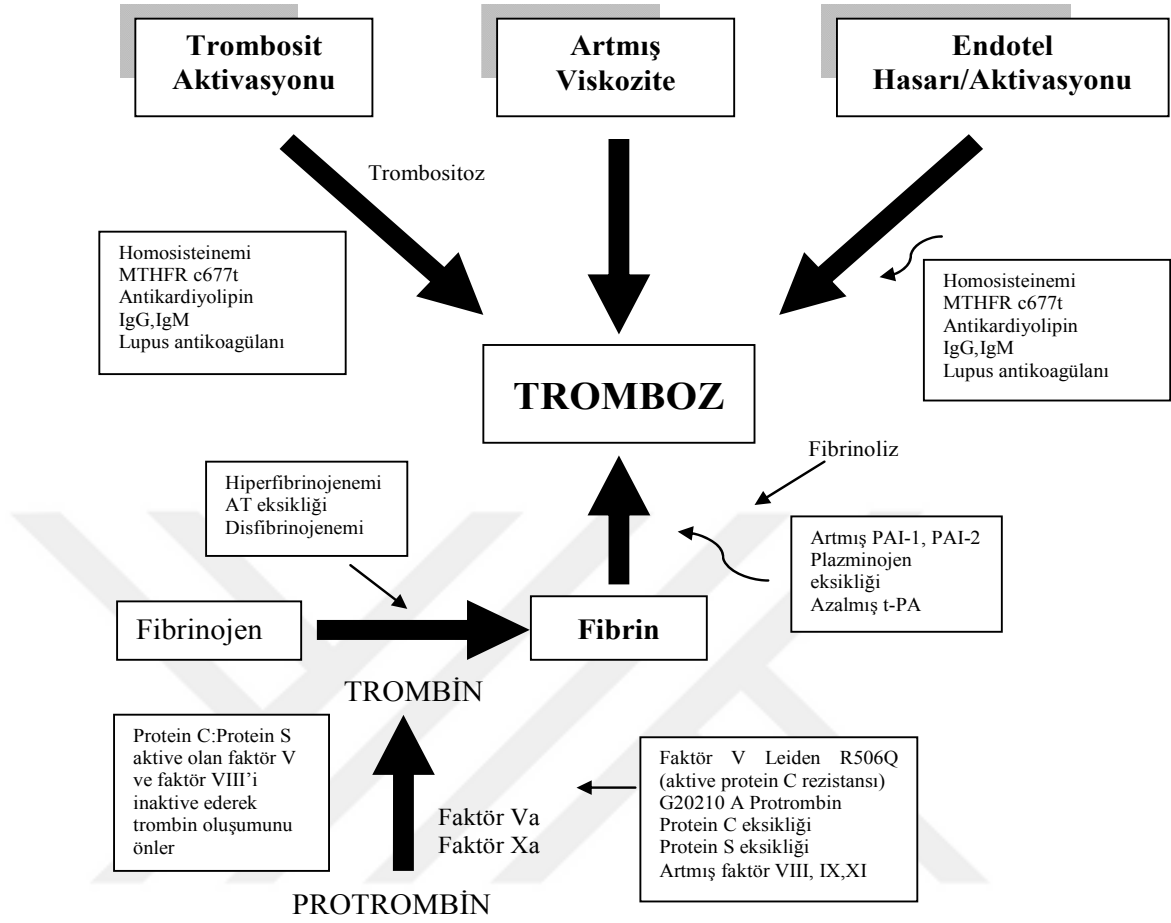
Tromboza ait temel bilgiler ilk kez 1850'li yıllarda venöz staz, endotel hasarı ve hiperkoagübilite olarak tanımlanmıştır.

Doğal pıhtılaşma inhibitörlerinde ve fibrinolitik sistemde rol oynayan proteinlerin eksikliğinde ya da işlevsel bozukluğunda, tromboz oluşumunun kolaylaştığı bilinmektedir (59,60). Genç yaşta ortaya çıkan ve herediter geçiş gösteren primer (kalıtsal) trombofili durumları ve her yaş gurubunda ortaya çıkan bazı risk faktörlerinin tromboz oluşumunu kolaylaştırdığı sekonder (edinsel) trombofili durumları vardır.(tablo 2.2). Genetik olarak tromboz riski artması herediter trombofili olarak isimlendirilir. Tromboz multifaktöriyel bir hastalıktır. Genellikle herediter ve akkiz risk faktörlerinin bir arada olması ile oluşur. Herediter risk faktörü bulunan hastalar ömür boyu akkiz bir uyaran ile tromboz geliştirme riskini taşımaktadırlar (61,62).

alıtsal trombofili;

- 1) 40-45 yaşından önce ve nedeni açıklanamayan tromboembolizm atakları olanlarda,
- 2) Alışılmadık bölgelerde (serebral, üst ekstremitte, batin içi damar) tromboz gelişenlerde,
- 3) Tekrarlayıcı, gezici veya masif tromboz öyküsü bulunanlarda,
- 4) Ailesinde tromboembolizm öyküsü saptananlarda,
- 5) Warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda,
- 6) Neonatal tromboz öyküsü olanlarda düşünülmelidir (62,63).

Çocukluk yaş grubu tromboz insidansını yenidoğan bebekler için her 100 000 hastane başvurusunda 240, daha büyük çocuklar için ise 53 olarak bildirmektedir (64). Aynı rakamlar erişkin dönemi için 78'dir. Ülkemizde Hacettepe Çocuk Hastanesi'nde Gürgey ve ark.(65) 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 bildirilmiştir (61,66).



Şekil-10: Trombozun primer ve sekonder nedenleri

7.A. Aktive Protein C Direnci

Aktive protein C (APC) direnci venöz tromboz riskini oluşturan en sık görülen genetik risk faktörüdür. Tüm tromboz olaylarının %20'si, ailevi tromboz olgularının da %80'ini oluşturmaktadır (61,63). İlk keşfedildiği Hollanda şehrine atfen 'Leiden' ismini almıştır.

Protein C antikoagülan olarak görev yapar. Plazmada inaktif şekilde dolaşır. Trombin, trombomoduline bağlandığında ise aktif şekle çevrilir. Normal seviyesi 3-5 mcg/ml, konsantrasyonu %60-130 olup, yarılanma ömrü 7 saattir. Erişkin seviyesine adolesan dönemde ulaşılır.

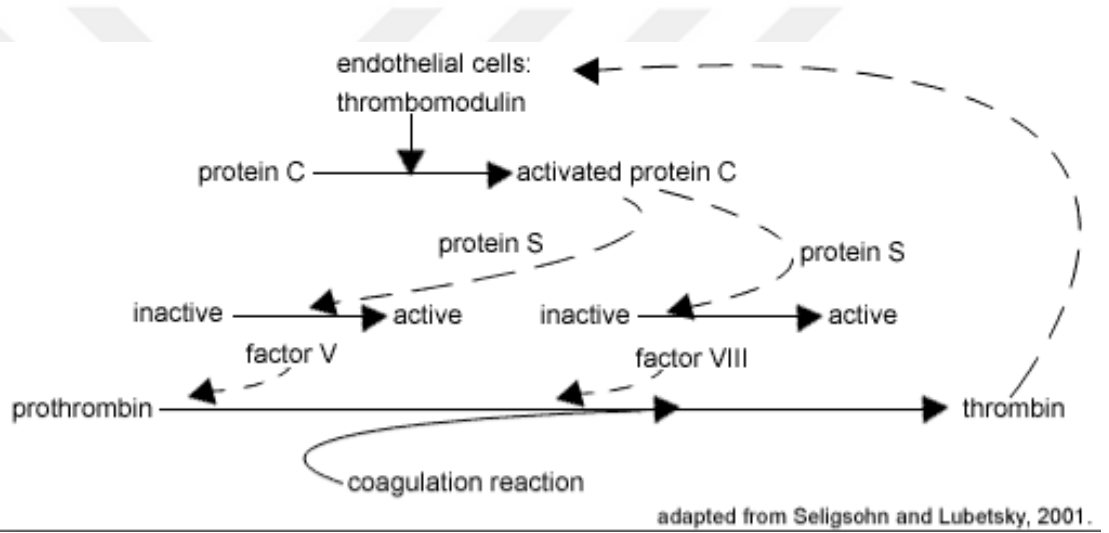
Protein C 62 kilodalton ağırlığında, karaciğerde sentezlenen ve K vitaminine bağımlı bir plazma proteindir. Aktive protein C koagülasyon

sisteminde nonproteolitik düzenleyici proteinlerden faktör Va ve faktör VIIIa'yı inhibe etme özelliğindedir (67).

Normal plazmaya aktive protein C (APC) eklendiğinde, FVa ve FVIIIa'nın parçalanmasına bağlı olarak aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzar. Dahlback ve arkadaşları (68) 1993 yılında, birbirleri ile akraba olmayan 3 hastanın plazmasına APC eklenmesiyle beklenen antikoagülan yanıtın az veya hiç olmaması durumunu bildirmişlerdir. Plazmaya APC eklendiğinde aPTT uzaması beklenirken, bu grup hastalarda beklenen uzama daha az veya hiç olmamaktadır. Bu durumu APC direnci olarak tanımlamışlardır. Aynı hastanın venöz tromboz öyküsü olan yakınlarında da APC direncinin saptanması bu bozukluğun genetik bir defekte bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Dahlback, APC direncinin PC'nin aktivasyonunda rol oynayan ir kofaktörün eksikliğine ya da FV veya FVIII genlerindeki mutasyona bağlı olabileceğini ileri sürmüştür (69). Daha sonra yapılan çalışmalarda, APC dirençli olguların plazmalarına saf FV eklendiğinde, APC direncinin olmadığı gözlenmiştir (70). Dahlback ve Griffin (71) yaptıkları çalışmalarda, APC direncine neden olan bozukluğun FV molekülünde olduğunu bildirmişlerdir. APC direncinin moleküler patalojisi ilk kez Bertine ve arkadaşları tarafından 1994 yılında tanımlanmıştır (72). Birinci kromozomun uzun kolunda bulunan FV geninin 1691. pozisyonundaki adenin ile guaninin yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan mutant gende, FV'in ağır zincirinin 506. pozisyonundaki arginin yerine glutaminin geçmesine neden olmaktadır. Bertina ve arkadaşları (72), bu mutant genden sentezlenen FV molekülünü, FV Leiden olarak tanımlamışlardır.

G1691A mutasyonu sonucu faktör V'in aktive protein C tarafından yıkılması gerçekleşmemiş olur ve faktör V'in inaktivasyonu normale göre 10 kat daha yavaş gerçekleşir. Ortamda protrombinaz kompleksi tarafından kullanılacak daha fazla oranda faktör V mevcut hale gelir. Sonuç olarak trombinin prokoagulant aktivitesinde artma yani hiperkoagülabl konum ortaya çıkar (62,63). Otozomal dominant kalıtılır. APC direncinin %85'ini FVL mutasyonu oluşturmaktadır (73).

Venöz ve arteriel trombozlu hastalarda FV geninde herhangi bir değişiklik oluşmadan ortaya çıkan aktive protein C direnci bildirilmiştir (73-75). APC direnci akkiz olarak antifosfolipid antikor sendromu, HELLP sendromu, faktör VIII düzeyinin yüksek olması, oral kontraseptiv kullanımı, kanser ve gebelikte de oluşabilir (76,77). Heterozigot faktörV Leiden ile tip I faktör V eksikliği (faktör V aktivite ve antijen düzeyinde azalma) birlikteliği tanımlanmıştır.Bu kişilerde tromboza eğilim çok belirgin olup homozigot faktör V Leiden'i taklit edebilir, bu nedenle de psödohomozigot faktör V Leiden olarak isimlendirilir (78). FVL mutasyonunun tromboemboli riskini homozigotlarda 80, heterozigotlarda ise 7 kat artırdığı bildirilmiştir (63,79,80).



Şekil-11: Koagülasyon mekanizması

7. B. Protrombin 20210 Gen Mutasyonu

Protrombin karaciğerden sentez edilen tek zincirli bir glikoproteindir. Trombin öncülüdür. Protrombin, protrombinaz kompleksi tarafından trombine çevrildikten sonra, prokoagülan, antikoagülan ve antifibrinolitik aktivitelere sahip olur. Trombin; F VIII, XI, XIII, V, PC ve trombin aktiviteli fibrinolizis inhibitörü ile ve fibrinojeni fibrine çevirerek fonksiyon gösterir. 11. kromozomda yer alan protrombin geninin 20210 pozisyonundaki guaninden adenine baz değişimi protrombin düzeylerinde yükselme ile sonuçlanır (81,82).

Açıklanamayan venöz trombozu olan 28 aile üyesinin PT genlerinde yapılan geniş incelemelerle Poort ve ark. (83). 20210 pozisyonundaki 3'üncü

translokasyonu yapılmamış alanda %18 oranında guanin (G) ile adenin (A) arasında heterozigot bir nükleotid değişimi bulmuştur.

Protrombin G20210A ve tekrarlayan venöz tromboz arasındaki ilişki ; PT G20210A'nın başka bilinen trombofilik risk faktörü olmayan hastalarda artmış venöz tromboz rekürrens riski ile ilişkili olduğu gösterilmemiştir (84,85,86,87). Bu nedenle ilk trombotik olaydan sonra uzun dönem antikoagülan tedavi zorunlu değildir.

Faktör V gibi, PT G20210A'nın arteriyel tromboz ile birlikteliğinin çok zayıf olduğu bilinmektedir (88,89).

Protrombin 20210 Gen Mutasyonu 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 (61,66,79,80,90). FVL ile birlikteliği büyük risk yaratır (79,91). Ayrıca serebral tromboz açısından da ciddi bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (79).

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 (79,81,92).

7.C. Antitrombin, Protein C, Protein S Eksikliği

Üç tip eksiklikte otozomal dominant paternde kalıtım gösterirler. Bu üç protein de karaciğerde sentezlenir (62,79,90).

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 (73,90). Karaciğerde sentez edilen antitrombin III, trombinin ve IX, X, XI, XII numaralı koagülasyon faktörlerinin ve prekallikrein gibi serin proteazların inhibe edilmesini sağlayan plazma inaktivatörüdür. Prokoagülan faktörlerin inhibe edici etkisi sebebiyle antikoagülan bir faktör olarak fonksiyon görür. Heparinin antitrombin III ile bağlanması, antikoagülan etkinin amplifiye olmasına ve böylece daha fazla miktarda trombin nötralizasyonunu sağlar. Bu nedenle, heparinin etkisinin antitrombin III üzerinden meydana getirdiğinin söylenmesi mümkündür.

Antitrombin III yetersizliği olan kişilerde heparin tedavisine karşı direnç görülür (79). 1966-1999 yılları arasında literatürde homozigot antitrombin III eksikliği olan 7 olgu bildirilmiştir (90). Heterozigot AT eksikliği: FVL, Protein C ve S eksikliğine göre nadir fakat daha ciddi tromboz riski oluşturur (93).

Homozigot protein C ve protein S eksikliği; doğumdan hemen sonra arteryel 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 sebep olur (93). Etkilenen hastalarda ayrıca oftalmik, serebral, büyük organ damar trombozları saptanabilir. Heterozigotlarda heparin verilmeden varfarin başlandığında, K vitamini bağlı proteinler olan protein C ve S seviyesi hızla düşerek geçici hiperkoagulabiliteye yol açar, bu da yaygın cilt nekrozlarına neden olur (73,79,81,90) .

Protein C karaciğerde sentezlenen ve K-vitamini bağımlı bir glikoproteindir. Trombin ve trombomodulin molekülü tarafından aktif hale getirilir. Eksikliği ilk kez 1981 yılında Griffin ve arkadaşları. (94) PC antijenik yapısı normalin %50'sinin altında bulunan ve tekrarlayıcı tromboz hikayesi olan bir hastada tarif etmişlerdir. Protein C heterozigot şekli otozomal dominant, homozigot şekli otozomal resesif geçişlidir.

Protein S karaciğer, endotel, megakaryosit ve leydig hücrelerinde sentezlenen ve K-vitamini bağımlı diğer bir glikoproteindir. Aktif Pr. C (APC) için kofaktör görevi görür. Ayrıca tenaz ve protrombinaz komplekslerini APC'den bağmsız olarak inhibe eder. Eksikliği ilk kez 1984 yılında Comp (95) ve Schwartz (96) tarafından birbirinden farklı zamanlarda tarif edilmiştir. Homozigot şekli otozomal resesif geçişli, heterozigot şekli otozomal dominant geçişlidir. Eksiklik semptomatik ise 30 yaşından önce başlar ve hastanın soy geçmişinde genellikle trombotik bir hastalık öyküsü mevcuttur.

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 (79,97-99).

7. D. Hiperhomosisteinemi

Homosistein metioninden sentezlenen bir aminoasiddir. Homosistein metabolizmasında rol oynayan enzimlerin aktivitesinin eksikliği hiperhomosisteinemi ve homosistinüri ile sonuçlanır (90,97). Sistasyon beta-sentaz ve metilen tetra hidro folat redüktaz genlerindeki mutasyon sonucunda plazma homosistein düzeyi artar (102). 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 (90,103,104). Homosistein düzeyi için alınan kan soğuk zincirde laboratuvara ulaştırılmadığı takdirde hatalı sonuç alınabilir.

Hiperhomosisteinemi; endotel hücrelerine direkt toksik etki, protein C aktivasyonunun inhibisyonu, endotelyal doku faktörü salınımının artması, endotel hücresi yüzeyindeki heparin sülfatın baskılanması, trombosit adhezivitesinin artışı, nitrit oksid sentezinin azalması, LDL-kolesterolün proaterojenik yoğun küçük parçalara ayrılmasına yol açarak ateroskleroz, venöz ve arteriyel tromboza neden olur (105,106). En sık metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve sistasyon beta sentetaz enziminde defekt görülmüştür (107). Folik asit ve B12 vitamin eksikliği de hiperhomosisteinemiye neden olur. Diğer kalıtsal nedenli trombozlar genellikle venöz tromboz nedeni olurken, hiperhomosisteinemi arteriyel ya da venöz tromboz yol açar (108). 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 (109,110). Homozigot mutasyon sıklığı sağlıklı populasyonda %5-17 arasında değişir. Hiperhomosisteineminin tromboz riskini 2,5 kat arttırdığı bildirilmiştir (111-113). Yine akut lösemi, lenfoma, kolorektal kanser gibi malignitelerde tümör baskılayıcı genlerdeki DNA'nın hipometilasyonunda artış ve/veya DNA içindeki urasilin birleşmesinde hataya yol açarak malignite riskini arttırdığı düşünülmektedir (90).

7. E. Yüksek Plazma Faktör Düzeyleri

Faktör VIII, IX, XI ve XII yüksekliğinin tromboz riskini arttırdığını bildiren raporlar vardır (90,79,114). 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 olguların, 100 IU/dl'den az olanlara göre 4,8 kat daha fazla tromboz riski taşıdığı bildirilmiştir. Pediatrik tromboembolizmlili hastalarda bu sıklık %63, kontrolde %11,5 saptanmıştır (114-116). 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 çalışılmalıdır (115,117).

7. F. Lipoprotein (a): (Lp a)

Yüksek lipoprotein a'nın erişkinlerde kardiovasküler hastalığa neden olduğu bilindiği gibi, antifibrinolitik etkisinden dolayı venöz trombozlar için risk faktörü oluşturduğu da bilinmektedir (56,57,118-120). Lp (a), LDL metabolizmasından bağımsız olarak karaciğerden salgınır. 6. kromozomda plasminojen genine çok yakın bir konumda bulunur (113,114). 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 plasminojen bağlamak için yarışarak, plasminojen aktivitesini arttıran tetranektine bağlanarak, plasminojenin endotel ve makrofaj etkileşimini azaltarak, fibrinojen ve fibrine bağlanıp fibrinolizisi bozarak tromboz riskini arttırmaktadır (81,90,121). Lp (a) düzeyi yüksek saptandığında pratikte kullanılabilecek bir ilaç yoktur. Plazma değişimi veya lipid aferezi önerilmektedir (122).

7. G. PAI 1 (Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1)

Plazminojen serin proteazların etkisi ile plasmin haline dönüşüp fibrini parçaladıktan sonra etkisini kaybetmelidir. Fibrinolitik aktiviteyi sınırlama görevini ise plazminojen aktivatör inhibitörleri sağlar. PAI 1 doku ve ürokinaz kaynaklı plazminojeni en hızlı ve güçlü şekilde inaktive eder. Eksikliği oldukça nadirdir. Düzeyinin arttığı durumlarda ise plazminojen aktif hale gelemeyeceği için tromboza eğilim olur. Genotip analizlerinde promoter

bölgede –675. pozisyonda G nükleotid delesyonuyla ilişkili bulunmuştur. 4G / 4G ve 4G/5G variantlarının diğer kalıtsal trombofili nedenleri kadar etkili olmasa da trombozlu olgularda daha sık saptandığı gösterilmiştir. Edinsel PA eksikliklerine kalıtsal PAI 1 olgularından daha sık rastlanılır (akut miyokard enfarktüsü, diabetes mellitus, ülseratif kolit, Crohn hastalığı vb.) (91).

7. H. Trombofili Taraması-Zamanlama

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 antitrombin konsantrasyonunda %30'a dek azalmalara yol açar. Varfarin ise protein C-S'in fonksiyonel aktivitelerinde ve daha az olarak da immünolojik düzeylerde azalmaya yol açar. Varfarin kesiminden en az iki hafta sonra testlerin tekrarlanması gereklidir (106). Protein C-S düzeyleri yaşa göre değişmektedir. Ancak 6. aydan sonra anlamlı seviyelere yükselir, mutlaka değerlendirme yapılırken yaş göz önünde bulundurulmalıdır. Gen mutasyonları ve homosistein düzeyi heparin veya varfarinden etkilenmez (61,79).

8. İnmede Tedavi ve Profilaksi Tedavileri

Çocukluk çağı inmesinde randomize kontrollü tedavi çalışmaları bulunmamakla birlikte, erişkinlerde kullanılan tedavi protokolleri çocuklara uygulanmaktadır. Antitrombotik ve antikoagülan tedaviler ile ilgili deneyimlerin artması, bunların çocuklarda da güvenle kullanılabileceğini göstermiştir. Trombolitik ajanlar erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da güvenle kullanılmaya başlanmıştır. Ancak zamanlama ve dozaj ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

İnme tedavisinde amaç infarktın büyüklüğünü sınırlamak, prognozu iyileştirmek, tekrarlamaları önlemektir. Bu amaca ulaşabilmek için öncelikle etiyojiye ve serebral infarktın nedenine ulaşmak gerekir. Tedavi yaklaşımı hakkında görüş birliği yoktur.

İnme tedavisi hakkında yayınlanmış üç kılavuz bulunmaktadır; the Royal College of Physicians (RCP) guidelines (123), the American College of Chest Physicians guidelines (124) ve the American Heart Association (AHA)

guidelines (125). Bu kılavuzlar arasında sadece AHA hemorajik inmeyi değerlendirmektedir. Pek çok yayında bu makaleler değerlendirilmiş ve kıyaslanmıştır (126,127). Her üç çalışmada da tedaviye yönelik araştırmalar yetersizdir. Çocuklarda inme tedavisine yönelik daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

8.A. Destek Tedavileri

Çocukluk çağı inmesinde insidans çalışmaları özellikle son 20 yılda gelişme göstermiştir. 1965-74 yılları arasında hemorajik inme insidans hızı 1,89/100.000/yıl, iskemik inme insidans hızı ise 0,63/100.000/yıl olarak verilmiştir (2) 1990'larda Broderick ve arkadaşları (13) ise, insidansları sırasıyla 1,5/100.000/yıl ve 1,2/100.000/yıl olarak bulmuşlardır. Bu insidans hızları çocukluktaki beyin tümörlerinin insidans hızınının 2 katından fazladır.

Çocukluk çağı inmesinde randomize kontrollü tedavi çalışmaları bulunmadığından, erişkinlerde kullanılan tedavi protokolleri çocuklara uyarlanmaktadır. Antitrombotik ve antikoagülan tedaviler ile ilgili deneyimlerin artması bunların çocuklarda da güvenle kullanılabileceğini göstermiştir. Trombolitik ajanlar erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da güvenle kullanılmaya başlanmıştır. Ancak zamanlama ve dozaj ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

Erişkin hastalarda yararlılığı gösterilmiş destek tedavileri çocuklarda da uygulanmaktadır. Bu uygulamalar; normal vücut ısısının sağlanması (asetaminofen uygulaması veya soğuk uygulama ile), normal oksijenizasyonun sağlanması, uygun intravenöz sıvılarla voleminin sağlanması (128) ve hiperglisemiden kaçınılmasıdır (129). Hipoksemi yokluğunda oksijen tedavisinin faydası gösterilememiştir (125). Kan basıncının düzenlenmesi de bu destek tedavilerinden biridir. AHA kılavuzu Aİİ ve Hİ geçiren çocuklarda kan basıncı düzenlenmesini önermektedir. Tansiyon çok düşürülmemeli, bilinen tansiyon değerinden 20 mm Hg yüksek olacak şekilde tedavi edilmelidir. Tedavide önerilen ajanlar 'labetalol' ve 'nikardipin'dir (125). Kan basıncı değerleri için spesifik bir kılavuz bulunmamaktadır.

