

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

2000-2011 YILLARINDA CERRAHPAŞA TIP
FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI'NDA TAKİP EDİLEN,
SEREBROVASKÜLER HASTALIK GEÇİREN
ÇOCUKLARIN KLİNİK, RADYOLOJİK,
LABORATUVAR BULGULARI

UZMANLIK TEZİ

DR. ELİF SÖBÜ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. TÜLİN TİRAJE CELKAN

İSTANBUL-2013

TEŞEKKÜR

Sevgi ve özverinin, umudun bittiği anlarda dahi yaşamı yeniden yeşerttiğini öğrendiğim, tezimin her aşamasında yardım ve katkılarını esirgemeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Tülin Tıraje Celkan'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanları sayın Prof. Dr. Nil Arsoy, Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu, Prof. Dr. Haluk Çokuğraş ve Prof. Dr. Salim Çalışkan'a,

Cumhuriyet tarihi boyunca sağlık çalışanlarının belki de en çok hırpalandığı bu günlerde umut olan, asistanlık sürecinin zor günlerinde varlığıyla güç veren sayın Prof. Dr. Özgür Kasapçopur'a,

Olguları bir fotoğrafçı gözüyle farklı açılardan görebilmeyi öğrendiğim sayın Prof. Dr. Hilmi Apak'a,

Asistanlığım süresince eğitimime katkıda bulunan, birçok bilgi ve donanımı kazanmamda emeği geçen tüm Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Hekimlikleri ve ablalıkları ile örnek aldığım sayın Uzm. Dr. Nur Canpolat ve Uzm. Dr. Gül Nihal Özdemir'e,

Birlikte çalışma şansı bulduğum tüm abla, ağabeylerime, asistan arkadaşlarım ve kürsü çalışanlarına,

Zor anlarda hep yanımda olan sevgili dostlarım Burcu Taştekin, Deram Büyüktaş, Melisa Demirel, Nurverdi Altun ve Yasemin Masathoğlu'na,

Varlıklarından güç aldığım sevgili aileme, yokluğunda