Arteriyel iskemik inme geçiren çocukların yaklaşık %25'inde, hemorajik inme geçiren çocukların ise yaklaşık %20'sinde konvülsiyonlar önemli bir komplikasyon olarak karşımıza çıkar ve agresif tedavi gerektirirler (125,130). Kanıta dayalı bir bilgi olmamasına rağmen erişkin hastalarda intraparaknimal veya subaraknoid kanama varlığında profilaktik antikonvülzan tedavisi sıklıkla uygulanmaktadır. Çocukluk çağı inmelerinde profilaktik antikonvülzan kullanımını öneren herhangi bir çalışma yoktur. AHA iskemik inmeli çocuklarda profilaktik antikonvülzan kullanımını önermemiş, hemorajik inmeli çocuklar için herhangi bir öneri yapmamıştır (125).

Aİİ ve Hİ'li hastalarda bilinç değişikliği gelişmesi önemli bir bulgudur. Bu hastalar acilen intrakraniyal basınç artışı açısından değerlendirilmelidir. İntrakraniyal basınç artışının diğer bulgu ve semptomları pozisyon ile ilişkili baş ağrısı (hasta supin pozisyondayken artar, dik durunca azalır), kusma, irritabilite, 6. kraniyal sinir felci ve papilödemdir. Hipertansiyon, bradikardi ve düzensiz solunum üçlüsünden oluşan Cushing triadı kafa içi basınç artışının geç bulgularıdır. Aİİ'de olaydan günler sonra infarkt dokusunda gelişen ödeme bağlı intrakraniyal basınç artışı tablosu gelişebilir. Oysaki hemorajik inmede kanamanın oluşturduğu kitle etkisine bağlı olarak erken dönemde intrakraniyal basınç artışı bulguları gelişebilir. İntraventriküler kanamaya eşlik eden kommunikan hidrosefali durumunda da akut veya subakut dönemde kafa içi basıncı artabilir. Hemorajik inmeli hastada ventriküler genişleme saptanmışsa intraventriküler kateter yerleştirilmesi hem kafa içi basıncını takip etmek hem de drenajı sağlamak için elverişli bir yol olabilir. Hemorajik inmeli hastaların %27'sinde ventrikülostomi ihtiyacı doğmaktadır (131). Kafa içi basıncı azaltmak için kullanılan diğer medikal yöntemler; hastanın başını 30 derecelik açıyla yüksekte tutmak, başın bedenle aynı pozisyonda kalmasını sağlamak, (venöz dönüşü artırarak kafa içi basıncı düşürür), PaO₂ basıncını 25-30 mm Hg arasında tutacak şekilde hiperventilasyon sağlamak (serebral vazokonstriksiyon yaparak kafa içi basıncını düşürür), intravenöz mannitol veya hiperosmolar sıvılar ile osmotik diürezi sağlamaktır. Tedavide hipertonic solüsyonlar kullanılacaksa hipovolemi, hipernatremi, böbrek yetersizliği gibi komplikasyonlardan kaçınmak amacıyla plazma osmolaritesi

ve elektrolitler mutlaka monitorize edilmelidir. Bazı hastalarda sedasyon faydalı olabilmektedir. Erişkin çalışmalarında etkinliği kanıtlanmamış olduğundan steroid tedavisinden çocuklarda kaçınılmalıdır (132,133). Ayrıca steroid kullanımının sonucu gelişebilecek hipergliseminin olumsuz sonuçları erişkin çalışmaları ile gösterilmiştir (129,134).

8. B. Spesifik Tedaviler

8. B.a. Antiagregan Tedavi

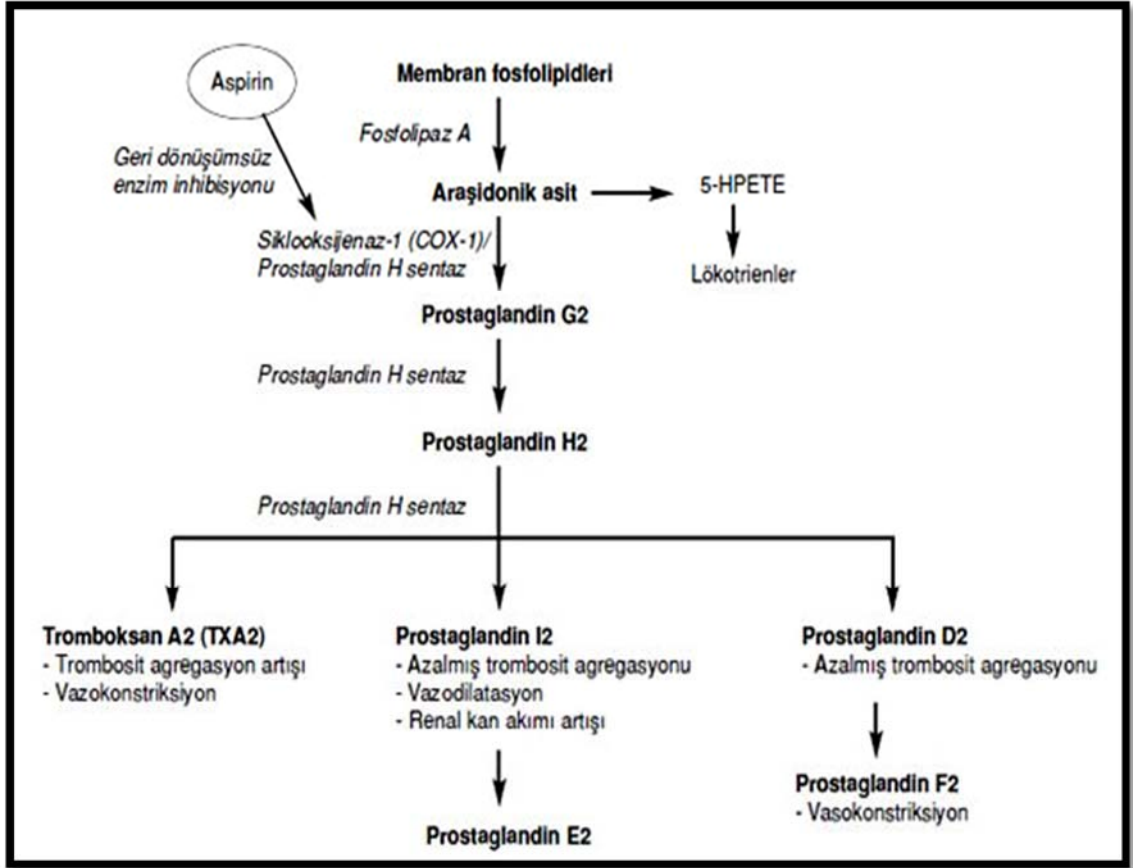
Aspirin

Aspirin veya diğer antitrombosit ajanlar ile ilgili kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte, aspirin serebral iskemik hastalıklarda sıklıkla kullanılmaktadır. Terapotik doz aralığı yoktur ve tedavinin monitorizasyonu gerekmemektedir. Antitrombosit etki için önerilen günlük kullanım dozu 3-5 mg/kg'dır. Bu doz arteriyel iskemik inmeli çocuklarda tekrarlayan inmelerin önlenmesinde etkili olmaktadır. Kronik aspirin kullanımının neden olduğu potansiyel komplikasyonlar yanında çocuklarda Reye sendromu gelişme riski de artabilir. Ancak oldukça az vakada görülür. İkinci en sık kullanılan antitrombosit ilaç dipiridamoldür. Özellikle mekanik kalp kapakçığı protezleri için 2-5 mg/kg/gün dozunda kullanılır (135).

Aspirin, membran fosfolipitlerinden kaynağını alan arasıdonik asitten prostaglandin sentezini, siklooksijenaz (COX) enzimini geri dönüşümsüz olarak bloke ederek engeller (Şekil 13). Sonuç olarak tromboksan A2 sentezini önleyerek antitrombotik etki oluşturur. Tromboksan A2 vasokonstriksiyon ve trombosit agregasyonunda görevli bir prostaglandindir. Aspirin aynı metabolik süreçte prostosiklin (PGI₂) sentezini de önlemektedir. Oysa prostosiklin trombosit agregasyonunu azaltan ve vazodilatasyona yol açan bir maddedir. Aspirinin prostosiklin üzerinden yarattığı bu protrombotik etkinin klinik açıdan önem taşımadığı, tromboksan A2 üzerinden gelişen antitrombosit etkisinin çok daha güçlü olduğu düşünülmektedir. Aspirinin yol açtığı COX enzim inhibisyonu geri dönüşümsüz olduğu için bu etkiler trombositlerin ömrü olan 10 gün boyunca devam eder.

American College of Chest Physicians, Aİİ'li çocuklar için anfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile yapılan 5-7

günlük antikoagülasyonun ardından 2-5mg/kg/gün aspirin ile tedaviye devam edilebileceğini belirtmektedir (136). Belirgin kardiyemboli saptanmamışsa tedaviye K vitamini antagonistleri yerine aspirin ile devam edilebilir.



Şekil-12: Aspirinin araşidonik asit metabolizması üzerindeki etkisi

8. B. b. Antikoagülan İlaçlar

Heparin ve Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin:

Heparin anyonik bir mukopolisakkariddir. Etkisini antitrombin ile kompleks oluşturarak gösterir, dolayısıyla indirekt olarak trombini inhibe eder. Düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ise standart heparinin kimyasal yöntemler ya da enzimlerle depolarizasyonu sonucu elde edilir. Farmakokinetik olarak daha stabildir ve yarı ömrü daha uzundur. Etkisini özellikle faktör Xa üzerinden gerçekleştirir. Laboratuar testleri ile izlem veya kan düzeyi ölçümü gerektirmez, günde bir veya iki kez cilt altına uygulama

yeterli olmaktadır. Oysa standart heparin ile tedavi edilen hastalarda aPTT ile doz ayarlaması gerekmektedir.

Bu ajanların kullanımına karar verirken 2 noktayı göz önünde bulundurmak gerekir:

- Hastada yeni emboliler nedeniyle ikinci bir infarkt gelişme riski
- Antikoagülasyon nedeniyle kanama riski

Heparin intrakardiyak pıhtı, diseksiyon, rekürren inmeler ve geçici iskemik ataklarda kullanılır. Hastanın sekonder kanama riski düşük olmalıdır. Son yıllarda çocuklarda yapılan çalışmalar heparin ve düşük moleküler ağırlıklı heparinin güvenle kullanılabileceğini göstermiştir (137,138). Antikoagülasyon genelde arteriyel diseksiyon, dural sinüs trombozu, koagülasyon bozuklukları, rekürren trombozlar ve yüksek emboli riskinin olduğu durumlarda kullanılır. Önerilen heparin dozu; 1 yaşın üstünde 20 ü/kg/sa, 1 yaşın altında ise 28 ü/kg/sa'tir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı 60-85 sn arasında tutulmalıdır (139).

Heparin tedavisinin en önemli yan etkisi kanamadır. Daha az olarak osteoproz da görülebilir. Çocuklarda heparinin osteoporoz yaptığına dair bilgi olmamakla beraber uzun süreli tedavi önerilmemektedir. Üçüncü önemli yan etkisi ise tedaviye eşlik eden trombositopenidir. Görüldüğünde tedaviyi kesmek gerekir. Düşük moleküler ağırlıklı heparin, standart heparinin enzimatik veya kimyasal olarak kırılması ile elde edilir. Yan etkileri daha azdır. Bu nedenle standart heparin tedavisine göre kullanımı daha kolaydır. Erişkin inmeli hastalarda tanıdan sonra 48 saat içinde başlanmakta ve 10 gün süreyle verilmektedir (138).

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) deri altına 1 mg/kg/doz (yenidoğanda, 1,5 mg/kg/doz; 2 dozda) olarak iki dozda uygulanır. DMAH tedavisine başlarken ve sonrasında da haftalık faktör Xa düzeyleri ölçülmelidir (Kan örneği ciltaltı ilaç uygulamasından 4-6 saat sonra alınmalıdır). Faktör Xa düzeyi 0,5-1,0 IU/ml arasında ise tedavi dozuna, 0,1-0,3 IU/ml arasında ise profilaksi dozuna ulaşılmış demektir.

Tablo-3: Standart Heparin Tedavisi

aPTT	Bolus μ /kg	Değişiklik μ / kg/saat	APTT tekrarı
<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

Protamin nötralizasyon dozları

Son heparin dozundan sonra geçen süre	Protamin sülfat dozu
<30 dakika	1 mg/100 μ
30-60 dakika	0,5-0,75 mg/100 μ
60-120 dakika	0,375-0,5 mg/100 μ
>120 dakika	0,25-0,375 mg/100 μ

9. Oral Antikoagülan Tedavi

Günlük aktivitesini sürdüren bir çocukta uzun süreli antikoagülasyon yapmak kolay değildir. Minör travmalar bile kanamalara neden olabilir. Oral antikoagülanlar, K vitaminine bağlı proteinlerin plazmadaki konsantrasyonunu azaltarak etki ederler. Klinik çalışmalar warfarinin uzun süreli antikoagülasyonda hem çocuklar, hem de adolesanlarda güvenle kullanılabileceğini göstermiştir (140). Ancak hasta ve ailesini travma riskinin yüksek olduğu durumlar hakkında uyarmak gerekir. Warfarin, konjenital veya akiz kalp hastalıkları, hiperkoagülobilite durumları , arteryel diseksiyon ve dural sinüs trombozunda kullanılabilir. Önerilen doz süt çocukluğu dönemi için 0,32 mg/kg, adolesan yaş grubu için 0,09 mg/kg'dır. Maksimum doz 10 mg'dır. INR 2,0-3,0 arasında tutulmalıdır. Mekanik kalp kapakçığı varsa 2,5-3,5 arasında tutulabilir

10. Trombolitik Ajanlar

İskemik serebral infarktlerin ciddi komplikasyonları olması nedeniyle yeni tedavi seçenekleri araştırılmaktadır. İnmeli çocuklarda trombolitik ajanların kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Toronto's Hospital for Sick Children'da 29 çocuğa 0,5 mg/kg doku plazminojen aktivatörü (tPA)

uygulanmış, %79'unda pıhtının eridiği, ancak 1/4'ünde transfüzyon gerektirecek kadar kanama geliştiği gösterilmiştir (141,142). Diğer çalışmalarda benzer şekildedir. Bugün çocuklarda intravenöz tPA kullanımı , yan etkilerinin fazla olması nedeniyle önerilmemektedir. Belki gelecekte bu ajanları kullanmak mümkün olabilir.

11. Transfüzyon

İnme görülen hastaların yaklaşık yarısında hastalık tekrarlamaktadır. Bu yüksek risk, tekrarlayan transfüzyonlar ile dolaşımdaki HbS'in % 30'un altına düşürülmesiyle azaltılabilir. Tekrarlayan transfüzyonlardaki major problem, demir toksisitesidir. Bu da şelasyon tedavisi ile çözümlenebilir. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP) grubu, hastaları belli aralarla transkraniyal Doppler ile incelemiş , düzenli transfüzyonun inme riskini azalttığını göstermiş lerdir (143).

12. İskemik İnme-Spesifik Tedaviler

12.A. Antitrombotik Tedavi

İnme geçiren hastada beyin hasarının ilerlemesini önleyen tedaviler reperfüzyonu sağlayan (doku plasminojen aktivatörü veya mekanik rekanalizasyon) veya o alandaki metabolik ihtiyaçları azaltan (hiperpireksi ve hipergliseminin önlenmesi) yöntemlerdir. Bunların dışındaki tüm tedavilerde amaç ikincil inmeyi önlemektir.

Antitrombotik tedavi antiagregan (aspirin) ve antikoagülan (anfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, varfarin) tedavileri kapsar. Yenidoğan dönemi dışındaki pediatrik inme olgularında ikincil inmeyi önlemek için antitrombotik tedavi önerilir (125). Yenidoğanlarda ilk inme ise, kardiyoembolik köken saptanmamışsa antikoagülan tedavi önerilmez (124).

Arteriyel iskemik inmeli hastada altta yatan orak hücreli anemi tanısı varlığında antitrombotik tedavi önerilmez. Transfüzyonlar ile orak hücre sayısını azaltmak, bu hastalarda inmenin hem primer hem de sekonder tedavisi için kanıta dayalı çalışmalar içeren kılavuzlarda önerilmektedir (144-146). Klinik uygulamada ilk inme atağı geçiren orak hücreli hastalarda akut transfüzyon sık yapılan bir uygulama olsa da kronik transfüzyonların daha etkili olduğu kanıtlanmıştır (146). Orak hücreli anemili hastalar dışındaki

pediatrik inme olguları için the American College of Chest Physicians kılavuzlarında servikosefalik arter diseksiyonu veya kardiyembolik olay dışlanana kadar antikoagülan tedavi veya 1-5 mg/kg/gün dozda aspirin tedavisi önerilmektedir. Uzun dönem tedavide ise 2 yıl aspirin tedavisi önerilmektedir (124). Servikosefalik diseksiyon ve kardiyembolizmi gösterilmiş hastalarda tüm major kılavuzlar 3-6 ay antikoagülan tedavi (düşük molekül ağırlıklı heparin veya varfarin) verilmesi konusunda fikir birliği mevcuttur (125).

Alı'lı çocuk hastalarda tedavide antirombosit veya antikoagülan ilaçların seçimi coğrafik farklılıklar da göstermekte; Avrupa, Avusturalya ve Kanada ile kıyaslandığında Amerikalı hekimler antikoagülan tedavileri daha az tercih etmektedir (147). Bazı araştırmacılar bu farklılığın aspirin ile antikoagülan tedavilerin etkinliklerini kıyaslayabilmek için yapılacak randomize kontrollü çalışmalara olanak sağlayacağını düşünmektedir (147,148).

12. B. Trombolitik Tedavi

Erişkinlerde pek çok çalışma ve tartışmaya konu olan intravenöz t-PA (doku plazminojen aktivatörü) tedavisinin 18 yaş altında kullanımıyla ilgili pek çok anlaşmazlık süregelmektedir. Güncel AHA kılavuzlarında çocuklarda t-PA kullanımının klinik çalışmalar ile kısıtlı olduğu belirtilmektedir. Erişkin t-PA kullanım kriterlerini karşılayan ileri yaş adolesanlarda dahi tedavi uygulanıp uygulanmamasına dair görüş birliği yoktur (125). Çocuklarda trombolizin güvenlik ve etkinliği hakkında kanıtlar oldukça kısıtlı olup, elimizdeki çalışmalardan edindiğimiz sonuç da trombolitik tedavinin çocuklarda artmış hemorajik komplikasyonlara yol açabildiği yönündedir (124).

12. C. Cerrahi Tedavi

Geniş alanda arteriyel iskemik inmesi olan erişkin hastalarda hemikraniektomi; hayat kurtarıcı, fonksiyonları koruyan, aynı zamanda bilinç düzeylerinde hızlı bir iyileşme ve herniasyon semptomlarında gerileme sağlayan bir yöntemdir (149-151). Çocuk hastalarda hemikraniektomi sonuçlarını değerlendirebilecek yeterli çalışma günümüzde hala bulunmamaktadır. Smith ve ark. (152) ağır orta serebral arter infarktı olan 10

çocuk hasta değerlendirilmiş, 7 hastaya hemikraniektomi yapılmış ve bu hastaların hepsi yaşamaya devam etmiş. Hastaların tamamında hemiparezi görülmekle birlikte tamamı yürüyebilmiş ve sol beyin yarıküresinde iskemiye rağmen konuşabilmişler. Hastaların cerrahiye gidiş süreleri 23-291 saat, Glasgow koma skorları 4-9 arasında kaydedilmiş. Cerrahiye gitmeyen 3 hastanın ise tamamı kafa içi basınç artışı nedeniyle kaybedilmiş. Ağır orta serebral arter infarktı olan çocuklarda derin koma varlığında dahi hemikraniektomi uygulanmasını tavsiye edilmektedir (152).

12. D. Hemorajik İnme-Spesifik Tedaviler

Kafa içi kanaması olan çocuklarda ve genç erişkinlerde (<45 yaş) kanamanın cerrahi boşaltımı inme tedavisinin tartışmalı yönlerinden biridir. Çocuklarda kafa içi basıncı artışı ve herniasyonu önlemek için daha hızlı müdahale gerekmektedir, erişkinlerde varolan beyin atrofisi çocuklarda olmadığından hematomda genişleme veya beyin ödemi çocuklarda ani bir şekilde herniasyona yol açabilir (130).

12. E. Sinovenöz Tromboz-Spesifik Tedaviler

Sinovenöz tromboz tedavisi; hidrasyon, uygun antimikrobiyal tedavi, nöbetlerin kontrolü, kafa içi basınç artışının kontrolü gibi destek tedavileri ve semptomatik tedavileri de gerektirmektedir (153). Olgu sunumları ve çok merkezli çalışmalar SVT olgularında antikoagülan tedavinin özellikle aPTT ve anti-faktör Xa düzeylerinin monitorize edilebildiği merkezlerde güvenle uygulanabileceğini bildirmektedir (108,154-156). Bu hastalarda trombolitik tedavi, trombektomi, cerrahi dekompresyon hakkında yapılmış randomize çalışmalar mevcut değildir, ancak seçilmiş vakalarda uygulanmaktadır (157,158).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada U.Ü. Tıp Fakültesi'nde Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasındaki 6 yıllık süreçte iskemik inme, hemorajik inme ve sinovenöz tromboz tanıları ile Çocuk Nöroloji polikliniklerinde ayaktan takip edilen veya serviste yatırılarak tedavi edilen 62 olgu; inme alt tipi, yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, protrombotik faktörler, alttan yatan hastalık, ekokardiyografi ve elektroensefalografide patolojik bulgu, görüntüleme tercih edilen yöntemler, nörolojik kayıp, gelişen erken komplikasyonlar açısından incelenerek klinik ve laboratuvar bulguları Avicenna ve pacs bilgi sistemlerinden retrospektif olarak değerlendirildi. Risk faktörlerini tanımlamak, tanı ve tedavideki gecikmeleri azaltmak amaçlandı.

İnme tanısı; yakınma, fizik muayene bulguları, kraniyal görüntüleme yöntemleri (kraniyal tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, manyetik rezonans anjiyografi, manyetik rezonans venografi, konvansiyonel anjiyografi) ile konuldu.

Serebrovasküler olayı takiben iskemik inme ve sinovenöz trombozu olan hastalar laboratuvar ve genetik açıdan incelendi. Protein C, Protein S ve antitrombin III düzeyleri tüketime bağlı olarak tedavi öncesinde düşük saptanabileceği için tedavi sonrası bakıldı.

Başvuru bulguları hemipleji, konuşma bozuklukları, konvülsiyon geçirme, görme bozuklukları, yüz felci, baş ağrısı, kusma, bilinç değişikliği ve diğer şikayetler olarak değerlendirildi.

İnme şüphesi olan hastalarda ilk görüntüleme yöntemi olarak manyetik rezonans görüntüleme tercih edildi.

Başvuru anında hastalardan hemogram, trombosit değerleri alındı. Olgular destek tedaviler olarak tanımlayabileceğimiz antikonvülzan ilaçlar, antikoagulan ilaçlar olarak

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 05.01.2016 tarih ve 2016-1/23 sayılı başvuru onayı alındıktan sonra başlatıldı.

İstatistiksel İncelemeler

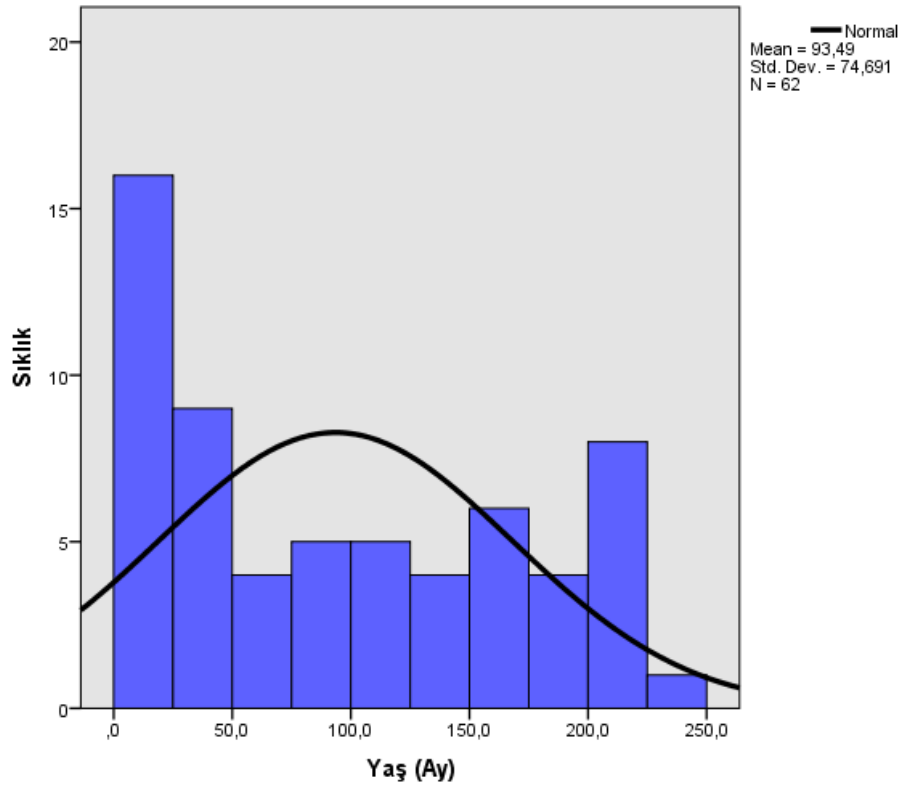
İstatistiksel analizler için NCSS (NumberCruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test, Yates' continuity correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare) ve FisherFreemanHalton test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

BULGULAR

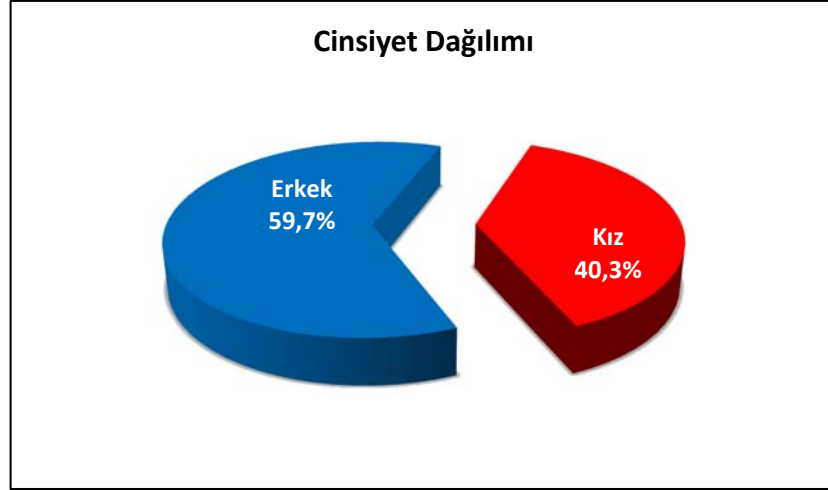
Çalışma Ocak 2010 – Aralık 2015 tarihleri arasında U.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda %40,3'ü (n=25) kız, %59,7'si (n=37) erkek toplam 62 olgu ile yapılmıştır.

Tablo-4: Demografik Özelliklerin Dağılımı

		Min – Maks	Ort±Ss
Yaş (ay)		1 – 230	93,49±74,69
		n	%
Cinsiyet	Kız	25	40,3
	Erkek	37	59,7



Şekil-13: Olguların Yaş Dağılımı



Şekil 14: Cinsiyet Dağılımı

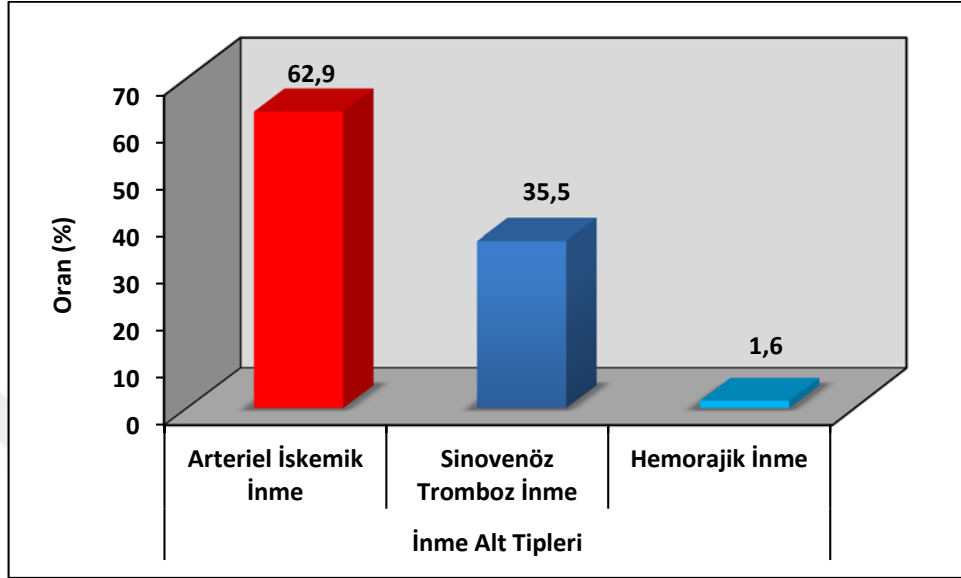
Tablo-5: İnme Alt Tiplerinin Dağılımı

		n	%
Şikayetlerin Ortaya Çıkış Yaşı	1-12 Ay	12	19,4
	12-120 Ay	26	41,9
	≥120 Ay	24	38,7
İnme Alt Tipleri	Arteriel İskemik İnme	39	62,9
	Sinovenöz Tromboz İnme	22	35,5
	Hemorajik İnme	1	1,6
İnme Yeri	Sağ taraf	29	46,8
	Sol taraf	23	37,1
	Bilateral	10	16,1
İlk Başvuru Şikayeti	Baş Ağrısı	9	14,5
	Kusma	3	4,8
	Baş Dönmesi	4	6,5
	Görme Bozukluğu	9	14,5
	Facial Paralizi	3	4,8
	Hemipleji	31	50,0
	Nöbet	9	16,1

• Hastaların bir kısmının birden fazla şikayeti bulunmaktadır.

Çalışmaya katılan olguların %19,4'ünde (n=12) şikayetlerin başlama yaşı 1-12 ay arasında olduğu gözlenirken, %41,9'unda (n=26) 12-120 ay arasında ve %38,7'sinde (n=24) 120 ay ve üzerinde olduğu gözlenmektedir.

Olguların %62,9'unun (n=39) inme alt tipi arteriel iskemik inme olarak gözlenirken, %35,5'inin (n=22) sinovenöztromboz inme ve %1,6'sının (n=1) hemorajik inme olduğu gözlenmiştir.



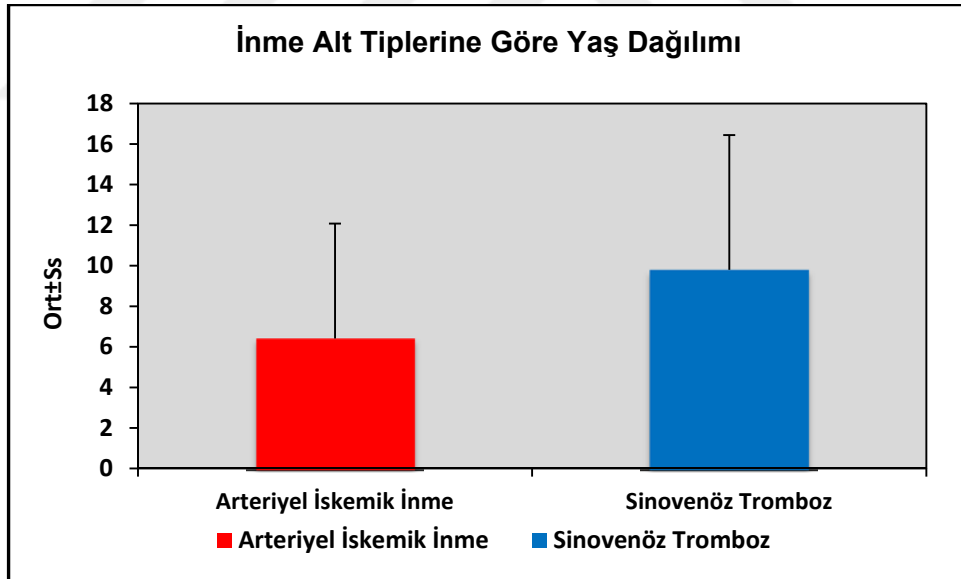
Şekil-15: İnme Alt Tiplerinin Dağılımı

Olguların %46,8'inde (n=29) sağ taraflı, %37,1'inde (n=23) sol taraflı, %16,1'inde (n=10) ise bilateral inme gözlemlendi. Kavernoöz sinüs trombozu olan olgular %3,2 (n=2) olup, her ikisinde de etkilenim sol taraflı idi. Olguların %3,2'sinde (n=2) Kranial MR görüntülemesinde medial serebral arter sulama alanında görülen hipodens alanlar tromboz lehine yorumlandı, bu olguların %1,6'sında (n=1) sağ, %1,6 (n=1) bilateral etkilenim mevcuttu. Mezensefalon tutulumu olan %3,2 (n=2) olgu ve retinal arter tutulumu olan %1,6 (n=1) olguda etkilenim bilateralken, putamen %1,6 (n=1) tutulumu olan olguda etkilenim sağ taraflı idi

Tablo-6: İnme Alt Tiplerine Göre Yaş, Cinsiyet ve Şikayet Çıkış Yaşlarının Dağılımı

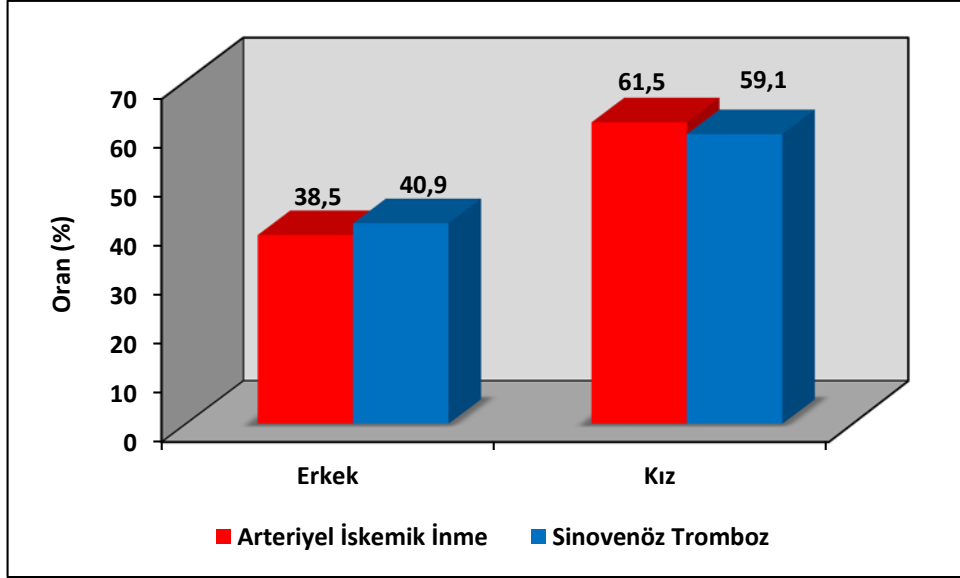
		İnme Alt Tipi		p
		Arteriyel İskemik İnme (n=39)	Sinovenöz Tromboz (n=22)	
Yaş (yıl)	Ort±Ss	6,41±5,67	9,80±6,64	^a 0,049*
	Min-Maks	0,08-17,33 (5)	0,17-19,17	
	(Medyan)		(11,92)	
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	15 (38,5)	9 (40,9)	^b 1,000
	Kız	24 (61,5)	13 (59,1)	
Şikayetlerin Çıkış Yaşı	1 – 12 Ay	10 (25,6)	2 (9,1)	^c 0,025*
	12 - 120 Ay	19 (48,7)	7 (31,8)	
	≥ 120 Ay	10 (25,6)	13 (59,1)	

^aMannWhitney U Test ^bYatesContinuityCorrection Test
^cFisherFreemanHalton Test *p<0,05



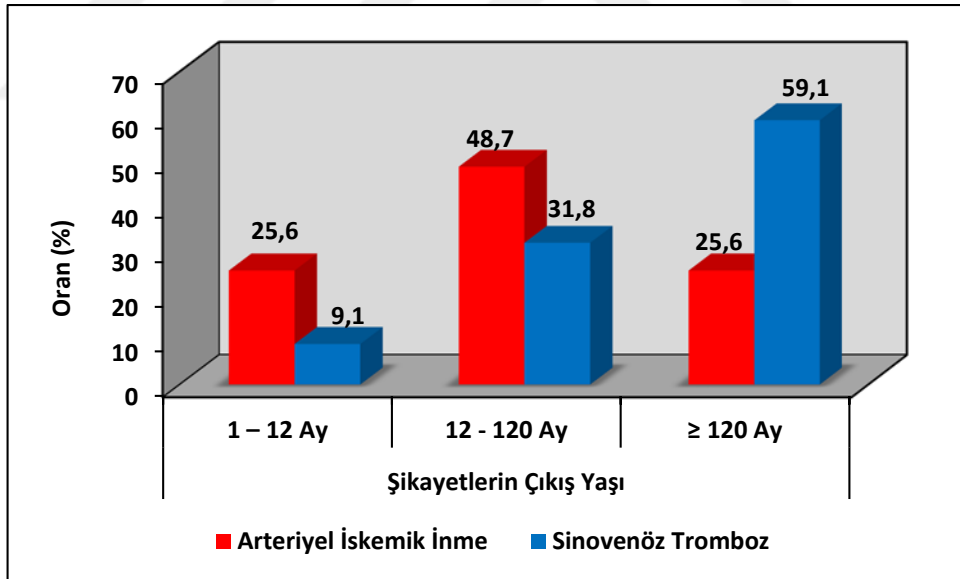
Şekil-16: İnme Alt Tiplerine Göre Yaş Dağılımı

İnme alt tipi sinovenöz tromboz olan olguların yaşları, inme alt tipi arteriyel iskemik olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,049; p<0,05).



Şekil-17: İnme Alt Tiplerine Göre Cinsiyet Dağılımı

İnme alt tiplerine göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil-18: İnme Alt Tiplerine Göre Şikayetlerin Çıkış Yaşlarının Dağılımı

İnme alt tiplerine göre şikayetlerin ortaya çıkış yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p=0,025$; $p<0,05$). İnme alt tipi sinovenöz tromboz olan 22 olgudan 13'ünün (%59,1) şikayetlerinin ortaya çıkış yaşı 120 ay ve üzeri olup, arteriyel iskemik inmede görülen 39 olgudan

10'u (%25,6) bu yaş aralığında idi. Bu bulgu sinovenöz tromboz görülen olgularda anlamlı düzeyde yüksek saptandı. ($p=0,021$; $p<0,05$).

Tablo-7: İnme Alt Tiplerine Göre İlk Başvuru Şikayetlerinin Değerlendirilmesi

İlk Başvuru Şikayeti		İnme Alt Tipi		p
		Arteriyelİskemik	SinovenözTromboz	
		İnme (n=39)	(n=22)	
		n (%)	n (%)	
Baş Ağrısı	Var	4 (10,3)	5 (22,7)	^d 0,263
	Yok	35 (89,7)	17 (77,3)	
Kusma	Var	1 (2,6)	2 (9,1)	^d 0,293
	Yok	38 (97,4)	20 (90,9)	
Baş Dönmesi	Var	2 (5,1)	2 (9,1)	^d 0,615
	Yok	37 (94,9)	20 (90,9)	
Görme Bozukluğu	Var	6 (15,4)	3 (13,6)	^d 1,000
	Yok	33 (84,6)	19 (86,4)	
Facial Paralizi	Var	1 (2,6)	2 (9,1)	^d 0,293
	Yok	38 (97,4)	20 (90,9)	
Hemipleji	Var	25 (64,1)	6 (27,3)	^b 0,013*
	Yok	14 (35,9)	16 (72,7)	
Nöbet	Var	4 (10,3)	5 (22,7)	^d 0,263
	Yok	35 (89,7)	17 (77,3)	

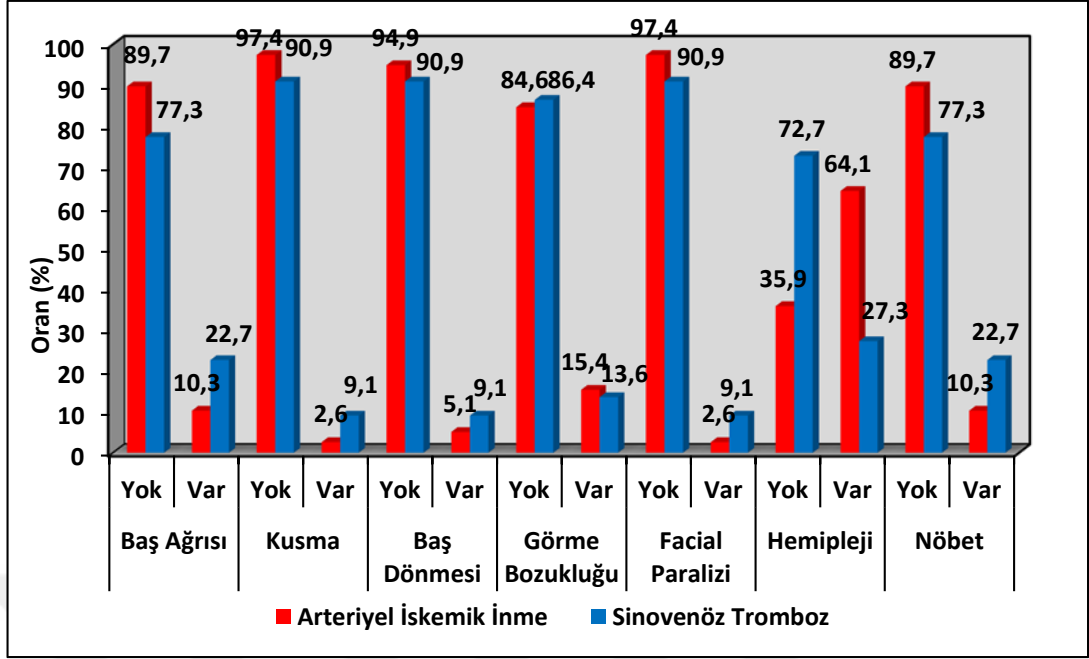
^bYatesContinuityCorrection Test

^dFisher'sExactTest

* $p<0,05$

İnme alt tiplerine göre olgularda ilk başvuru şikayeti olarak baş ağrısı, kusma, baş dönmesi, görme bozukluğu, facial paralizi ve nöbet görülme oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Arteriyel iskemik inme grubu olgularda ilk başvuru şikayetinin hemipleji olması oranı, sinovenöz tromboz grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,013$; $p<0,05$).



Şekil-19: İnme Alt Tiplerine Göre İlk Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı

Olguların bir veya birden fazla başvuru yakınmaları olup bunlara bakıldığında %14,5'inin (n=9) başvuru şikayeti baş ağrısı olarak gözlenirken, %4,8'inin (n=3) kusma, %6,5'inin (n=4) baş dönmesi, %14,5'inin (n=9) görme bozukluğu, %4,8'inin (n=3) facial paralizi, %50'sinin (n=31) hemipleji ve %16,1'inin (n=9) nöbet olduğu gözlenmiştir.

Tablo-8: Görüntüleme Yöntemi Sayısı

		n	%
Görüntüleme yöntemi	1 görüntüleme	21	33,9
	2 farklı görüntüleme	15	24,2
	3 farklı görüntüleme	20	32,3
	4 farklı görüntüleme	6	9,7
	Total	62	100,0

Tek yöntem kullanılan 21 (%33,9) olgu varken iki yöntem kullanılan 15 (%24,2) olgu; üç yöntem kullanılan 20 (%32,3) olgu ve dört yöntem kullanılan 6 (%9,7) olgu bulunmaktadır.

Tablo-9: İnme Alt Tiplerine Göre Görüntüleme Yöntemlerinin Dağılımı

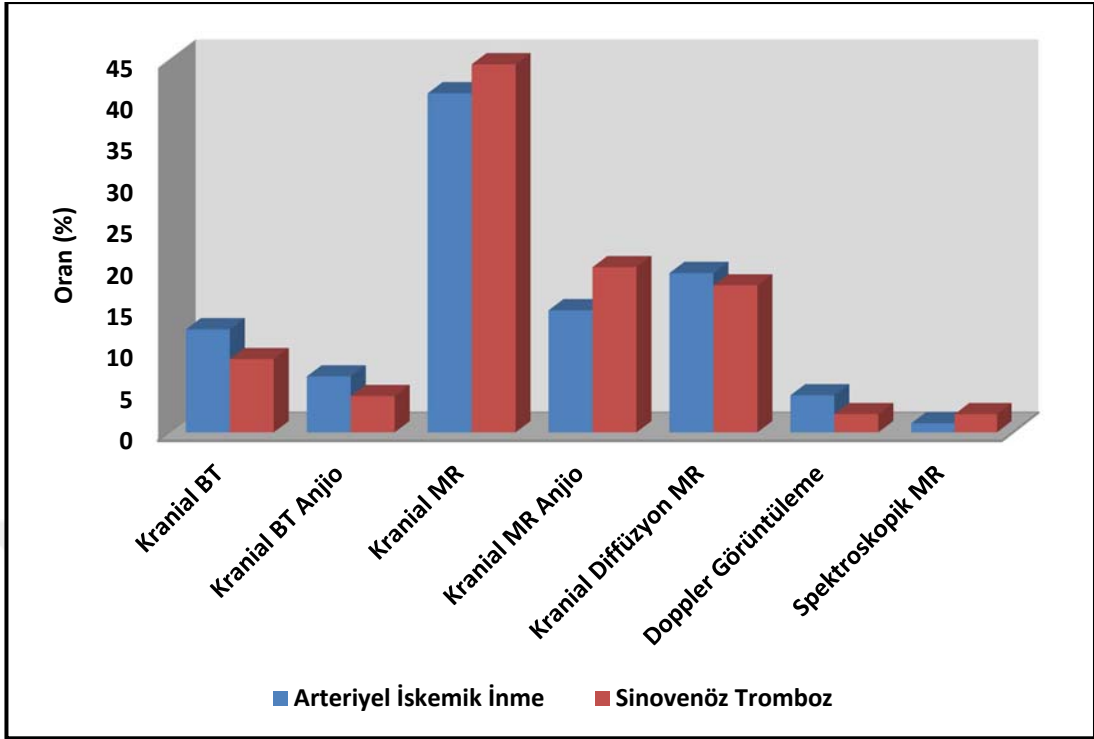
	Arteriel İskemik İnme		Sinovenöz Tromboz İnme		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
Kranial BT	11	12,5	4	8,9	15	11,1
Kranial BT Anjio	6	6,8	2	4,4	8	5,9
Kranial MR	36	40,9	20	44,4	57	42,2
Kranial MR Anjio	13	14,8	9	20,0	23	17,0
Kranial Diffüzyon MR	17	19,3	8	17,8	25	18,5
Doppler Görüntüleme	4	4,5	1	2,2	5	3,7
Spektroskopik MR	1	1,1	1	2,2	2	1,5
TOPLAM	88	100,0	45	100,0	135	100

Birden fazla görüntüleme yöntemi kullanılmıştır.

Olguların %11,1'ine (n=15) uygulanan görüntüleme yöntemi kranial BT, %5,9'una (n=8) kranial BT anjio, %42,2'sine (n=57) kranial MR; %17,0'sine (n=23) kranial MR anjio, %18,5'ine (n=25) kranial diffüzyon MR, %3,7'sinde (n=5) doppler görüntüleme ve %1,5'inde (n=2) spektroskopik MR olarak saptanmıştır.

Arteriyel İskemik İnme grubu olguların %12,5'ine (n=11) uygulanan görüntüleme yöntemi kranial BT, %6,8'ine (n=6) kranial BT anjio, %40,9'una (n=36) kranial MR; %14,8'ine (n=13) kranial MR anjio, %10,3'üne (n=17) kranial diffüzyon MR, %4,5'inde (n=4) doppler görüntüleme ve %1,1'inde (n=1) spektroskopik MR olarak saptanmıştır.

Sinovenöz Tromboz grubu olguların %8,9'unda (n=4) uygulanan görüntüleme yöntemi kranial BT, %4,4'ünde (n=2) kranial BT anjio, %44,4'ünde (n=20) kranial MR; %20'sine (n=9) kranial MR anjio, %17,8'ine (n=8) kranial diffüzyon MR, %2,2'sine (n=1) doppler görüntüleme ve %2,2'sinde (n=1) spektroskopik MR olarak saptanmıştır.



Şekil-20: İnme Tiplerine Göre Görüntüleme Yöntemlerinin Dağılımı

Tablo-10: Nöbet, Antikoagülan Kullanımı, Ek Hastalık, Aile Hikayesi Sonuçlarının Dağılımı

	n	%
Epilepsi Nöbeti	22	35,5
Antikoagülan		
Alıyor	34	54,8
Almıyor	28	45,2
Antiepileptik		
Kullanıyor	22	35,5
Kullanmıyor	41	66,1
Aile Hikayesi		
Aile Öyküsü Var	7	11,3
Aile Öyküsü Yok	25	40,3
Aile Öyküsü Sorgulanmamış	30	48,4

Olguların %35,5'inde (n=22) epilepsi nöbeti gözlenmiştir.

Olguların %54,8'inin (n=34) antikoagülan aldığı gözlenmiştir.

Olguların %32,3'ünün (n=20) antiepileptik kullandığı gözlenmiştir.

Olguların %48,4'ünün (n=30) aile öyküsü alınmamış, %11,3'ünün (n=7) aile öyküsünün olduğu ve %40,3'ünün (n=25) aile öyküsünün normal olduğu gözlenmiştir.

Tablo-11: Tüm Olgularda ve Gruplara Göre Ek Hastalıkların Dağılımı

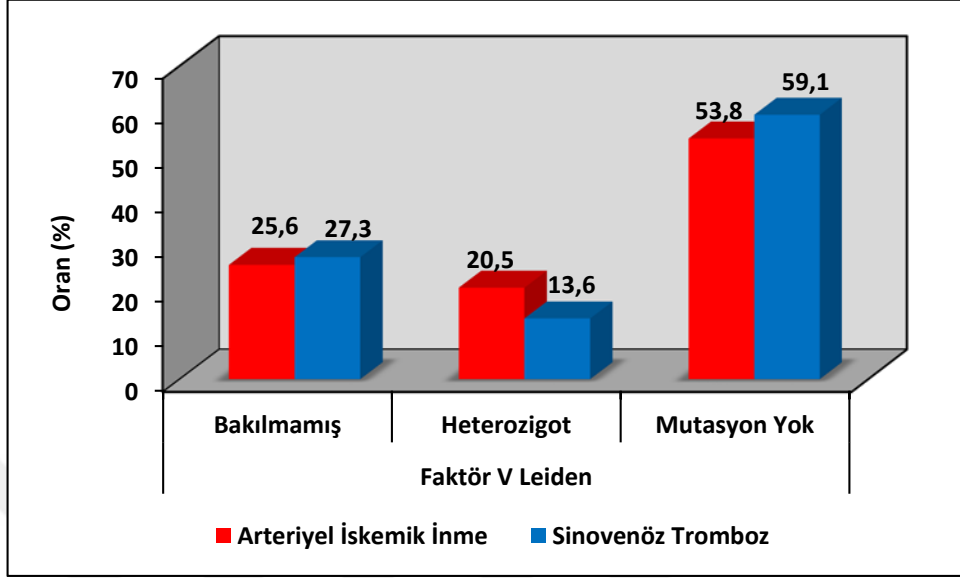
Ek Hastalık	Toplam	Arteriel	Sinovenöz	Hemorajik
	n (%)	İskemik İnme n (%)	Tromboz İnme n (%)	İnme n (%)
Ek Hastalık	39 (62,9)	22 (56,4)	16 (72,7)	1 (100,0)
Adrenal Yetmezlik	1	1	0	0
ALL	1	0	1	0
DVT Öyküsü	1	0	1	0
FMF	1	1	0	0
Hemofili	1	1	0	0
Hiper İGE Sendromu	5	2	3	0
Konjenital Kalp Hastalığı	11	8	2	1
Konjenital Kalp Hastalığı + DVT Öyküsü	1	0	1	0
Mastoidit	2	0	2	0
Menenjit	4	0	4	0
MOYA-MOYA	2	2	0	0
PreseptalSelülit + Ensefalit	1	0	1	0
Talasemi	2	1	1	0
Tiamin Eksikliği + Leigh Sendromu	1	1	0	0
Tip 1 Chiari	1	1	0	0
Travma	3	3	0	0
Trombositopeni + DVT Öyküsü	1	1	0	0

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, DVT: Derin Ven Trombozu, FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi

Olguların %62,9'unda (n=39) ek hastalık olduğu gözlenmiştir. Arteriel İskemik İnme grubu olguların %56,4'ünde (n=22) ek hastalık görülürken, Sinovenöz Tromboz İnme grubu olguların %72,7'sinde (n=16) görülmekte ve Hemorajik İnme grubu olguların %100'ünde (n=1) ek hastalık görülmektedir. Görülen ek hastalıkların tüm olgularda ve gruplardaki dağılımı Tablo 11'de görülmektedir.

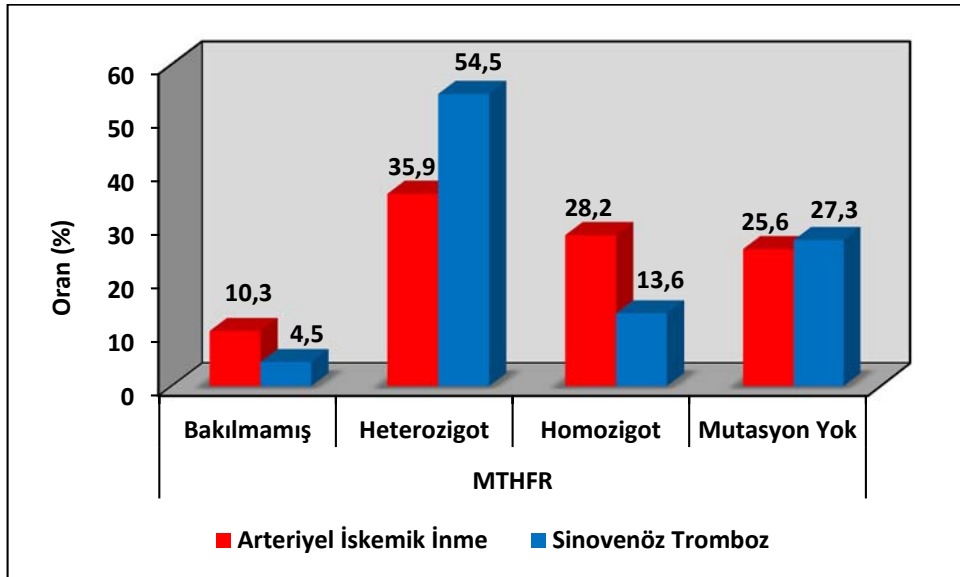
Tablo-12: İnme Alt Tiplerine Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		İnme Alt Tipi			p
		Toplam	Arteriyel İskemik İnme (n=39)	Sinovenöz Tromboz (n=22)	
			n (%)	n (%)	
Faktör V Leiden	Bakılmamış	16 (25,8)	10 (25,6)	6 (27,3)	^c 0,874
	Heterozigot	11 (17,7)	8 (20,5)	3 (13,6)	
	Mutasyon Yok	35 (56,5)	21 (53,8)	13 (59,1)	
MTHFR	Bakılmamış	5 (8,1)	4 (10,3)	1 (4,5)	^c 0,426
	Heterozigot	27 (43,5)	14 (35,9)	12 (54,5)	
	Homozigot	14 (22,6)	11 (28,2)	3 (13,6)	
	Mutasyon Yok	16 (25,8)	10 (25,6)	6 (27,3)	
Protein S eksikliği	Bakılmamış	9 (14,5)	4 (10,3)	5 (22,7)	^c 0,243
	Düşük	3 (4,8)	3 (7,7)	0 (0,0)	
	Normal	50 (80,6)	32 (82,1)	17 (77,3)	
Protein C eksikliği	Bakılmamış	9 (14,5)	4 (10,3)	5 (22,7)	^c 0,128
	Düşük	4 (6,5)	4 (10,3)	0 (0,0)	
	Normal	49 (79,0)	31 (79,5)	17 (77,3)	
PAI 1	Bakılmamış	22 (35,5)	12 (30,8)	10 (45,5)	^c 0,470
	Heterozigot	20 (32,3)	13 (33,3)	7 (31,8)	
	Homozigot	12 (19,4)	7 (17,9)	4 (18,2)	
	Mutasyon Yok	8 (12,9)	7 (17,9)	1 (4,5)	
Antitrombin III eks.	Bakılmamış	31 (50,0)	20 (51,3)	10 (45,5)	^b 0,865
	Normal	31 (50,0)	19 (48,7)	12 (54,5)	
Lipoprotein A	Bakılmamış	30 (48,4)	16 (41,0)	14 (63,6)	^c 0,037*
	Normal	27 (43,5)	21 (53,8)	5 (22,7)	
	Yüksek	5 (8,1)	2 (5,1)	3 (13,6)	
Protrombin	Bakılmamış	11 (17,7)	6 (15,4)	5 (22,7)	^d 0,504
	Normal	51 (82,3)	33 (84,6)	17 (77,3)	
Faktör 2 düşüklüğü	Bakılmamış	11 (17,7)	7 (17,9)	4 (18,2)	^c 1,000
	Heterozigot	2 (3,2)	1 (2,6)	1 (4,5)	
	Mutasyon Yok	49 (79,0)	31 (79,5)	17 (77,3)	
Homosistein	Bakılmamış	30 (48,4)	17 (43,6)	13 (59,1)	^c 0,577
	Düşük	9 (14,5)	6 (15,4)	2 (9,1)	
	Normal	21 (33,9)	15 (38,5)	6 (27,3)	
	Yüksek	2 (3,2)	1 (2,6)	1 (4,5)	
MTHFR + Homosistein	Negatif	19 (31,1)	12 (30,8)	7 (31,8)	^c 0,268
	Heterozigot + Homosistein Yüksek	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (4,5)	
	Heterozigot + Homosistein Düşük	8 (13,1)	6 (15,4)	2 (9,1)	
	Heterozigot + Homosistein Çalışılmayan	14 (23,0)	6 (15,4)	8 (36,4)	
	Homozigot	14 (23,0)	11 (28,2)	3 (13,6)	
	Çalışılmamış	5 (8,2)	4 (10,3)	1 (4,5)	



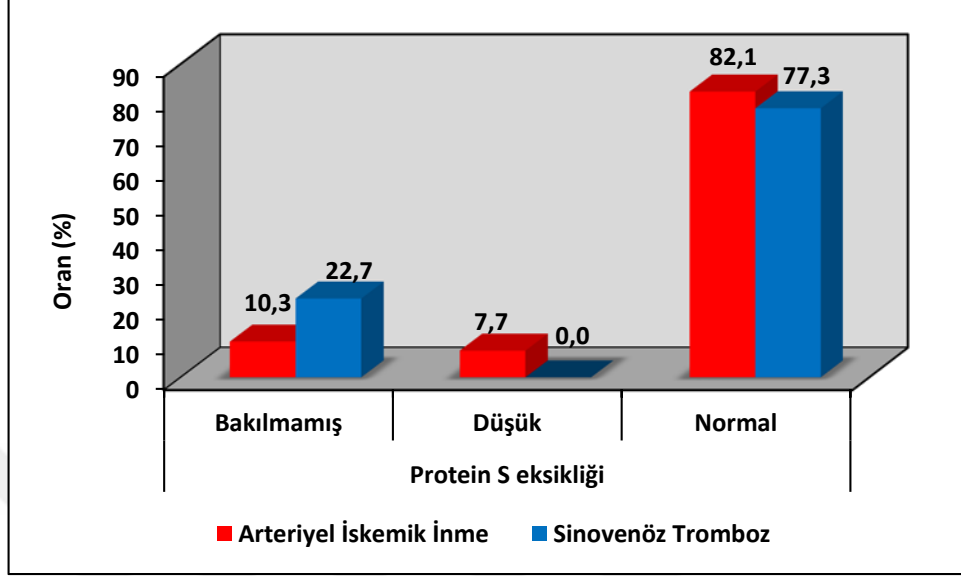
Şekil-21: İnme Alt Tiplerine Göre Faktör V Leiden Dağılımı

İnme alt tiplerine göre olgularda faktör V Leiden sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



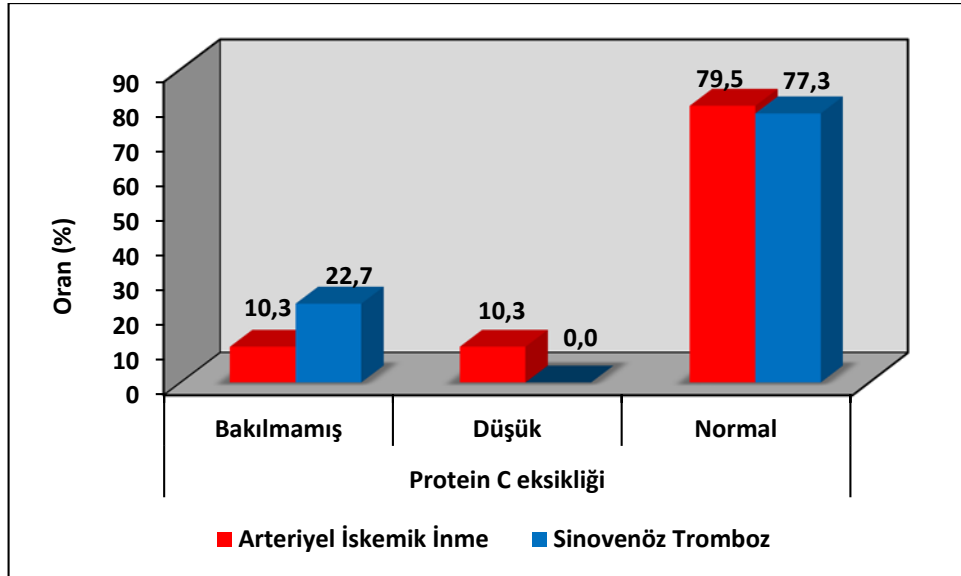
Şekil-22: İnme Alt Tiplerine Göre MTHFR Dağılımı

İnme alt tiplerine göre olgularda MTHFR sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



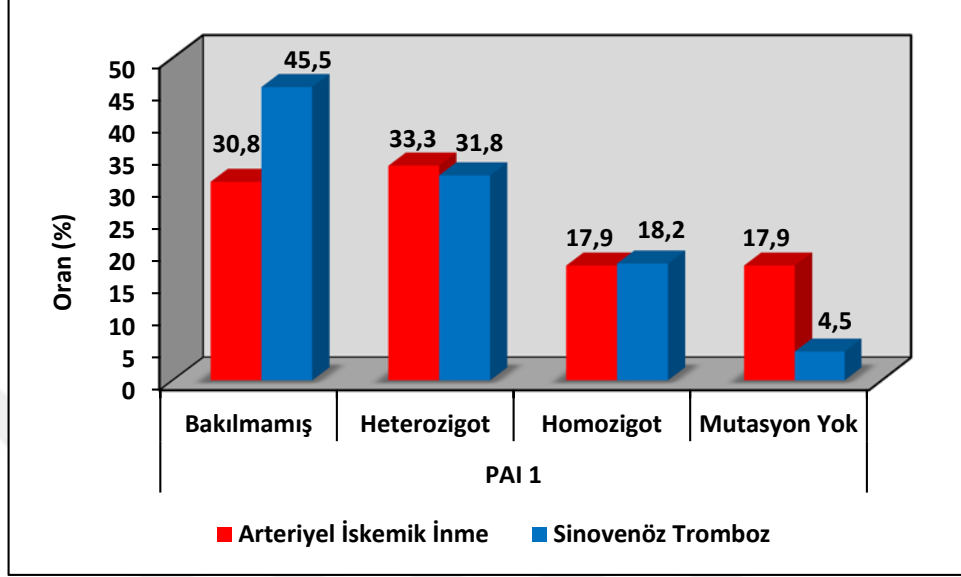
Şekil-23: İnme Alt Tiplerine Göre Protein S Eksikliği Dağılımı

İnme alt tiplerine göre olgularda protein S eksikliği sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



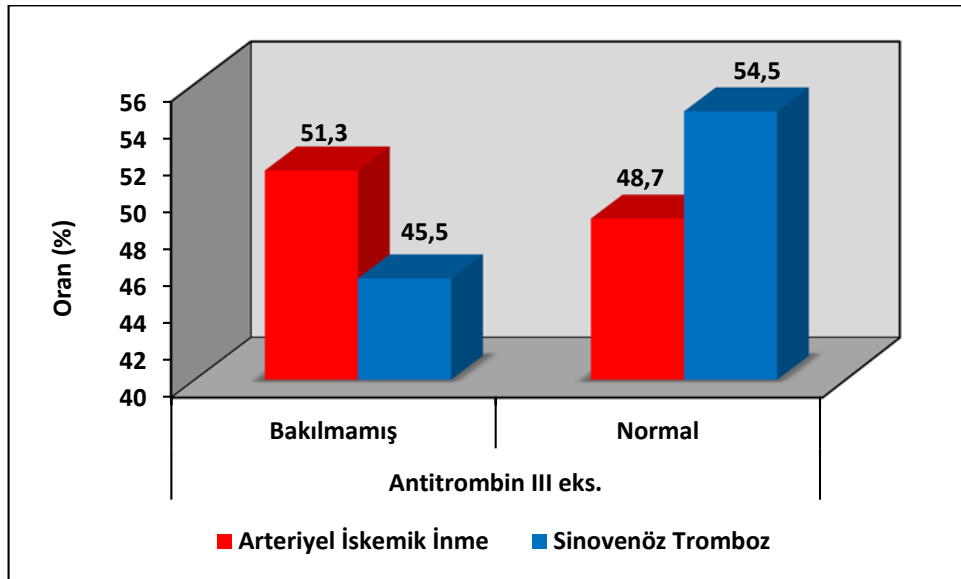
Şekil-24: İnme Alt Tiplerine Göre Protein C Eksikliği Dağılımı

İnme alt tiplerine göre olgularda protein C eksikliği sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



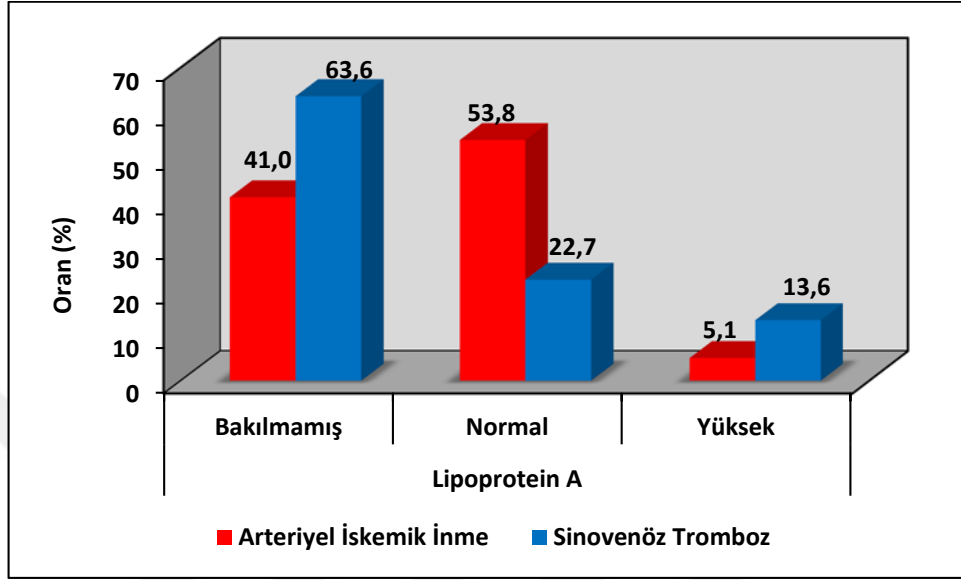
Şekil-25: İnme Alt Tiplerine Göre PAI 1 Dağılımı

İnme alt tiplerine göre olgularda PAI-1 sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



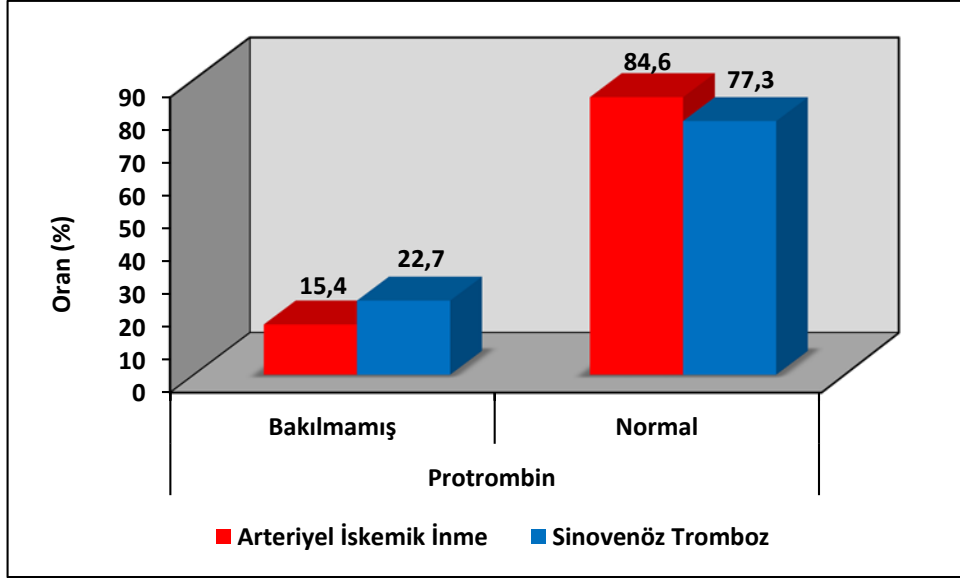
Şekil-26: İnme Alt Tiplerine Göre Antitrombin III Dağılımı

İnme alt tiplerine göre olgularda Antitrombin III eksikliği sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



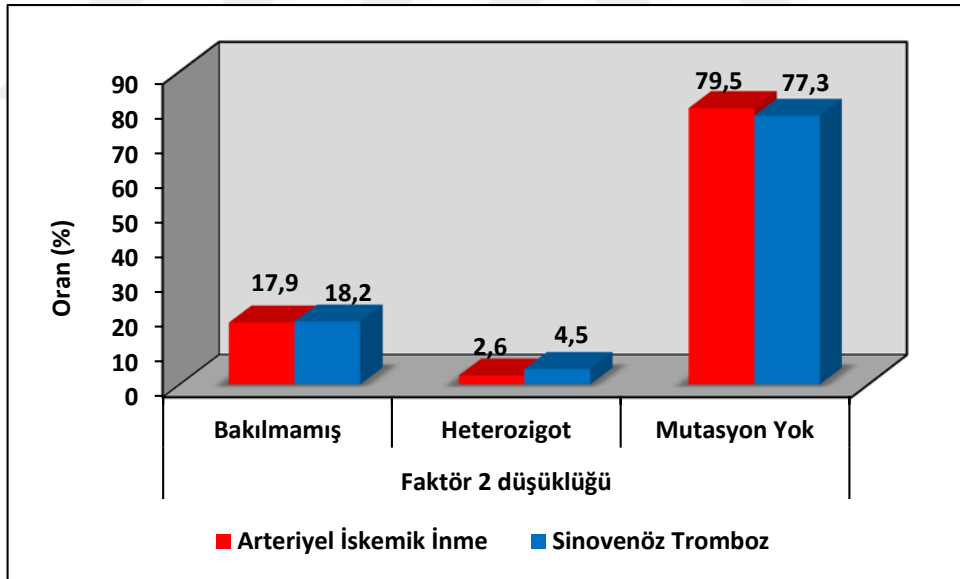
Şekil-27: İnme Alt Tiplerine Göre Lipoprotein A Dağılımı

İnme alt tiplerine göre olgularda Lipoprotein A sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,037$; $p<0,05$). Arteriyeliskemik inme grubu olgularda lipoprotein A sonucu normal olması oranı, sinovenöztromboz grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,037$; $p<0,05$).



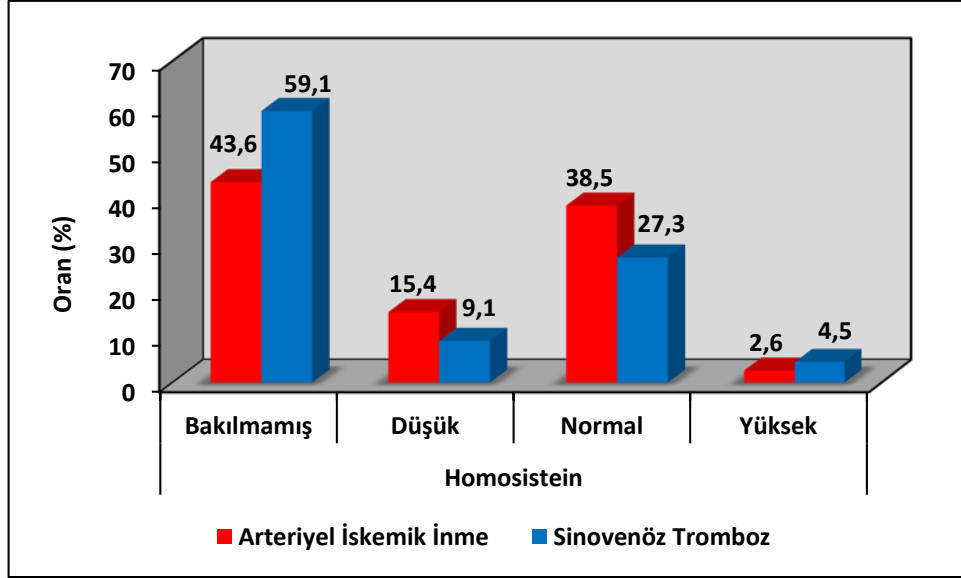
Şekil-28: İnme Alt Tiplerine Göre Protrombin Dağılımı

İnme alt tiplerine göre olgularda protrombin sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil-29: İnme Alt Tiplerine Göre Faktör 2 Dağılımı

İnme alt tiplerine göre olgularda faktör 2 düşüklüğü sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil-30: İnme Alt Tiplerine Göre Homosistein Dağılımı

İnme alt tiplerine göre olgularda Homosistein sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

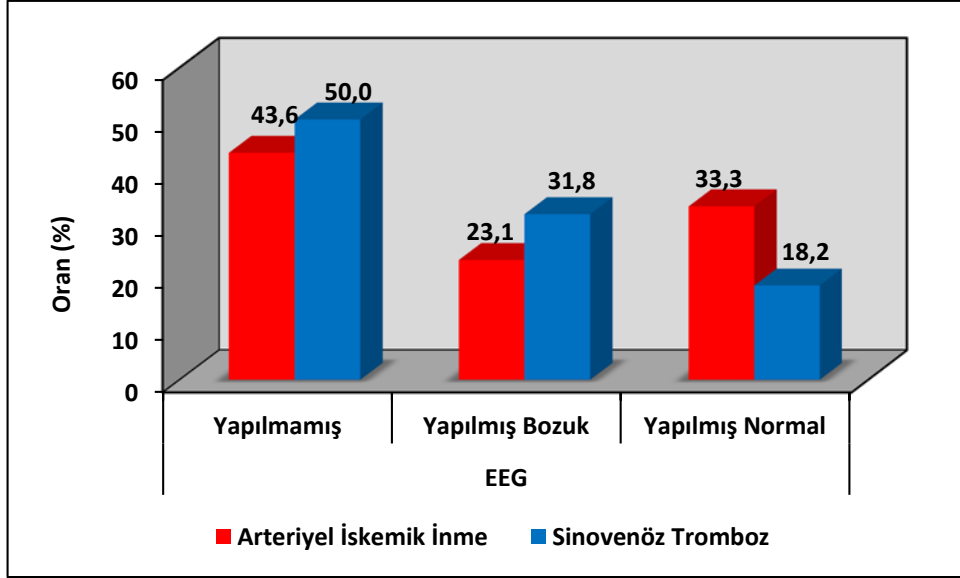
Tüm bu değerlendirmelerden İnme alt tiplerine göre olgularda sadece Lipoprotein A sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,037$; $p<0,05$).

Tablo-13: İnme Alt Tiplerine Göre EEG ve EKO Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	Toplam	İnme Alt Tipi		<i>p</i>
		Arteriyel İskemik İnme (n=39)	Sinovenöz Tromboz (n=22)	
		n (%)	n (%)	
EEG				
Yapılmış Normal	17 (27,9)	13 (33,3)	4 (18,2)	^e0,429
Yapılmış Patolojik	16 (26,2)	9 (23,1)	7 (31,8)	
Yapılmamış	28 (45,9)	17 (43,6)	11 (50,0)	
EKO				
Yapılmış Normal	6 (9,8)	3 (7,7)	3 (13,6)	^e0,214
Yapılmış Patolojik	16 (26,2)	13 (33,3)	3 (13,6)	
Yapılmamış	39 (63,9)	23 (59,0)	16 (72,7)	

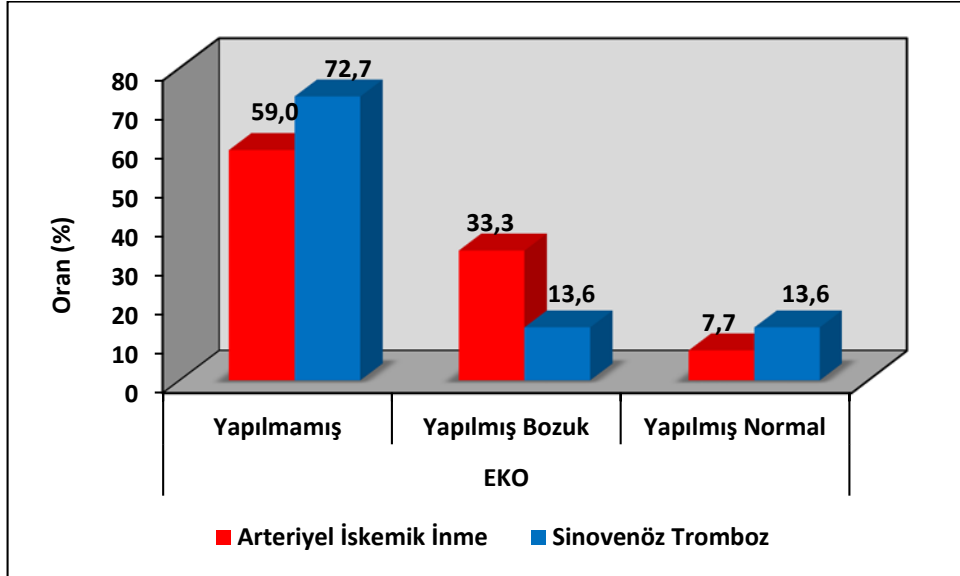
^cFisherFreemanHalton Test

^ePearsonChi-Square Test



Şekil-31: İnme Alt Tiplerine Göre EEG Dağılımı

İnme alt tiplerine göre olguların EEG sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Arteriyel iskemik inme grubu olguların %23,1'inde ($n=9$) yapılan EEG sonucunun bozuk olduğu gözlenirken, Sinovenöz tromboz inme grubu olguların %31,8'inde ($n=7$) yapılan EEG sonucunun bozuk olduğu gözlenmiştir.



Şekil-32: İnme Alt Tiplerine Göre EKO Dağılımı

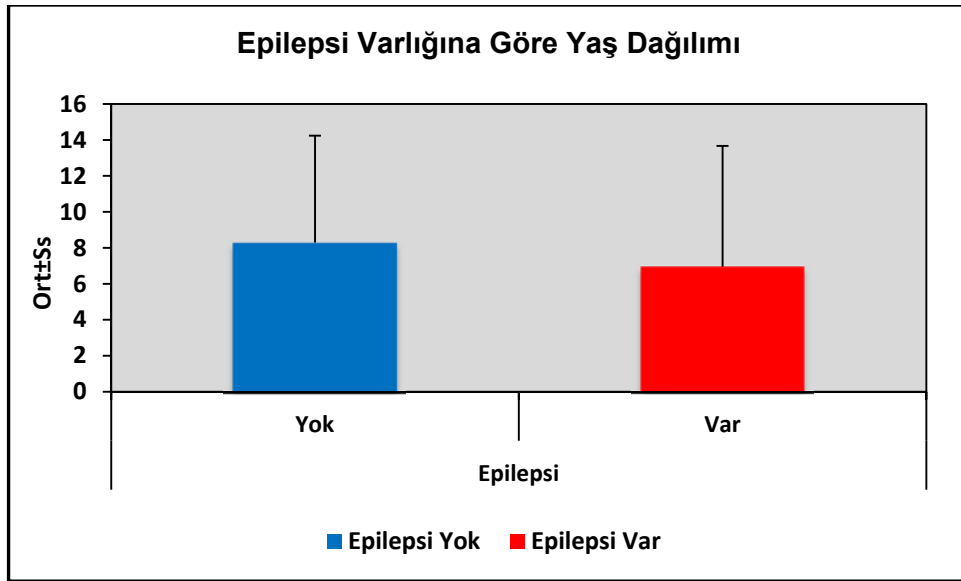
İnme alt tiplerine göre olguların EKO sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-14: Epilepsi Varlığı ve Antiepileptik Kullanımına İlişkin Değerlendirmeler

	Epilepsi		Antiepileptik Kullanımı		
	Var (n=23)	Yok (n=39)	Var (n=21)	Yok (n=41)	
Yaş (yıl)	Ort±Ss	6,95±6,72	8,29±5,95	5,92±6,51	8,75±5,92
	Min-Maks	0,17-19,17	0,08-17,08	0,08-19,17	0,08-17,33
	(Medyan)	(4,33)	(8,58)	(4,08)	(9,33)
	<i>p</i>	^a 0,462		^a 0,077	
Cinsiyet	Kız	12 (48,0)	13 (52,0)	10 (40,0)	15 (60,0)
	Erkek	11 (29,7)	26 (70,3)	11 (29,7)	26 (70,3)
	<i>p</i>	^b 0,233		^b 0,572	
İnme Alt Tipi	Arteriel	12 (30,8)	27 (69,2)	11 (28,2)	28 (71,8)
	İskemik	10 (45,5)	12 (54,5)	9 (40,9)	13 (59,1)
	Sinovenöz Tromboz	10 (45,5)	12 (54,5)	9 (40,9)	13 (59,1)
	<i>p</i>	^b 0,385		^b 0,465	

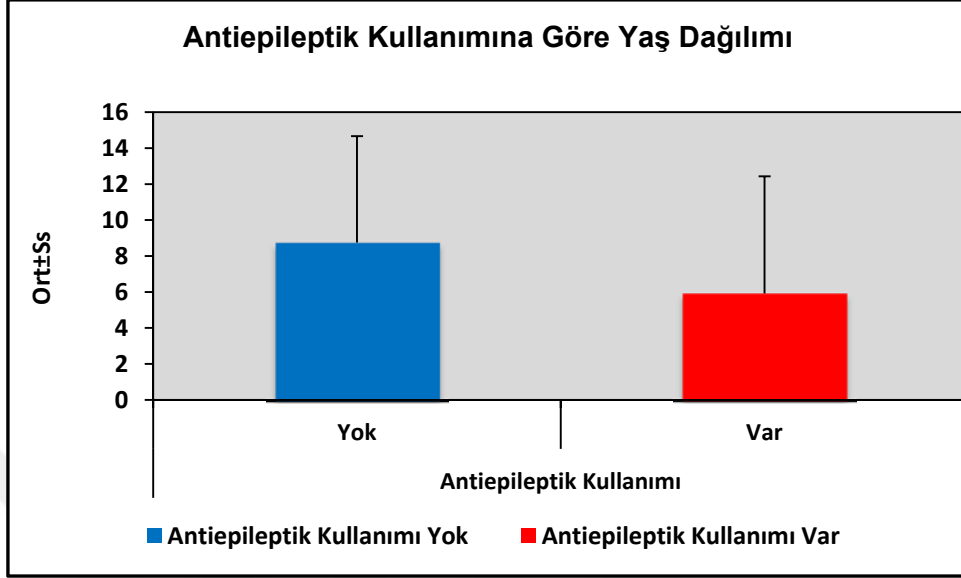
^aMannWhitney U Test

^bYatesContinuityCorrection Test



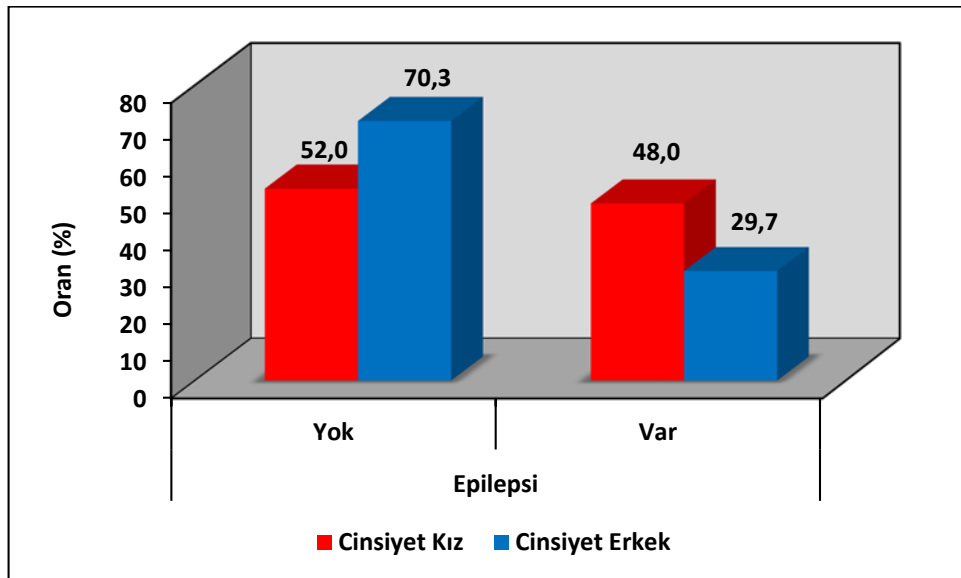
Şekil-33: Epilepsi Varlığına Göre Yaş Dağılımı

Epilepsi görölme durumuna göre olguların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



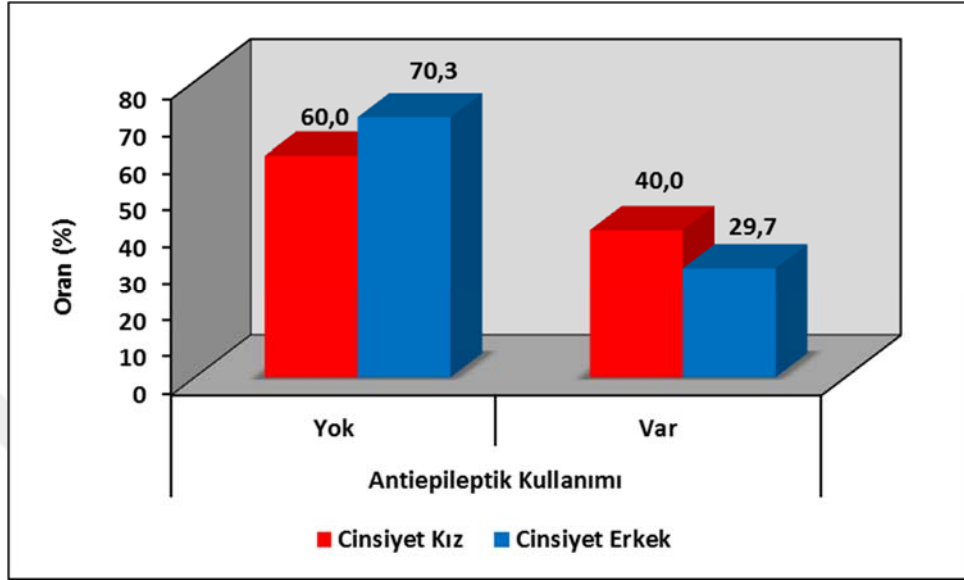
Şekil-34: Antiepileptik Kullanımına Göre Yaş Dağılımı

Antiepileptik kullanan olguların yaşları, antiepileptik kullanmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,077$; $p>0,05$)



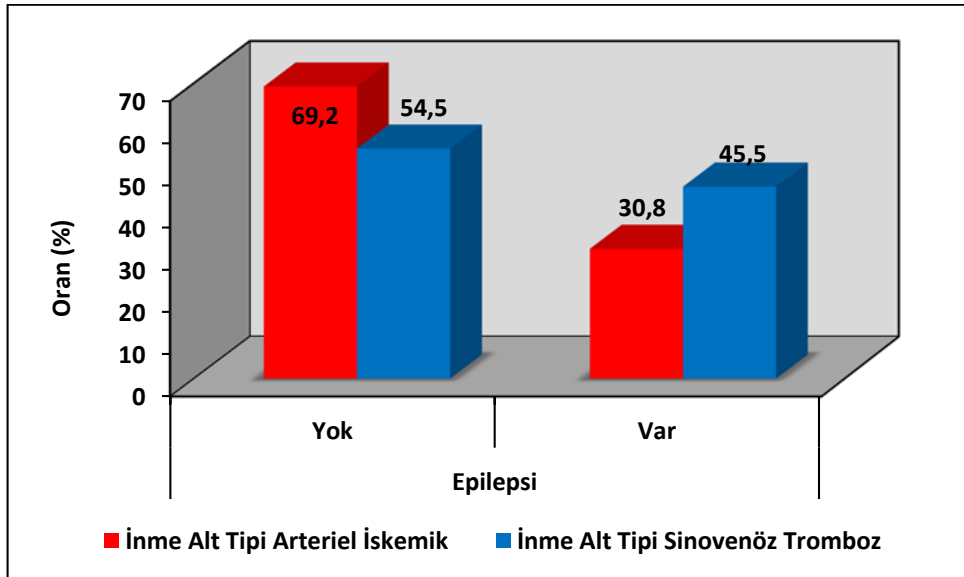
Şekil-35: Cinsiyete Göre Epilepsi Dağılımı

Cinsiyetlere göre olgularda epilepsi görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$)



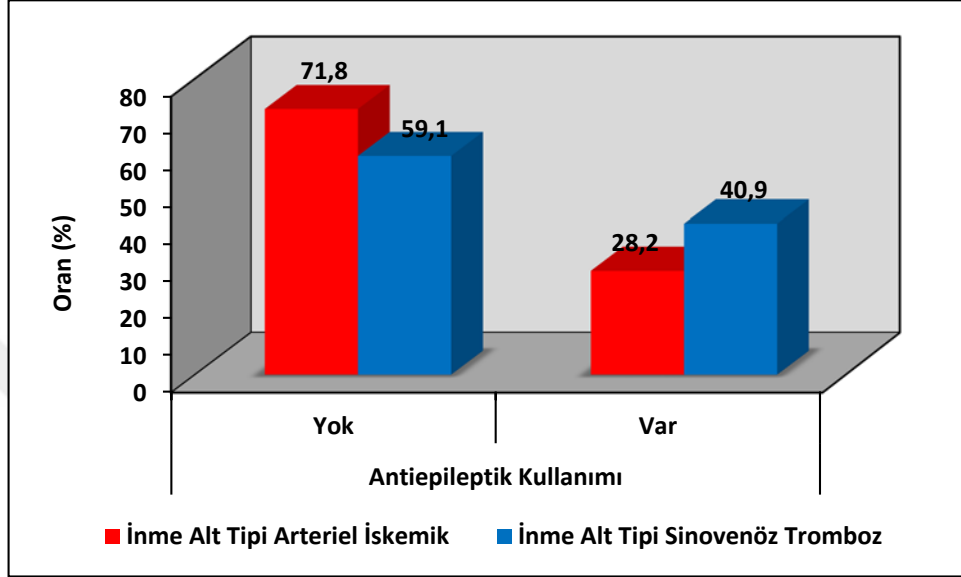
Şekil-36: Cinsiyete Göre Antiepileptik Kullanımı

Cinsiyetlere göre olgularda antiepileptik kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil-37: İnme Alt Tiplerine Göre Epilepsi Dağılımı

Arteriel iskemik inme grubu olguların %30,8'inde (n=12) epilepsi gözlenirken, Sinovenöz tromboz inme grubu olguların %45,5'inde (n=10) epilepsi gözlenmektedir. İnme alt tiplerine göre olgularda epilepsi görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil-38: İnme Alt Tiplerine Göre Antiepileptik Kullanımı

İnme alt tiplerine göre olgularda antiepileptik kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-15: MR Tutulum Tarafına Göre EEG Bozukluk Tarafı Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	Toplam	Kranial MR Tutulum Tarafı			p
		Sağ	Sol	Bilateral	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Sağ	4 (40,0)	2 (28,6)	1 (50,0)	1 (50,0)	^c1,000
EEG Sol	3 (30,0)	2 (28,6)	1 (50,0)	0 (0,0)	
Bilateral	3 (30,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	1 (50,0)	

^cFisherFreemanHalton Test

Tutulum tarafı ile EEG de bozuk tarafın dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-16: İnme Alt Tiplerine Göre Antikoagölan Kullanımına İlişkin Dağılımlar

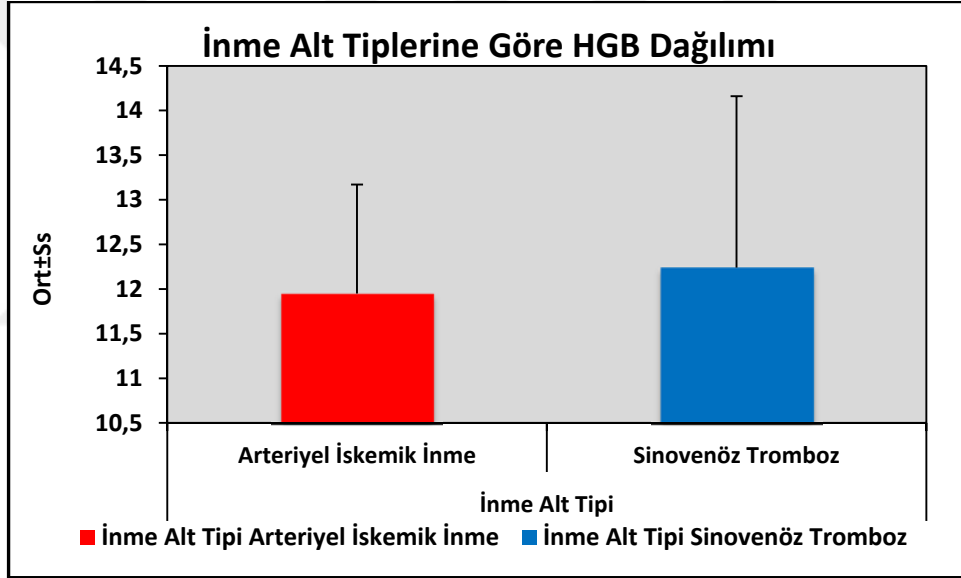
	Toplam	İnme Alt Tipi	
		Arteriyel İskemik	Sinovenöz
		İnme (n=39)	Tromboz (n=22)
	n (%)	n (%)	n (%)
Almıyor	28 (45,9)	24 (61,5)	4 (18,2)
Asetilsalisilik asit	4 (6,6)	3 (7,7)	1 (4,5)
Clexan	21 (34,4)	9 (23,1)	12 (54,5)
Coumadin	2 (3,3)	0 (0,0)	2 (9,1)
Coumadin – Clexan	2 (3,3)	1 (2,6)	1 (4,5)
Heparin	3 (4,9)	2 (5,1)	1 (4,5)
Heparin – Clexan – Coumadin	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (4,5)

Olguların %45,9'unun (n=28) antikoagölan almadığı gözlenirken, %6,6'sının (n=4) ASA, %34,4'ünün (n=21) clexan, %3,3'ünün (n=2) coumadin, %3,3'ünün (n=2) coumadin – clexan, %4,9'unun (n=3) heparin ve %1,6'sının (n=1) heparin – clexan – coumadin kullandığı gözlenmiştir. Arteriyel İskemik İnme grubu olguların %61,5'inin (n=24) antikoagölan almadığı gözlenirken, %7,7'sinin (n=3) ASA, %23,1'inin (n=9) clexan, %2,6'sının (n=1) coumadin – clexan ve %5,1'inin (n=2) heparin kullandığı gözlenmiştir. Sinovenöz Tromboz grubu olguların %18,2'sinin (n=4) antikoagölan almadığı gözlenirken, %4,5'inin (n=1) ASA, %54,5'inin (n=12) clexan, %9,1'inin (n=2) coumadin, %4,5'inin (n=1) coumadin – clexan, %4,5'inin (n=1) heparin ve %4,5'inin (n=1) heparin – clexan – coumadin kullandığı gözlenmiştir.

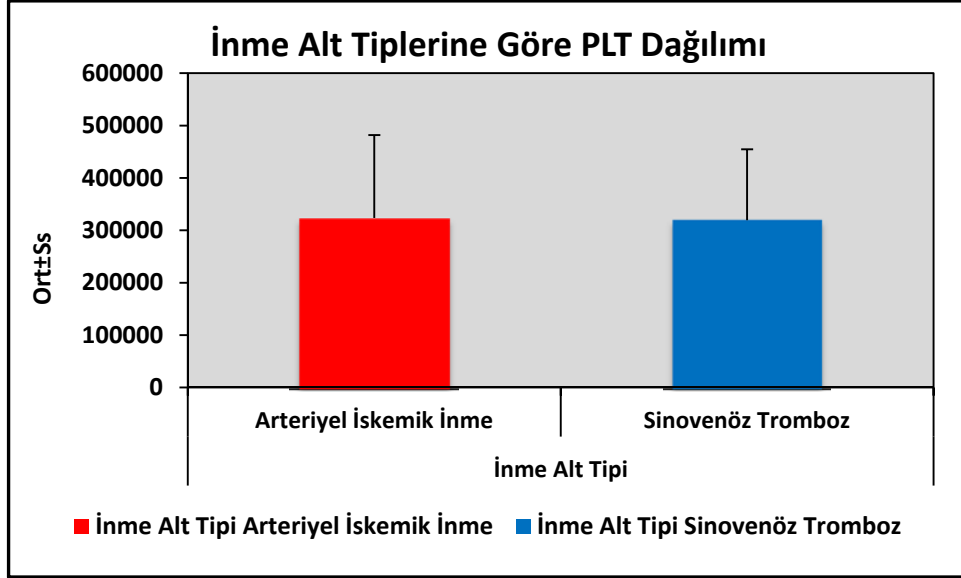
Tablo-17: İnme Alt Tiplerine Göre HG ve PLT Değerlendirmesi

		İnme Alt Tipi		<i>p</i>	
		Toplam	Arteriyel İskemik İnme (n=39)		Sinovenöz Tromboz (n=22)
HG	Ort±Ss	12,06±1,50	11,95±1,22	12,24±1,92	<i>f</i>0,523
	Min-Maks (Medyan)	7,89-15 (12,30)	8,4-14 (12,3)	7,89-15 (12,45)	
	PLT	Ort±Ss	322000±149294,68	323564,10±158318,77	
Min-Maks (Medyan)	42000-812000 (294000)	42000-812000 (287000)	91000-632000 (313000)		

*a*MannWhitney U Test *f*Student-t Test



Şekil-39: İnme Alt Tiplerine Göre HG Dağılımı



Şekil-40: İnme Alt Tiplerine Göre PLT Dağılımı

İnme alt tiplerine göre olguların HGB ve PLT değerleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çocukluk çağı inmeleri doğum sonrası 28. gün ile yetişkin dönemi arasında gelişen inmeleri kapsamaktadır. İnme, çocukluk çağına erişkinlere göre nadir görülmektedir ancak görüntüleme yöntemlerinin daha bilinçli ve sık kullanımı sayesinde tanı sıklığı artmıştır. Çocuklarda hem serebrovasküler olayların azlığı hem de risk etkenlerinin çokluğu ve farklılığı sebebi ile klinik çalışmaları yürütmek güçleşmektedir. Pek çok nörolojik durum inmeyi taklit edebilir, kesin tanı için görüntüleme şarttır.

İnme kalıcı nörolojik kayıplar ve yüksek maliyet sebebi ile önemli bir sorundur. Çocukluk çağı inmelerinin görülme sıklığı 0,6-1,2/100.000 yıl iken bu oran 1,3-13 /100.000 çocuk/yıl olarak saptanmıştır (14,15,47,159). Ohio'da yapılan bir çalışmada ise inme insidansı yılda 2,7/100.000 olarak saptanmıştır (160).

Çalışmamızda Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasındaki 6 yıllık süreçte iskemik inme ve hemorajik inme tanıları ile Çocuk Nöroloji poliniğinde ayaktan veya serviste yatırılarak tedavi edilen olgu sayısı 62 idi. Arteriyel iskemik inme tanısı konulan 39 (%62,9), sinovenöz tromboz 22 (%35,5) ve hemorajik inme ise 1 (1,6) olguydu (Tablo 5). Bizim çalışmamızda Chung ve ark. (161) tarafından Hong Kong'da yapılmış çalışmaya benzer olarak iskemik inme insidansı daha yüksek tespit edilmiştir. Olguların yaşları 1 ay ile 230 ay arasında değişmekte olup, ortalaması $93,49 \pm 74,69$ aydı (Tablo 4). Olgular 3 yaş grubuna ayrılarak incelendi; 1 ay-1 yaş arasında 12 (%19,4) olgu, 1-10 yaş arasında 26 (%41,9) olgu, >10 yaş 24 (%38,7) olgu vardı (Tablo 5, Şekil 15). İnme alt tiplerine göre değerlendirildiğinde; Aİİ tanılı olguların %25,6'si (n=10) 1 ay-1yaş grubunda, %48,7' i (n=19) 1-10 yaş grubunda , %25,6' i (n=10) >10 yaş grubunda, Hİ tanısı alan 1 olgu olup >10 yaş idi, SVT olgularının ise %9,1'i (n=2) 1 ay-1yaş grubunda, %31,8'si (n=7) 1-10 yaş grubunda, %59,1'u (n=13) >10 yaş grubunda idi (Tablo 6, Şekil 18). Çalışmamızda Chung ve ark. çalışmasına benzer şekilde Aİİ olguları 1-10 yaş grubunda sık saptanmıştır (161). İnme alt tiplerine göre şikayetlerin çıkış yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,025;

$p < 0,05$). (Tablo 6). Ancak SVT grubu olguların şikayet çıkış yaşının 120 ay ve üzeri olması oranı, Aİİ grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p = 0,021$; $p < 0,05$). Aİİ inme görülen olguların daha küçük yaş aralığında görülmesinin sebebi bu yaş aralığında travma ve enfeksiyonların daha sık olması olarak açıklanabilir. Bizim hastalarımızda travma $n = 3$ hastada, enfeksiyon $n = 7$ bulundu.

Fullerton ve ark. (17) yaptıkları on yıllık çalışmada erkek çocuklarda inme riskinin kızlardan daha yüksek olduğu belirtilmiştir (15). Bizim çalışmamızda Toplam 62 olgunun %40,3'ü ($n = 25$) kız, %59,7'si ($n = 37$) erkekti (Tablo 4, Şekil 16). Erkek/kız oranı 1,48 olarak saptandı. Çalışmamızda da yapılan diğer çalışmalarla uygun olarak erkek cinsiyet hakimiyeti mevcuttu (161). Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, olgu sayısının az olması bunun sebebi olarak değerlendirildi. Erkek cinsiyet sıklığının nedeni net olarak bilinmemektedir. Normann ve ark'nın (162) yaptığı çalışmada total testosteron seviyesi inme görülen çocuklarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Erişkinlerde anabolik/androjenik steroidlerin kötüye kullanımı ile akut arteriyel ve venöz tromboz arasındaki ilişki bulunmuştur (162,163). Androjenik steroidler ve inme arasındaki bu ilişkinin androjenlerin trombosit agregasyonu, koagülasyon proteinleri, fibrinolitik proteinler ve vasküler yapı üzerindeki etkilerine bağlı olduğu sanılmaktadır. İn vitro çalışmalarda testosteron verilen deneklerde trombositlerden salgılanan tromboksan A_2 düzeyinin arttığı ve aortik kas tabakasından salgılanan antitrombotik etki gösteren prostosiklin düzeyinin azaldığı belirtilmiştir (164, 165) Anderson ve ark'nın (166) yaptığı çalışmada ekzojen testosteronun erkeklerde kontrasepsiyon amacıyla yüksek dozlarda kullanılması ile hematokrit ve protrombin düzeylerinde artış görülürken antitrombotik moleküller olan protein C ve S düzeylerinin azaldığı belirtilmiştir. Erişkin iskemik inmeli olgularda da erkek cinsiyet anlamlı olarak sık saptanmış ancak bu durum erkekler arasında sigara kullanımının daha yaygın olmasıyla ilişkilendirilmiştir (167).

Çalışmamızda Xie ve ark.'nın güneybatı Çin'deyapmış olduğu çalışmaya (168) benzer olarak Aİİ grubundaki olguların %64,1'inde ($n = 25$)

başvuru şikayeti vücut bir yarısında veya iki taraflı güç ve hareket kaybı (hemi/tetra parazi) idi. Arteriyel iskemik inme grubu olgularda ilk başvuru şikayetinin hemiparazi olması oranı, sinovenöz tromboz grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,013$; $p<0,05$). Çalışmamızda ikinci en sık başvuru şikayeti görme bozukluğu olarak saptandı ve olguların %15,4'ünde ($n=6$) mevcuttu. Bilinç kaybı sinovenöz tromboz grubunda %22,7 ($n=5$) sıklıkta saptanmıştı. Tanı olarak seçilecek yöntemler, başvuru şikayetine göre değerlendirilmelidir. Aİİ ve SVT'da başvuru şikayetleri değişmekte olup seçilecek olan görüntüleme yöntemini belirlemektedir. (Tablo 7).

Çeşitli yayınlarda çocukluk çağında SVT'in ortaya çıkış şeklinin nöbetler, artmış kafa içi basıncı ve baş ağrısı şeklinde farklılık gösterebileceği belirtilmiştir. (169,170). Çalışmamızda baş ağrısı %22,7 ($n=5$), nöbet %22,7 ($n=5$), hemiparazi %27,3 ($n=6$) sıklıkta en sık başvuru nedenleri olarak literatürle uyumluydu. Cumurciuc R, Crassard I ve ark.ların yapmış olduğu çalışmada da belirtildiği gibi başvuru şikayeti kusma, baş dönmesi, baş ağrısı, görme bozukluğu, facial paralizi, nöbet olan şüpheli olgularda MRV istenmelidir (171). Andrew A Mallick ve ark. (172) yapmış olduğu çalışmaya benzer olarak çalışmamızda ilk başvuru şikayeti çoğunlukla hemiparazi idi. Çalışmamızda inme alt tiplerine göre olgularda ilk başvuru şikayeti olarak baş ağrısı, kusma, baş dönmesi, görme bozukluğu, facial paralizi ve nöbet görülme oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). SVT düşünülen olgularda tıkanan venöz sinüsün belli bir süre sonra rekanalize olacağı göz önünde bulundurularak erken görüntüleme uygulanmalıdır (173).

Çalışmamızda hemorajik inme tanısı alan 1 olgu mevcut olup ilk başvuru şikayeti epilepsi idi. Yapılan çalışmalarda hemorojik inme tanısı alan çocuklarda çoğunlukla baş ağrısı gözlenmiştir, hemorojik inme tanısı alan çocuklarda nöbet izlenebileceği de belirtilmiştir (174). Jones ve ark. (175) süt çocuklarında kalp yetmezliği varlığında olguların intraserebral hemoraji açısından değerlendirilmesini önermiştir. Bizim olgumuzda konjenital kalp hastalığı mevcut olup kalp yetmezliği bulgusu yoktu.

Jones ve ark'nın çalışmasında fokal nörolojik kayıp ile başvuran olguların yaklaşık yarısında altta yatan önceden bilinen bir risk faktörü belirlenmiştir (176). Bizim çalışmamızda da benzer olarak olguların %62,9'unda (n=39) ek hastalık olduğu gözlenmiştir. Aİİ grubu olguların %56,4'ünde (n=22) ek hastalık görülürken, SVT grubu olguların %72,7'sinde (n=16) görülmekte ve Hemorajik İnme grubu olguların %100'ünde (n=1) ek hastalık görülmektedir. (Tablo 11). En sık nedenler; %19,3 (n=12) sıklıkta saptanan edinilmiş veya konjenital kalp hastalığı idi. Yapılan çalışmalarda arteriyel iskemik inme hastalar için en sık nedenler konjenital veya edinilmiş kalp hastalıkları olarak bildirilmiş. Kalp hastalıkları ve anemi SVT için de risk faktörü olarak tanımlanmıştır (177). Aİİ için baş boyun enfeksiyonları, inflamatuvar barsak hastalığı gibi sistemik inflamatuvar hastalıklar, kafa travması risk faktörü olarak tanımlanırken (176,178), SVT'li olgularda özellikle dehidratasyon (171,179) risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyonlar, lökositoz ve protrombotik bozukluklar ise hem arteriyel hem de venöz inme için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (154,171, 80).

Çalışmamızda olguların %11,2'sinde (n=7) mastoidit, menenjit, preseptal selülit ve ensefalit tanısı vardı. Travma hikayesi 3 olguda mevcuttu. Ayrıca 3 hastamızda travma ve geçici iskemik atak öyküsü, bir hastamızda hemofili ve iki hastamızda da Moyamoya hastalığı mevcuttu. Kardiyak hastalığı olan çocuklarda demir eksikliği anemisi bilinmeyen bir sebep ile arteriyel iskemik inmeye yol açarken yüksek hemoglobin değerleri bu hastalarda venöz tromboemboli sebebi olabilmektedir (181).

Moyamoya hastalığı, supraklinoid internal karotis arter ve Willis poligonundaki ana dallarının genellikle bilateral, idiopatik progresif ilerleyici darlığı veya tıkanması ve bu oklüzyonun neticesinde beyinde bazalden başlayarak ince vasküler ağların (moyamoya damarları) belirginleşmesi ile karakterize kronik bir serebrovasküler olaydır. Hastalık genellikle anterior serebral dolaşımı etkiler (182). Moyamoya damarları, kollateral yollar olarak görev yapmak üzere dilate olan ve bunun neticesinde anjiyografik olarak görünür hale gelen perforan arterlerdir. Bu durum çok sayıda ince damarsal yapılar ve arteriyel bloğa karşı beyin kan akımı devamlılığını sağlamak üzere

oluşmuş alternatif damar ağlarının sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (183). Hastalık ismini anjiyografik görünümü sebebi ile almıştır. Japonca'da 'havada dağılan duman' anlamına gelen "moyamoya" deyimini bazal gangliadaki anormal kollaterallerin anjiyografik dumansı görüntüsüne verilmiştir. Hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülebilir. En çok ilk ve üçüncü dekadlarda ortaya çıkmaktadır (183). İlk olarak Japonya'da tanımlanan Moya moya hastalığı Avrupa ve Amerika'da da giderek artan sıklıkta tanı almakta ve farklı etnik kökenden çocuklarda da yine görülebilmektedir. Japonya'da çocuklarda serebrovasküler hastalıkların en sık sebebi olup kızlarda erkeklere oranla iki kat daha sık görülür (184) Japonya'da insidansı 3/100.000 olarak belirtilmiştir (185). Avrupa'da yapılmış güncel bir çalışmada Moya moya hastalığı sıklığı 0,3 hasta/merkez/yıl olarak belirtilmiş olup Japonya'dan belirtilmiş insidansın neredeyse 1/10'u kadardır (186). Çalışmamıza Aİİ grubunda 2 olgu Moya moya hastalığı tanısı almıştı. Bu olgulardan biri kız biri ise erkekti. Tanı yaşları 27 ve 52 aydı. Moya moya hastalığının tanısı için konvansiyonel anjiyografi ile kollaterallerin gösterilmesi gerekmektedir. Tedavide antikoagulan veya antitrombotik tedaviler ve kalsiyum kanal blokerleri kullanıldı. Bizim çalışmamızda Moya moya ile takip edilen iki hastamızda da hemiparazi mevcuttu ve hastalardan biri clexan tedavisi almakta iken diğer hasta antikoagulan tedavi almamaktaydı.

Akut otitis media ve menenjit yapılan çalışmalarda SVT'li hastalarda en sık sebepler olarak belirlenmiştir (187,188). Lösemili hastalarda L-asparaginase kullanımı, inflamatuvar barsak hastalığı, sistemik lupus eritematosus, tirotoksikoz, nefrotik sendrom ve dehidratasyona yol açan gastroenteritin SVT gelişiminde rol oynayabileceği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (189,190). Aynı zamanda kronik hemolitik anemi, talasemi major ve orak hücreli anemi de SVT'a yol açabilecek durumlardandır (191,192).

Çalışmamızda olgularımızdan 1'inde Leigh sendromu tanısı mevcuttu. Leigh sendromu mitokondriyal respiratuvar enzim zincirindeki kusur veya piruvat dehidrogenaz kompleksindeki yetersizlik sonucu beyin, beyin sapı ve omurilikte demiyelinizasyon, gliosis, nekroz ve kapiller proliferasyonla karakterize bir subakut nekrotizan ensefalomyelopati sonucu

ortaya çıkan bir tablodur (193,194). İlk kez Denis Leigh (193). İlk kez 1951 yılında 7 aylık bir bebeğin otopsi sonucunda subakut nekrotizan ensefalomyelopatiyi anlatmıştır. Otopside talamus, orta beyin, pons, medulla ve omuriliğin posterior bölümünde simetrik lezyonlar bulmuştur. Bazal ganglionun etkilendiğini ise ilk Richter belirtmiştir, Montpetit ve ark.'da (195,196) bu bulguyu desteklemiştir. Patofizyolojisinde, serebral mitokondriyal enerji üretimindeki nöropatolojiye bağlı bir bozukluk olabileceği düşünülmektedir. Asıl biyokimyasal bozukluk; mitokondriyal respiratuvar enzim zincirindeki kusurlar özellikle sitokrom oksidaz (cox) kompleks IV ve I'deki yetersizlik ve ii) piruvat dehidrogenaz (PDH) enzim kompleksi ile piruvat karboksilaz enzimindeki eksikliklerdir. Genetik geçiş biyokimyasal kusurların farklı olması nedeniyle farklılık gösterir. Leigh sendromu enzim aktivitesine göre prenatal dönemden erken çocukluk dönemine kadar değişik semptomlarla belirebilmektedir. Ciddi enzim eksikliklerinin görüldüğü prenatal tip letal laktik asidoz, korpus kallosum agenezisi ve beyaz cevherde kistik lezyonlar gibi konjenital beyin malformasyonlarıyla, infantil tip bazal gangliada patolojik tutulum, psikomotor gerilik, hipotonisite ve kronik laktik asidozla, çocukluk tipi ise özellikle erkeklerde mevcuttur. Görüntüleme yöntemi olarak MR'da ventriküllerde genişleme, serebral atrofi, hidransefali, korpus kallosumun kısmi veya tamamen yokluğudur. Bizim çalışmamızda erkek olgu görme bozukluğu ile başvurmuş olup, görüntüleme yöntemi olarak kranial BT anjio ve spektroskopik MR uygulanmıştır.

Çalışmamızda hemorajik inme tanısı olgumuzda trombositopeni (trombosit sayısı <100.000) saptandı (Tablo 11). Al-Jarallah ve ark.'nın (174) çalışmasında hemorajik inmeli 1 olgu olup, bu olguda trombositopeni bildirilmişti. Yeterli sayıda hastamız olmaması nedeni ile hemorojik immeler vasküler ve diğer patolojiler açısından taranamamıştır.

Hemen her yaş grubunu ilgilendiren multifaktöryel bir bozukluk olan tromboza çocuklarda nadir rastlanmakla birlikte gelişen klinik ve moleküler laboratuvar teknikleri ile birlikte pediatrik tromboembolik olayların daha fazla tanımlanması ve tromboz nedenlerinin aydınlatılması konusunda çabalar sürmektedir. Bu amaçla araştırmacılar edinsel ve kalıtsal protrombotik

anormallikler üzerine yoğunlaşmışlardır. Arteriyel iskemik inme ve sinovenöz trombozlu çocuklarda konjenital ve kazanılmış protrombotik bozukluklar belirtilmiştir (35).

Çalışmamızda faktör V leiden mutasyonu, protrombin 20210A, MTHFR, homosistein, protein C ve S düzeyleri, PAI 1, serum lipoprotein a düzeyi protrombotik etkenler olarak değerlendirildi (Tablo 12). Antitrombin III düzeyleri %50 (n=31) olguda çalışılmamış %50 (n=31) olguda ise normal olarak değerlendirilmişti. Aİİ olgularında protrombotik faktörlerin literatüre göre yüksek saptanması ülkemizde akraba evliliği sıklığının yüksek olmasına bağlanabilir. Tekrarlayan derin ven trombozu, tekrarlayan pulmoner emboli, ailede tromboz, çocukluk ergenlik veya genç erişkinlik dönemlerinde tromboz hikayesi olan olgularda protrombotik durumlar açısından şüphelenilmelidir. Protrombotik durumlar tek tek değerlendirildiğinde inme gelişimi üzerine etkileri çok fazla olmasa da bir protrombotik faktöre eşlik eden risk faktörü örneğin kardiyak patoloji mevcutsa risk artmaktadır. Bu nedenle risk faktörü olan hastalarda en azından sık görülen protrombotik faktörleri araştırılmalıdır (125).

FVL mutasyonunun trombozlu olgularda sıklığı %12-29,5 arasında değişmektedir (197). Çalışmamızda FVL mutasyonu %17,7 (n=11) oranında olup literatür ile benzerdi.

Hiperhomosisteineminin en çok sebebi MTHFR gen mutasyonlarıdır. MTHFR C677T polimorfizmi toplumda fazladır. Türkiye’de yapılan tarama çalışmaları toplumda homozigot C677T sıklığının %5, heterozigot sıklığının ise %35 kadar olduğunu belirtmiştir. Bu nedenle trombofili taramasında MTHFR gen mutasyonları ve açlık homosistein düzeylerine bakılması önemlidir. Tromboz etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda MTHFR C677T mutasyonu %34-44 arasında değişir. Güneş ve ark.(198) yaptığı çalışmada ise FVL mutasyonundan sonra ikinci sırada ve %32 oranında saptanmıştır. Heterozigot olguları Özbek ve ark. %34,1, Akar ve ark. %38,5; homozigot olguları ise Özbek ve ark. %3,3, Akar ve ark. %13,5 ve Ören ve ark. %0,6 olarak belirtmiştir (199-201). Çalışmamızda MTHFR mutasyonu homozigot olgular %22,6 (n= 14), heterozigot olgular %43,5 (n=27) oranında

saptandı. Bu literatürle uyumlu bir sonuçtu. Heterozigot olguların %1,6'sında (n=1) homosistein düzeyi yüksek saptandı.

PC eksikliğinin bilinen ırk ya da etnik köken ilişkisi yoktur. PS eksikliği ise %0,03-0,1 arasındadır (202). Çalışmamızda PC eksikliği 11/57 (%11,8) ve PS eksikliği 7/5 (%7,5) oranında literatüre göre fazla saptandı. Bu durumu akut trombotik atakta tetkikin gönderilmiş olabileceği veya sekonder PC, PS eksikliğine neden olabilecek durumlara bağlamaktayız.

PAI-1 mutasyonu (4G/5G polimorfizmi), artmış PAI düzeylerine neden olmaktadır (194). Vaka kontrol çalışmalarında İtalya'da %50,5, Doğu Asya ve Çin'de %48,2 olarak bulunmuştur (202). Çolak Ü'nün 2015 yılında yaptığı çalışmada heterozigot bireylerin oranı %42,9 saptanmış olup (203), bizim çalışmamızda ise bu oran oranı %33,3 olarak saptandı ve bu literatüre göre benzerdi. Çalışmamızda inme alt tiplerine göre olgularda PAI-1 sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Lp(a) antifibrinolitik özelliklere sahip olup yüksekliğinde çeşitli kalp damar hastalıklarına neden olan proteindir. Venöz tromboz ve inmede önemlidir (96). Venöz tromboz gelişen çocuk hastalar ile kontrol grubu arasında yapılan bir çalışmada 30 mg/dl'nin üzerindeki serum Lp (a) düzeyinin trombozlu hastalarda sağlıklı çocuklara oranla daha sık görüldüğü (%42'e %10,3) ve 30 mg/dl üzerindeki Lp (a) düzeylerinin tromboz riskini 7,2 kat arttırdığı belirtilmiştir (130). Çalışmamızda LP (a) yüksekliği %8,1 (n=5) oranında saptandı ve bu hastalarda tekrar yoktu.

Protein C eksikliği, faktör V leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, MTHFR C677T (termolabil form) tekrarlayan inme için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (176).

Olgularımız arasında oral kontraseptif kullanan hasta yoktu ancak >50 mcg östrojen içeren oral kontraseptiflerin kullanımı ile serebral tromboz riskinin ciddi anlamda arttığı akılda tutulmalı ve adolesan kız hastalar oral kontraseptif kullanımı açısından değerlendirilmelidir (204,205). Adolesan hastalarda sigara kullanımı, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi ek risk

faktörleri devreye girebileceğinden bu hastaların anamnezinde bu sorulara da yer verilmelidir.

Literatürde SVT'lu hastaların 1/3 ile 2/3'lük bir kısmında protrombotik bozukluklar belirtilmiştir (16,33,171). Genetik polimorfizmin rolü halen tartışmalı olup daha fazla araştırmaya gerek duyulmaktadır. Kenet ve ark.'nın da dahil olduğu bir grup araştırmacı protrombin 20210A polimorfizminin çocuklarda tekrarlayan sinovenöz tromboz ile ilişkili olduğunu bildirmişler ancak diğer protrombotik faktörlerin tekrarlayan SVT'da rolü hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda MTHFR C677T homozigot mutasyonu ve homosisteinürinin SVT riskini artırabileceğine dair sonuçlar bildirilmiş fakat literatürde SVT'lu olgularda hiperhomosisteinemiye yönelik yapılmış geniş çaplı çalışmalar mevcut değildir (206).

Çalışmamızda olguların %66,6'sında (n=40) nörolojik defisit saptandı (nöbet ve hemipleji). İnme alt tiplerine göre olgularda defisit görülme oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı. Yapılan çalışmalarda inme geçirdikten sonra yaşayanların %50 ile %80'inde fokal nörolojik sekel, özellikle hemiparezi görülmüştür (207). Aynı zamanda inme geçiren çocuklarda nöropsikolojik problemler, dikkat eksikliği, davranış bozuklukları ve düşük yaşam kalitesi de hastayı bekleyen sorunlar olarak bazı çalışmalarda yer almaktadır (208,209). Sistemik hastalıklar, çoklu risk faktörü varlığı, enfarkt alanının genişliği, kortikal enfarkt varlığı, tromboembolizm ve Moya Moya hastalığı varlığında kötü nörolojik sonuçlar mevcuttur (210-212). Çalışmamızda olguların %66,6'sında (n=40) nörolojik defisit saptandı (nöbet ve hemipleji). İnme alt tiplerine göre olgularda defisit görülme oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı.

İnme sonrası ortaya çıkabilecek problemlerden biri epilepsidir. Çocuklarda inme sonrası epilepsi gelişimi erişkinlere göre daha sık olup özellikle başvuru anında konvülsiyon kaydedilen hastalarda epilepsi gelişme riski fazladır (213). Çalışmamızda olguların %16,1'inde (n=10) başvuruda konvülsiyon kaydedildi (Tablo 7). Fox ve ark.'nın (213) 2013 yılında yayınladığı çalışmada başvuru anında olguların %28'sinde konvülsiyon

kaydedilmiş, konvülziyon ile başvuran olguların ortalama yaşı konvülziyonu olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda epilepsi varlığına göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 33). Bunun sebebi çalışmaya alınan olgu sayısının yetersiz olması olarak değerlendirildi.

Yapılan farklı çalışmalarda inme sonrasında epileptik nöbet görülme oranı %0,4-42,8 olarak belirtilmiştir (214-217). Erken nöbet görülme oranı ise, %1.8-6 olarak belirlenmiştir (216,218). Biz çalışmamızda nöbet oranını %37,1 olarak saptadık. Aİİ grubu olguların %30,8'inde ($n=12$) epilepsi gözlenirken, SVT grubu olguların %45,5'inde ($n=10$) epilepsi gözlenmektedir. İnme alt tiplerine göre olgularda epilepsi görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kotila ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ilk bir ay içinde izlenen nöbetlerin %60'ının inme ile aynı anda olduğunu belirtmişlerdir (219) Giroud ve arkadaşları bu oranı %89 olarak belirlemiştir (220). Gupta ve arkadaşları da nöbetlerin %33 kadarının ilk iki hafta içinde görüldüğünü ve bunların da %90'ının inme sonrası ilk gün içinde meydana geldiğini belirtmiştir (221) Kopenhag strok çalışmasında, 1197 hasta prospektif olarak değerlendirilmiş, hastaların %4,2 'sinin ilk 14 gün içinde, bunların da %66'sının ilk 24 saat içinde epileptik nöbetler geçirdiği bulunmuştur (222) Vespa ve arkadaşları da ilk 72 saat içinde intraserebral hemorajik hastaların 28'inde, iskemik inmelilerin ise %6'sında nöbet belirlemiştir (223) Olsen ise inme sonrası erken nöbet oranını %5 olarak saptamış ve en sık ilk 24 saat içinde nöbet gözleendiğini vurgulamıştır (216). Çalışmamızdaki oranlar da literatürle uyumlu olup, nöbetler 62 hastamızın 23 'ünde (%37,1) ilk 48 saat içerisinde görülmüştür.

Bazı çalışmalarda erken başlayan nöbetlerin inmenin seyrine herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (224). Genel kanı erken nöbetlerin pek iyi huylu olmadıkları, nöbet tekrarına neden olabildikleri gibi mortaliteyi de arttırdıkları şeklindedir (224,225). Genel olarak, erken nöbetlerin uyarılabilir nöbetler olduğunu bildiğimiz için kronik antiepileptik ilaç başlanması önerilmemektedir.

Çalışmamızda 22 hastada epilepsi nöbeti gözlenmiş olup bunların 21'ine antiepileptic tedavi verilmişti. 2 hastada görülen nöbet semptomatik olarak kabul edilmişti. (Hipomagnezemi ve hipokalsemi hastalarda mevcut olan elektrolit bozuklukları idi).

Cheung ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada erkek cinsiyetin inme sonrası nöbet gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (226). Biz çalışmamızda cisiyetlere göre olgularda epilepsi görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ($p>0,05$).

Kortikal lezyonların varlığında (216,220,224,227-229) özellikle de temporoparyetal korteks etkileniminde (230) hemorajik inmelerde (216,222,228) anterior dolaşım enfarktlarında (217) epileptik nöbetlerin daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca, inmenin şiddeti ve inme olduğu anda bilincin etkilenmesinin, ajite konfüzyonel tablo gözlenmesinin de inme sonrası nöbet gelişimi için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (225,230). İnme sonrası nöbeti olan olgularda kortikal tutulum oranı %87'ye ulaşmaktadır. Korteksi etkileyen lezyonlarda ise, %17 oranında nöbet ortaya meydana gelmektedir (231). Kortikal tutulum, hem iskemik hem de hemorajik inmelerde nöbet gelişimi için önemli bir sebeptir. Bununla birlikte subkortikal lezyonu olan hastalarda da nöbet ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Bu lezyonların muhtemelen direkt sorumlu lezyon olmayıp, görüntülenemeyen daha yaygın fonksiyonel bozukluk sonucu nöbet gözleniyor olabileceği sanılmaktadır (222,227,232) Faugght ve arkadaşlar nöbetin en sık lobar hematomlarda görüldüğünü, ardından bazal gangliyon bölgesindeki hemotomların geldiğini, talamik hematomlarda hiç nöbet gözlenmediğini belirtmişlerdir (232) Chug-Yung ve Mai-Shin'in yaptıkları bir çalışmada da yine lobar hematomlarda nöbet görülme sıklığının belirgin olarak fazla olduğu, fakat bununla beraber talamik ve serebellar hematom sonrasında da nöbet izlendiği belirtilmiştir (233). Putaminal ve talamik hematomlarda epileptik nöbet sıklığının %14-22 olarak bulunduğunu ve putaminal ve talamik hemorajilerde lezyon kaudat nukleusa uzanıyorsa, nöbet sıklığının arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Kopenhag

çalışmasında intrakraniyal hemorajili hastaların %8'inde, iskemik inmelerin %3'ünde epileptik nöbet geliştiğini belirlemiştir. Ancak, araştırmacılar bu farkı, intrakraniyal hemorajili gruptaki hastaların inme ciddiyetinin daha fazla olmasıyla ilişkili bulmuşlardır (222). Bizim çalışmamızda 1 olguda putamende inme gözlenmiş olup , ilk başvuru şikayeti hemipleji idi ve hastada nöbet gelişmemiştir. Antiepileptik kullanım öyküsü ve EEG bozukluğu mevcut değildir. Aynı zamanda çalışmamızda arteriyel iskemik inme grubu olguların %23,1'inde (n=9) yapılan EEG sonucunun bozuk olduğu gözlenirken, Sinovenöz Tromboz inme grubu olguların %31,8'inde (n=7) yapılan EEG sonucunun bozuk olduğu gözlenmiştir.

Kavernöz sinüs trombozu enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz bir durumun sonucu olarak meydana gelebilir. Kavernöz sinüsün septik trombozuna neden olabilecek diğer enfeksiyon odakları paranazal sinüsler (özellikle sfenoid ve daha az sıklıkla ethmoid), dental enfeksiyonlar, otitis media (234) ve daha nadir olarak orbital sellülitir (235). Bizim çalışmamızda %3,2 (n=2) hastada kavernöz sinüs trombozu mevcuttu. Bu olgulardan biri kız biri erkek olup, kız olgu görme bozukluğu ile gelmişti ve altta yatan hastalığı mastoidit idi, erkek olgu ise baş ağrısı yakınması ile başvurmuş olup altta yatan hastalığı preseptal selülit idi. Hastaların her ikisine de antikoagülan tedavi olarak clexan tedavisi uygulanmıştır.

Klinik pratikte nöbet geçirmemiş inme hastalarına risk belirleme amacı ile EEG incelemesi yapılması yaygın bir uygulama şekli değildir. Klinik nöbet sonrası epileptik odağın yeri, nöbet tipinin belirlenmesi, uygun ilaç seçimi ve nöbet aktivitesi prognoz tayini açısından EEG çekilmektedir. İnme sonrası nöbet görülen olgularda, tek nöbet bile olsa, mutlaka antiepileptik tedavi başlanmakta ve genellikle tedaviye iyi yanıt alınmaktadır (221). Bu hastaların EEG takibinde, fokal yavaş dalga (teta-delta), fokal epileptik dalga (diken-keskin) olabileceği gibi, EEG'de normal bulguların da olduğu daha önce birçok çalışmada belirtilmiştir (236). Sonuç olarak, beyin damar hastalıklarında inme sonrası sekel değişikliklerle birlikte sıklıkla lezyonun lokalizasyonuna bağlı olarak EEG'de çoğunlukla yavaş dalga aktivitesi, bazen de epileptiform aktiviteler birlikte görülür. Elektroensefalografi inmede sınırlı

bir role sahip olmakla birlikte hastanın kliniği ve nörogörüntüleme yöntemlerine destekleyici olması nedeniyle yardımcı tanı yöntemi olarak kıymetlidir. Bizim çalışmamızda kanama tarafı ile EEG de bozukluk saptanan tarafın dağılımları arasında istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır ($p>0,05$).

Akut inme çocuklarda nadir olduğu için değerlendirme ve tedavide genelde erişkin literatürü göz önüne alınmaktadır. Çocuklarda değerlendirme ve tedavi prensiplerini belirleyen çok merkezli klinik çalışmalar henüz mevcut değildir. Antitrombotik ve antikoagülan tedaviler ile ilgili deneyimlerin artması, bunların çocuklarda da güvenle kullanılabileceğini kanıtlamıştır. Trombolitik ajanlar erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da güvenli bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak zamanlama ve dozaj ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Aspirin veya diğer antitrombosit ajanlar ile ilgili kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte, aspirin serebral iskemik hastalıklarda sıklıkla uygulanmaktadır. Aspirinin antitrombosit etki gösteren günlük dozu (3-5 mg/kg) arteriyel iskemik inmeli çocuklarda rekürren inmelerin önlenmesinde etkili olmaktadır.

Heparin tedavisi genelde arteriyel diseksiyon, dural sinüs trombozu, koagülasyon bozuklukları, rekürren trombozlar ve yüksek emboli riskinin olduğu durumlarda uygulanır. Uygulanan heparin teavisinin en önemli etkisi kanama olup biz hastalarımızda heparin tedavisine bağlı kanama gözlemedik.

İnmeli çocuklarda trombolitik ajanların kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Toronto's Hospital for Sick Children'da 29 çocuğa 0,5 mg/kg doku plazminojen aktivatörü (tPA) uygulanmış, %79'unda pıhtının eridiği, ancak 1/4'ünde transfüzyon gerektirecek kadar kanama geliştiği belirtilmiştir (141,142). Diğer çalışmalar da benzer şekildedir. Çocuklarda intravenöz tPA kullanımı, yan etkilerinin fazla olması nedeniyle tercih edilmemektedir.

Çalışmamızda Olguların %45,9'unun ($n=28$) antikoagülan almadığı gözlenirdi. Arteriyel İskemik İnme grubu olguların %61,5'inin ($n=24$) antikoagülan almadığı gözlenirken, %7,7'sinin ($n=3$) ASA, %23,1'inin ($n=9$)

clexan, %2,6'sının (n=1) coumadin – clexan ve %5,1'inin (n=2) heparin kullandığı gözlenmiştir. Sinovenöz Tromboz grubu olguların %18,2'sinin (n=4) antikoagölan almadığı gözlenirken, %4,5'inin (n=1) ASA, %54,5'inin (n=12) clexan, %9,1'inin (n=2) coumadin, %4,5'inin (n=1) coumadin – clexan, %4,5'inin (n=1) heparin ve %4,5'inin (n=1) heparin – clexan – coumadin kullandığı gözlenmiştir.



KAYNAKLAR

1. Andrew M, Monagle PT, Brooker L. Ed. Tromboembolic complications during infancy and childhood. Hamilton, B.C. Decker Inc., 2000, 201-229.
2. Schonberg BS, Mellinger JF, Schonberg DG. Cerebrovascular disease in infants and children: a study of incidence, clinical features and survival. *Neurology* 1978;28(8):763-8.
3. Ball WS. Cerebrovascular occlusive disease in childhood. *Neuroimaging Clin N Am* 1994; 4: 393-421.
4. Koelfen W, Wentz U, Freund M, Schultze C. Magnetic resonance angiography in 140 neuropediatric patients. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 31-8.
5. Butler IJ. Cerebrovascular disorders of childhood. *J Child Neurol* 1993; 8: 197-200.
6. Broderick J, Talbot T, Prenger E, Leach A, Brott T. Stroke in children within a major metropolitan area: the surprising importance of intracerebral hemorrhage. *J Child Neurol* 1993; 8: 250-5.
7. Brobeck BR, Grant PE. Pediatric stroke: the child is not merely a small adult. *Neuroimaging Clin N Am*.2005;15(3):589-607.
8. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, et al. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-146.
9. Ganesan V, Hogan A, Shack N, Gordon A, Isaacs E, Kirkham FJ. Outcome after ischaemic stroke in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:455–61
10. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol*. 2004;3:150–8
11. Lynch JK. Cerebrovascular disorders in children. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4(2):129-38.
12. Brankovic-Sreckovic V, Milic-Rasic V, Jovic N, Milic N, Todorovic S. The recurrence of ischemic stroke in childhood. *Med Princ Pract* 2004;13(3):153-8.
13. Broderick J, Talbot GT, Prenger E, et al. Stroke in children within a major metropolitan area: The surprising importance of hemorrhage. *J Child Neurol* 1993; 8: 250-5.
14. Earley CJ, Kittner SJ, Feeser BR, et al. Stroke in children and sickle-cell disease: Baltimore–Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 1998;51:169–76.
15. Giroud M, Lemesle M, Gouyon JB, Nivelon JL, Milan C, Dumas R. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1343–8.

16. Satoh S, Shirane R, Yoshimoto T. Clinical survey of ischemic cerebrovascular disease in children in a district of Japan Stroke 1991;22:586-9.
17. Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, Johnston SC. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. Neurology 2003;61:189-94.
18. DeVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. N Engl J Med 2001;345:417-23.
19. Sarıbaş O, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Akut İskemik İnmelelerde Tedavi Yaklaşımları. In: Balkan S (edt). Serebrovasküler Hastalıklar Güneş Kitapevi, Antalya, 2005: 289-311.
20. Başarıcı İ, Süleymanlar G. Serebral Kan Akımı ve Serebral Metabolizma. Balkan S (Editör). Serebrovasküler Hastalıklar'da. Ankara: Güneş Kitabevi; 2009:17-28.
21. Öge E. Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004; s199-204. , 16. Başarıcı İ, Süleymanlar G. Serebral Kan Akımı ve Serebral Metabolizma. Balkan S (Editör). Serebrovasküler Hastalıklar'da. Ankara: Güneş Kitabevi; 2009:17-28.
22. Öge E. Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004; s199-204.
23. Gingsberg, MD and Pulsinelli, WA. The ischemic penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke Ann Neurol. October 1994, 36;4: 553-4.
24. Kerr LM, Anderson DM, Thompson JA, et al. Ischemic stroke in the young: Evaluation and age comparison of patients six months to thirty-nine years. J Child Neurol 1993; 8: 266-70.
25. Schoenberg BS, Mellinger JF, Schoenberg DG, et al. Moyamoya disease presenting as seizure disorder. Arch Neurol 1977; 34: 511-2.
26. Deda G. Çocukluk çağında inme. T Klin J Ped Sp Iss 2003;1:173-82.
27. Silman AJ. Studies of disease occurrence. In: Epidemiological studies: a practical guide. Cambridge: Cambridge University Press; 1995. p. 29-33
28. DeVeber G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. Curr Opin Neurol 2002 15: 133-8.
29. Kirkham FJ, Prengler M, Hewes DK, Ganesan V. Risk factors for arterial ischemic stroke in children. J Child Neurol 2000; 15: 299-307.
30. Grotta J. Cerebrovascular disease in young patients. Thromb Haemostasis. 1997; 78:13-23.
31. Glueck CJ, Daniels SR, Bates S, et al. Pediatric victims of unexplained stroke and their families: familial lipid and lipoprotein abnormalities. Pediatrics 1982; 69:308-16.
32. Keidan I, Shahar E, Barzilay Z, et al. Predictors of outcome of stroke in infants and children based on clinical data and radiologic correlates. Acta Paediatrica 1994; 83:762-5.
33. Lanska MJ, Lanska DJ, Horwitz SJ, Aram DM. Presentation, clinical course, and outcome of childhood stroke. Pediatr Neurol 1991; 7: 333-41.
34. Ercan T, Uysal S. Çocukluk Çağında İnme. Türk Pediatri Arşivi 2007; 42: 6-12.

35. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, et al. Prothrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Arch Neurol*. 1999; 56:967–71.
36. Jordan LC. Stroke in childhood. *The Neurologist* 2006 March;12(2):94-102.
37. DeVeber GA, Monagle P, Chan A, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998; 55: 1539-43.
38. Golomb MR, MacGregor DL, Domi T, et al. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol* 2001; 50: 163-8.
39. Roach, E. S., Golomb M.R., Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008; 39, 2644-91.
40. Deschiens MA, Conard J, Horellou MH, et al. Coagulation studies, factor V Leiden, and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1996; 27: 1724-30.
41. Zuber M, Toulon P, Marnet L, Mas JL. Factor V Leiden mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1996; 27: 1721-3.
42. Sacco, R.L., Benjamin, E.J., Broderick, et al. Risk factor panel, American Heart Association Prevention Conference IV. *Stroke*, 1997; 28, 1507-17.
43. Von Scheven E, Athreya BH, Rose CD, Goldsmith DP, Morton L. Clinical characteristics of antiphospholipid antibody syndrome in children. *J Pediatr* 1996; 129: 339-45.
44. Campos FGP, Valiengo L, Santos PPML, Matushita H, Plese JPP. Intracranial arterial aneurysms in childhood. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64(3-A): 676-80.
45. Dağçınar A. Vasküler hastalıklar, Galen Veni Malformasyonu, Moyamoya. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi* 2007; 3(1): 94-99.
46. Huang J, Matthew J. Mc Girt, et al. Intracranial aneurysms in the pediatric population: case series and literature review. *Surgical Neurology* 2005; 63: 424–33.
47. Askalan R, Laughlin S, Mayank S, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke* 2001; 32: 1257-62.
48. Ameri A, Bousser M. Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin* 1992; 10:87-111.
49. Lanthier S, Carmant L, David M, Larbrisseau A, de Veber G. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000; 54: 371-8.
50. Men S. Görüntüleme. Kutluk K (Editör). *İskemik İnme'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004:95-134.
51. Saatci I. İnmede görüntüleme yöntemleri. Balkan S. (Editör) *Serebrovasküler hastalıklar'da*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005:207-42.

52. Menovsky T, van Overbeeke JJ. Cerebral arteriovenous malformations in childhood: state of the art with special referenc to treatment. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 741-6.
53. Zimmerman RA, Haselgrove JC, Wang Z, et al. Advances in pediatric neuroimaging. *Brain Dev* 1998; 20: 275-89.
54. Gadian DG, Calamante F, Kirkham FJ, et al. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in childhood stroke. *J Child Neurol* 2000; 15: 279-83.
55. Gürgey A, Özyürek EH. Tromboza neden olan herediter faktörler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2001; 22: 170-217.
56. Goodnight SH, Griffin JH. Hereditary Thrombophilia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. 6th Edition. McGraw-Hill, 2001:1551-81.
57. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 3th ed. San Diego: Academic Press 2000: 233-87.
58. Salzman E.W. Plasma coagulation factors. In Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (Eds). *Hemostasis and thrombosis basic principles and clinical practice*. 3rd ed. Philadelphia: JB. Lippincott Co; 1994.p.3-18.
59. Heijboer H, Brandjes DPM, Büller HR, Struk A, Wouter TC. Deficiencies of coagulation inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Eng J Med* 1990; 323:1512-6.
60. Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. *N Eng J Med* 1994; 1630-41.
61. Leys D, Lucas C, Gobert M, Deklunder G, Pruvo JP. Cervical artery dissections. *Eur Neurol* 1997; 37: 3-12.
62. Ganesan V, Savvy L, Chong WK, Kirkham FJ. Conventional cerebral angiography in children with ischemic stroke. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 38-42.
63. Andrew M, Monagle PT, Broker L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. In: Andrew M (ed). *Congenital Prothrombotik Disorders: Presentation During Infancy And Childhood*. London: B.C.Decker Hamilton; 2000.p 51-102.
64. Bolaman Z. Aktive protein C Direnci. XXIX. Türk Hematoloji Kongresi, 2002, Antalya, VI. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kurs Kitabı, s.81-92.
65. Gürgey A, Özyürek EH. Tromboza neden olan herediter faktörler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2001; 22:170-7.
66. De Stefona V, Finazzi G, Manucci PM. Inherited thrombophilia patogenesis, clinical syndrome and management. *Blood* 1996;87:3531-44.
67. Gürgey A. Çocukluk çağı tromboembolilerinde klinik bulgular. 21. *Pediatri Günleri*, 1999, İstanbul, Bildiri Özet Kitabı, s.149-54.
68. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:1004-8.

69. Dahlback B. Physiological anticoagulation. Resistance to activated protein C and venous thrombolism. *Clin J Invest* 1994; 74:923-7.
70. Dahlback B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be property of factor V. *Proc Nat Acad Sci* 1994;91:1396-400.
71. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993; 82:1989-93.
72. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7.
73. 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; 93:1271-7.
74. Williamson D, Brown K, Luddington R, Baglin C, Baglin T. Factor V Cambridge: A new mutation (Arg306 Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood* 1998; 91:1140-4.
75. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphism in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000; 95:1517-22.
76. Gren D, Mailekel K, Sushko E et al. Activated-protein C in cancer patients. *Haemostasis*. 1997; 27:112-8.
77. Bozzo M, Carpani G, Leo L, et al. HELLP syndrome and factor V Leiden. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and reproductive biology* 2001; 95:1:55-8
78. Guasch JF, Lensen RP, Bertina RM. Molecular characterization of a type I quantitative factor V deficiency in a thrombosis is "pseudo homozygous" for activated protein C resistance. *Thromb Haemost* 1997; 77:252-9.
79. Kavaklı K, Özkayın N, Mir S. Hypercoagulability and preventive mechanism in childhood nephrotic syndrome. *Thromb Haemost* 1999; 82: 317-8.
80. Spannagl M, Dick A, Asman A. Resistance to activated protein C in women using oral contraceptives. *Sem Thromb Hemost* 1998; 24:423-30.
81. Güneş AM, Baytan B, Günay Çocukluk .ağında Kalıtsal Tromboz. *Güncel Peditr*. 2004;2:91-7.
82. Bertina RM. Molecular risk factors for thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;82:601-9.
83. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'- untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88(10):3698-703.
84. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, et al. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood* 2000;96(10):3329-33.

85. Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, Hennekens CH, Ridker PM. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):215-8.
86. Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, Wiman B, Egberg N, Johnsson H. DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999;81(5):684-9.
87. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of the G20210A prothrombin gene mutation. *Br J Haematol* 2001;113(3):630-5.
88. Sykes TC, Fegan C, Mosquera D. Thrombophilia, polymorphism and vascular disease. *Mol Pathol* 2000;53(6):300-6.
89. McGlennen RC, Key NS. Clinical and laboratory management of the prothrombin G20210A mutation. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(11):1319-25.
90. Gürgey A, Özyürek EH. Tromboza neden olan herediter faktörler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2001; 22:170-7.
91. Celkan T. Çocukluk çağında kalıtsal nedenli tromboz. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38:131-45.
92. 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.
93. 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.
94. Tait R, Walker I, Davidson J, Islam S, Mitchell R, Antithrombin III activity in health blood donors: Age and sex related changes and the prevalence of asymptomatic deficiency. *Br J Haematol* 1990; 75:141-2.
95. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Eng J Med* 1984;311:1525-8.
96. Schwarz HP, Fiseher M, Hopmeier P. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic diseases. *Blood* 1884; 64:1297-300 .
97. Goodnight SH, Griffin JH. Hereditary Trombophilia. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (ed.). *Willams Hematology*. 6th edition. McGraw-Hill; 2001: 1697-707.
98. 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.
99. Mahasandana C, Suvatte V, Chuansumvita A, et al. Homozygous protein S deficiency in an infant with purpura fulminans. *J Pediatr* 1990;117:750–3.

100. Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, Hennekens CH, Ridker PM. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):215-8.
101. Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, Wiman B, Egberg N, Johnsson H. DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999;81(5):684-9.
102. Yap S, Naughten ER, Wilcken B, Wilcken DE, Boers GH. Vascular complications of severe hyperhomocysteinemia in patients with homocystinuria due to cystathionine betasynthase deficiency: effects of homocysteinelowering therapy. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 335-40.
103. 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.
104. Kemahlı S. Çocuklarda trombozlar. XXXVI. Türk Pediatri Kongresi, 1999, Ankara, Bildiri Özet Kitabı, s.43-54.
105. Tokgözlüoğlu SL, Alikashişoğlu M, Atalar E. Homosistein ve MTHFR genotipinin koroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27:598-603.
106. Clarke R, Daly R, Robinson K. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.
107. Akar N. Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke. *Throm Res.* 2001;22:75-9.
108. Nowak-Göttl, Strater R, Heinecke A, et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999; 94: 3678-82.
109. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98:5-7.
110. Brattstorm L, Wilcken DE, Ohrvick J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolat reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia about not to vascular disease: the result of a metaanalysis. *Circulation* 1998; 24:24-9.
111. Cleophas TJ, Hornstra N, Hoogstraten van B, van der Meulen J: Homocysteine, a risk factor for coronary artery disease or not? A metaanalysis. *Am J Cardiol* 2000;86:1005-9.
112. 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.
113. Akar N, Akar E, Mısırlıoğlu M, Avcu F, Yalcin A, Cin S. Search for genetic factors thrombosis in Turkish population. *Thromb Research* 1998;79:79-82.

114. Balta G, Gurgey A. Metylenetetrahydrofolate reduktase (MTHFR) 677 CT mutation in Turkish patients with thrombosis. Turk J Pediatr 1999;41:197-9.
115. Bushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assesment of plasma homocystein as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA 1995;274:1049-1057.
116. Kavaklı K. Çocukluk çağı trombozları. XXXVII.Türk Pediatri Kongresi., 2001, İzmir, Bildiri Özet Kitabı, s.81-92, 2001.
117. Akar N. Trombozda moleküler değişimler. In: Neonatal Hemostaz ve Tromboz. Ed: O. Ulutin, fi. Cin. Ankara: Ankara Tıp Fakültesi Basımevi: 1999. s.175-85.
118. Gürgey A. Çocukluk çağı tromboembolilerinde klinik bulgular. 21. Pediatri Günleri, 1999, İstanbul, Bildiri Özet Kitabı, s.149-54.
119. Nowak-Göttl, Dubbers A, Kececioglu D, et al. Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood: a prospective study. J Pediatr 1997; 131: 608–12.
120. Von Depka M, Nowak-Göttl Elsert R et al. Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. Blood 2000; 96: 3364– 8.
121. Kurekci E. Factor VIII levels in children with thrombosis. Ped. Int. 2003;2:25-9.
122. Malm J, Laurell M, Nilsson I, Dahlback B. Thromboembolic diseasecritical evaluation of laboratory investigation. Thromb Haemost 1992;68:7–13.
123. Van Cott EM. Laboratory evalution of hypercoaguable states. Hematol Oncol Clin Nort Am 2002.
124. Wu J.H., Lee I.N. Studies of apolipoprotein (a) promoter from subject with different plasma Lipoprotein (a) concentrations. Clin. Biochemistry 2003;16:14-9.
125. Adams R, McKie V, Nichols F, et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. N Engl J Med 1992; 326: 605-10.
126. Munot P., Crow Y.J., Ganesan V. Peadiatric stroke: genetic insghts into disease mevhanisms and treatment targets. Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust. Stroke and Neurovascular Disorders, Investigation and Management, 2011; 10:3:264-74.
127. Monagle P., Chalmers E., Chan A., et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133:887–968.
128. Eleftheriou, D., Ganesan, V. Controversies in childhood arterial ischemic stroke and cerebral venous sinus thrombosis. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2009; 7:853–61
129. Lori C, Jordan and Argye E, Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric stroke Nature Reviews Neurology 2011; 7:199-208.

130. Broderick JP, Adams HP, Barsan W, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999; 30: 905–15
131. Weir CJ, Murray GD, Dyker AD, Lees KR Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ* 1997;314:1303–6.
132. Jordan LC, Hillis AE Hemorrhagic stroke in children. *Pediatr. Neurol.* 2007; 36:73–80.
133. Beslow LA, Licht JD, Smith ES, et al. Predictors of outcome in childhood intracerebral hemorrhage: a prospective consecutive cohort study. *Stroke* 2010; 41: 313–18.
134. Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, et al. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316:1229–33.
135. De Veber G, Roach ES, Riela AR, et al. Stroke in children: Recognition, treatment, and future directions. *Sem Ped Neurol* 2000; 7: 309.
136. Passero S, Ciacci G, Ulivelli M The influence of diabetes and hyperglycemia on clinical course after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2003; 61:1351–56.
137. Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, et al. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J Pediatr* 1996; 128:313-8.
138. Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1588-94.
139. Michelson AD, Bovill E, Monagle P, et al. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 1998 (Suppl 5);114:748-50.
140. Andrew M, Marzinotto V, Brooker LA, et al. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: A prospective study. *Thromb Haemost* 1994; 71: 265-9.
141. Leaker M, Massicotte MP, Brooker LA, et al. Thrombolytic therapy in pediatric patients: A comprehensive review of the literature *Thromb Haemost* 1996;76:132-4
142. Leaker M, Nitschmann E, Benson L, et al. Thrombolytic therapy in pediatric patients. *Thromb Haemost* 1996;73:948-53.
143. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; 339:5-11.
144. Hirsh J, Dalen J, Warkentin T. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest*, 1995: 108(suppl):258-75.
145. Murdoch IA, Beattie RM, Silver DM Heparin-induced thrombocytopenia in children. *Acta Paediatr* 1993;82;495-7.
146. Adams, RJ Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353:2769–78.

147. Enniful-Eghan H, Moore RH, et al. Transcranial Doppler ultrasonography and prophylactic transfusion program is effective in preventing overt stroke in children with sickle cell disease. *J. Pediatr.* 2010; 157:479–84.
148. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J. Pediatr.* 2006;149:710–12.
149. Goldenberg NA, Bernard TJ, Fullerton HJ, et al. Antithrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood-onset arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. *Lancet Neurol.* 2009; 8:1120–27.
150. DeVeber G. In pursuit of evidence-based treatments for paediatric stroke: the UK and Chest guidelines. *Lancet Neurol.* 2005; 4:432–6.
151. Ruf B., Heckmann M., Schroth I., et al. Early decompressive craniectomy and duraplasty for refractory intracranial hypertension in children: results of a pilot study. *Crit. Care* 2003;7:133–8.
152. Robertson SC, Lennarson P, Hasan DM, et al. Clinical course and surgical management of massive cerebral infarction. *Neurosurgery* 2004; 55:55–61.
153. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007; 6:215–22.
154. Smith SE, Kirkham FJ, Deveber G, et al. Outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in children. *Dev. Med. Child Neurol.* 2011; 53:29–33.
155. Wasay M, Dai AI, Ansari M, Shaikh Z, Roach ES. Cerebral venous sinus thrombosis in children: a multicenter cohort from the United States. *J Child Neurol.* 2008;23:26 –31.
156. DeVeber G, Chan A, Monagle P, et al. Anticoagulation therapy in pediatric patients with sinovenous thrombosis: a cohort study. *Arch Neurol.* 1998; 55:1533–7.
157. Barnes C, Newall F, Furmedge J, Mackay M, Monagle P. Cerebral sinus venous thrombosis in children. *J Paediatr Child Health* 2004; 40:53–5.
158. Stefini R, Latronico N, Cornali C, Rasulo F, Bollati A. Emergent decompressive craniectomy in patients with fixed dilated pupils due to cerebral venous and dural sinus thrombosis: report of three cases. *Neurosurgery* 1999; 45:626–30.
159. Keller E, Pangalu A, Fandino J, Könü D, Yonekawa Y. Decompressive craniectomy in severe cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Acta Neurochir Suppl.* 2005; 94:177–83.
160. Ciccone A, Canhão P, Falcão F, Ferro JM, Sterzi R. Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 369-73.

161. Chung B, Wong V. Pediatric stroke among Hong Kong Chinese subjects. Arterial ischemic stroke and hemorrhagic stroke in Chinese children: A retrospective analysis. *Brain Dev* (2013). *Pediatrics*. 2004; 114: 206–12.
162. Normann S, De Veber G, Fobker M, et al. Role of Endogenous Testosterone Concentration in Pediatric , *Annals Neurology* online published 2009;66:6:754-8
163. Shiozawa Z, Yamada H, Mabuchi C, et al. Superior sagittal sinus thrombosis associated with androgen therapy for hypoplastic anemia. *Ann Neurol* 1982; 12:578–80.
164. Nagleberg SB, Lave L, Loriaux DL, et al. Cerebrovascular accident associated with testosterone therapy in a 21-year-old hypogonadal man. *N Engl J Med* 1986; 314:645– 50.
165. Nakao J, Chang WC, Murotas I, Orimo H. Testosterone inhibits prostacyclin production by rat aortic smooth muscle cells in culture. *Atherosclerosis* 1981; 39:203–9.
166. Winkler UH. Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas* 1996; 24:147–55.
167. Anderson RA, Ludlam CA, Wu FCW. Haemostatic effects of supraphysiological levels of testosterone in normal men. *Thromb Haemost* 1995; 74:693– 7.
168. Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, Morgenstern LB. Is it time for a large, collaborative study of pediatric stroke? *Stroke*. 2005; 36: 1825–29.
169. Balci K, Utku U, Asil T, Celik Y. Ischemic stroke in young adults, risk factors, subtypes and prognosis. *Neurologist* 2011; 17:16-20.
170. Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology*. 1999; 53:1537–42.
171. Cumurciuc R, Crassard I, Sarov M, Valade D, Bousser MG. Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a series of 17 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76:1084 –7.
172. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol* 2014;13:35–43.
173. Sébire G, Tabarki B, Saunders DE, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain*. 2005; 128:477– 89.
174. Davies RP, Slavotinek JP. Incidence of the empty delta sign in computed tomography in the paediatric age group. *Australas Radiol*. 1994; 38:17–9.
175. Al-Jarallah A, Al-Rifai MT, Riela AR, Roach ES. Nontraumatic brain hemorrhage in children: etiology and presentation. *J Child Neurol*. 2000; 15:284 –9.
176. Jones BV, Ball WS, Tomsick TA, Millard J, Crone KR. Vein of Galen aneurysmal malformation: diagnosis and treatment of 13 children

- with extended clinical follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002; 23:1717–24.
177. Ganesan V, Prengler M, McShane MA, Wade AM, Kirkham FJ. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2003; 53: 167–73.
 178. Standridge S, de los Reyes E. Inflammatory bowel disease and cerebrovascular arterial and venous thromboembolic events in 4 pediatric patients: a case series and review of the literature. *J Child Neurol.* 2008; 23: 59–66.
 179. Shaffer L, Rich PM, Pohl KER, Ganesan V. Can mild head injury cause ischaemic stroke? *Arch Dis Child* 2003;88:267-9
 180. Kieslich M, Fiedler A, Heller C, Kreuz W, Jacobi G. Minor head injury as cause and co-factor in the etiology of stroke in childhood: a report of eight cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;38: 613–23.
 181. Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 613–23.
 182. Cerrato P, Grasso M, Lentini A, et al: Atherosclerotic adult Moya-Moya disease in a patient with hyperhomocysteinaemia. *Neurol Sci* 2007; 28:45-7
 183. Smith ER, Scott RM, Moyamoya Syndrome. *Rev Argent Neuroc* 2005; 19:31.
 184. Kirton A, Crone M., Benseler S., et al. Fibromuscular dysplasia and childhood stroke *Brain* 2013; 10.1093.
 185. Suzuki J, Kodama N. Moyamoya disease—a review. *Stroke* 1983; 14: 104–9.
 186. Wakai K, Tamakoshi A, Ikezaki K, et al. Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. *Clin Neurol Neurosurg.* 1997; 99: 1–5
 187. Brown MM, Thompson AJ, Wedzicha JA, et al. Sarcoidosis presenting with stroke. *Stroke* 1989; 20: 400-5.
 188. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain.* 2003; 126:1015–25.
 189. Keane S, Gallagher A, Ackroyd S, McShane MA, Edge JA. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child.* 2002; 86: 204 –5.
 190. Siegert CE, Smelt AH, de Bruin TW. Superior sagittal sinus thrombosis and thyrotoxicosis. Possible association in two cases. *Stroke.* 1995; 26: 496–7
 191. Meena AK, Naidu KS, Murthy JM. Cortical sinovenous thrombosis in a child with nephrotic syndrome and iron deficiency anaemia. *Neurol India.* 2000; 48:292–4.
 192. Van Mierlo TD, van den Berg HM, Nievelstein RA, Braun KP. An unconscious girl with sickle-cell disease. *Lancet.* 2003; 361:136-9.
 193. Leigh D. Sub acute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1951; 14:216-21.

194. Chen Y. Defects in metabolism of carbohydrate. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders 2004; 479-80.
195. Richter RB Infantile subacute necrotizing encephalopathy (Leigh's Disease: its relationship to Wernicke's encephalopathy. *Neurology* 1968; 18:1125.
196. Montpetit VJA, Anderman F, Carpenter S, ZborowskaSluis D, Giberson HR. Subacute necrotizing encephalomyelopathy. *Brain* 1971; 94:1-30.
197. Junker R, Koch HG, Auberger K, et al. Prothrombin G20210A gene mutation and further 88 prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2568–72.
198. Günes AM, Baytan B, Günay U. The influence of risk factors in promoting thrombosis during childhood: the role of acquired factors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23:399–410.
199. Akar N, Akar E, Akay R, Avcu F, Yalcin A, Cin S. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep vein thrombosis patients. *Thromb Research* 2000;97:163–7.
200. Ozbek N, Alioglu B, Avci Z, et al. Incidence of and risk factors for childhood thrombosis: a single-center experience in Ankara, Turkey. *Pediatr Hematology Oncology* 2009;26:11–29.
201. Oren H, Devecioğlu O, Ertem M et al. Analysis of pediatric thrombotic patients in Turkey. *Pediatr Hematology Oncology* 2004 21:573–83.
202. Bargahi N, Farajzadeh M, Poursadegh-Zonouzi A, Farajzadeh D. Prevalence of thrombophilic gene polymorphisms in an Azari population of Iran. *Hematol Rep.* 2014; 6:5321:16-18.
203. Çolak Ü. Çocuklarda tromboz ve sebepleri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun, Uzmanlık tezi, 2015; 40-89
204. Lidegaard O. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. *BMJ.* 1993; 306: 956–63.
205. Lidegaard O. Smoking and use of oral contraceptives: impact on thrombotic diseases. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 357–63.
206. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis *Blood* 2003; 102: 1363–66.
207. Eeg-Olofsson O, Ringheim Y. Stroke in children. Clinical characteristics and prognosis. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 391–5.
208. Hogan AM, Kirkham FJ, Isaacs EB. Intelligence after stroke in childhood: review of the literature and suggestions for future research. *J Child Neurol* 2000; 15:325–32.
209. Friefeld S, Yeboah O, Jones JE, deVeber G. Health-related quality of life and its relationship to neurological outcome in child survivors of stroke. *CNS Spectr* 2004; 9:465–75.
210. Chabrier S, Husson B, Lasjaunias P, Landrieu P, Tardieu M. Stroke in childhood: outcome and recurrence risk by mechanism in 59 patients. *J Child Neurol* 2000; 2000;15: 290–4

211. Pavlovic J, Kaufmann F, Boltshauser E, et al. Neuropsychological problems after paediatric stroke: two year follow-up of Swiss children. *Neuropediatrics* 2006; 37: 13–9.
212. Ganesan V, Ng V, Chong WK, Kirkham FJ, Connelly A. Lesion volume, lesion location, and outcome after middle cerebral artery territory stroke. *Arch Dis Child* 1999; 81: 295–300.
213. Fox CK, Glass HC, Sidney S, Lowenstein DH, Fullerton HJ. Acute seizures predict epilepsy after childhood stroke, *Annals of Neurology*; 2013;73:5:249-56
214. Dam AM, Gram L, *Neuropathology; comprehensive epileptology*. Eds New York. Raven Press, 1990: 45-52.
215. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002; 59 (11):1831-2.
216. Olsen TS. Post-stroke epilepsy. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3(4):340-4.
217. So EL, Annegers JF, Hauser WA, et al: Population- based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1993; 46:350-5.
218. Arroyo S, Kramer G. Treating epilepsy in the elderly: Safety considerations. *Drug Safety* 2001; 24(13):991-1015.
219. Kotila M, Waltimo O: Epilepsy after stroke. *Epilepsia* 1992; 33:495-8.
220. Giroud M, Gras P, Eayolle N, et al: Early seizures after stroke: A study of 1640 cases. *Epilepsia* 1994; 35(5):959- 64.
221. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, et al: Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke* 1988; 19(12):1477-81.
222. Işıkay CT, Mutluer N. *Strok komplikasyonları, serebrovasküler hastalıklar* (Balkan S. Ed) Ankara, Güneş Kitabevi Yayın 2002: 313-28.
223. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: A factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 2003; 60:1441-46.
224. Arboix A, Comes E, Massons J, et al: Relevance of early seizures for in hospital mortality in acute cerebrovascular disease. *Neurology* 1996; 47:1429-35.
225. Arboix A, Comes E, Garcia-Eroles L et al. Prognostic value of very early seizures for in hospital mortality in atherothrombotic infarction. *Eur Neurol* 2003; 50:78-84.
226. Cheung CM, Tsoi TH, Au-Yeung M, Tang AS. Epileptic seizure after stroke in Chinese patients. *J Neurol* 2003; 250(7):839-43.
227. Ettinger AB. Structural causes of epilepsy tumors, cysts, stroke, and vascular malformations; *neurologic clinics epilepsy II* 1994; 12(1):41-56.
228. Asconape JJ, Penry JK. Poststroke seizures in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1991; 7(3):483-92.
229. Lancman ME, Golimstok A, Norscini J, et al: Risk factors for developing seizures after stroke. *Epilepsia* 1993; 34(1):141-3.
230. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, et al: Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28:1590-4.

231. Bladin CF, Alexandrov AV, Norris JW: Seizures after stroke. In: Fisher M, Bogousslavsky J (eds). Current review of cerebrovascular disease. 2nd ed. Philadelphia: Current Medicine 1996; 108-117.
232. Faught E, Peters D, Bartolucci, Moore LRN, Miller PC. Seizures after primary intracerebral hemorrhage. Neurology 1989; 39:1089-93.
233. Chug-Yung S, Nai-Shin C: Epileptic seizures in intracerebral haemorrhage. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 1989; 52: 1273-76.
234. Doyle J.K., Jackler K. Otogenic Cavernous Sinus Thrombosis, Otolaryngology Head and Neck Surgery 1991; 104:873-7.
235. Miller N.R. Septic Cavernous Sinus Thrombosis. Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology 1991; 19:169-71.
236. Demir T, Aslan K, Balal M, Bozdemir H. Clinical features of poststroke epilepsy and relationship with prognosis. [Article in Turkish] Epilepsi 2013; 19(3):121-6.

EKLER

ACCP	: the American College of Chest Physicians
AFH	: Anfraksiyone heparin
AHA	: the American Heart Association
Aii	: Arteriyel iskemik inme
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
APC	: Aktive protein C
ASA	: Asetil salisilik asit
AT	: Antitrombin
AVM	: Arteriovenöz malformasyon
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DVT	: Derin Ven Trombozu
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
FVL	: Faktör V leiden
Hi	: Hemorajik inme
INR	: International normalisation ratio
MRA	: Manyetik rezonans anjiyografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRV	: Manyetik rezonans venografi
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat redüktaz
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PGI ₂	: Prostatiklin
RCP	: the Royal College of Physicians
SAK	: Subaraknoid kanama
SSS	: Santral sinir sistemi
SVT	: Sinovenöz tromboz

TABLO LİSTESİ

Tablo-1:	İnmenin genetik ve metabolik nedenleri	19
Tablo-2:	Trombozun primer ve sekonder nedenleri	26
Tablo-3:	Standart Heparin Tedavisi	43
Tablo-4:	Demografik Özelliklerin Dağılımı	49
Tablo-5:	Hastalığa İlişkin Özelliklerin Dağılımı	50
Tablo-6:	İnme Alt Tiplerine Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	52
Tablo-7:	İnme Alt Tiplerine Göre İlk Başvuru Şikayetlerinin Değerlendirilmesi	54
Tablo-8:	Görüntüleme Yöntemi Sayısı	55
Tablo-9:	İnme Alt Tiplerine Göre Görüntüleme Yöntemlerinin Dağılımı.....	56
Tablo-10:	Nöbet, Antikoagülan Kullanımı, Ek Hastalık, Aile Hikayesi Sonuçlarının Dağılımı.....	57
Tablo-11:	Tüm Olgularda ve Gruplara Göre Ek Hastalıkların Dağılım.....	58
Tablo-12:	İnme Alt Tiplerine Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi	59
Tablo-13:	İnme Alt Tiplerine Göre EEG ve EKO Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	65
Tablo-14:	Epilepsi Varlığı ve Antiepileptik Kullanımına İlişkin Değerlendirmeler	67
Tablo-15:	MR da Kanama Tarafına Göre EEG Bozukluk Tarafı Sonuçlarının Değerlendirilmesi	70
Tablo-16:	İnme Alt Tiplerine Göre Antikoagülan Kullanımına İlişkin Dağılımlar	71
Tablo-17:	İnme Alt Tiplerine Göre HG ve PLT Değerlendirmesi.....	72

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Willis Poligonu (Netter Anatomi Atlası).....	6
Şekil-2: İskeminin Süresi (Dr. Emel Ur Özçelik'in tezinden).....	8
Şekil-3: Akut fokal SI'nin altında yatan ana patafizyolojik mekanizmaların zamansal görünümü.....	8
Şekil-4: SI'yi takiben gelişen nöronal hücre ölümüne neden olan olayların şematik görünümü.....	10
Şekil-5: İnme Sınıflaması.....	15
Şekil-6: Beyin Venöz Dolaşımı.....	17
Şekil-7: Beyin Venöz Dolaşımı	18
Şekil-8: Çocuklarda inmenin tanısal değerlendirilmesi	23
Şekil-9: Virchow'un tromboz üçlüsü.....	24
Şekil-10: Trombozun primer ve sekonder nedenleri.....	28
Şekil-11: Koagülasyon mekanizması	30
Şekil-12: Aspirinin araşidonik asit metabolizması üzerindeki etkisi.....	41
Şekil-13: Olguların Yaş Dağılımı.....	49
Şekil 14: Cinsiyet Dağılımı.....	50
Şekil-15: İnme Alt Tiplerinin Dağılımı	51
Şekil-16: İnme Alt Tiplerine Göre Yaş Dağılımı.....	52
Şekil-17: İnme Alt Tiplerine Göre Cinsiyet Dağılımı.....	53
Şekil-18: İnme Alt Tiplerine Göre Şikayetlerin Çıkış Yaşlarının Dağılımı	53
Şekil-19: İnme Alt Tiplerine Göre İlk Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı	55
Şekil-20: İnme Tiplerine Göre Görüntüleme Yöntemlerinin Dağılımı	57
Şekil-21: İnme Alt Tiplerine Göre Faktör V Leiden Dağılımı	60
Şekil-22: İnme Alt Tiplerine Göre MTHFR Dağılımı	60
Şekil-23: İnme Alt Tiplerine Göre Protein S Eksikliği Dağılımı	61
Şekil-24: İnme Alt Tiplerine Göre Protein C Eksikliği Dağılımı.....	61
Şekil-25: İnme Alt Tiplerine Göre PAI 1 Dağılımı.....	62
Şekil-26: İnme Alt Tiplerine Göre Antitrombin III Dağılımı.....	62
Şekil-27: İnme Alt Tiplerine Göre Lipoprotein A Dağılımı.....	63
Şekil-28: İnme Alt Tiplerine Göre Protrombin Dağılımı.....	63

Şekil-29: İnme Alt Tiplerine Göre Faktör 2 Dağılımı.....	64
Şekil-30: İnme Alt Tiplerine Göre Homosistein Dağılımı	64
Şekil-31: İnme Alt Tiplerine Göre EEG Dağılımı	65
Şekil-32: İnme Alt Tiplerine Göre EKO Dağılımı	66
Şekil-33: Epilepsi Varlığına Göre Yaş Dağılımı.....	67
Şekil-34: Antiepileptik Kullanımına Göre Yaş Dağılımı.....	68
Şekil-35: Cinsiyete Göre Epilepsi Dağılımı	68
Şekil-36: Cinsiyete Göre Antiepileptik Kullanımı.....	69
Şekil-37: İnme Alt Tiplerine Göre Epilepsi Dağılımı.....	69
Şekil-38: İnme Alt Tiplerine Göre Antiepileptik Kullanımı.....	70
Şekil-39: İnme Alt Tiplerine Göre HG Dağılımı.....	72
Şekil-40: İnme Alt Tiplerine Göre PLT Dağılımı.....	73

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın planlama, yürütme ve değerlendirme safhalarında benden desteğini ve sabrını esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. M.Sait OKAN'a, eğitim sürecimde emeği geçen baőta ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Baőkanı sayın Prof. Dr. Betül Berrin SEVİNİR olmak üzere tüm değerli hocalarıma, değerli uzman ağabey ve ablalarıma, birlikte çok zorlu günler ve geceler geçirdiğim tüm asistan, hemőire, sekreter ve personel arkadaőlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca hayatımda en büyük yere sahip olan aileme; anneme, babama, ablalarıma, abim Suat'a ve tez hazırlığı sırasında bana büyük destek veren yiğenlerim Arsen ve Zeynep'e çok teşekkür ederim.



ÖZGEÇMİŞ

27 Temmuz 1982 tarihinde Mersin’de doğdum. İlköğrenimimi 1991-1994 yılları arasında İğdır İlköğretim İlkokulu’nda, orta ve lise öğrenimi 1994-2000 yılları arasında Mehmet Eminresulzade Anadolu Lisesi’inde tamamladıktan sonra 2001 yılında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazanarak tıp eğitimime başladım ve 2008 yılında mezun oldum. Nisan 2012 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazandım. Ağustos 2012 tarihinden beri Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim.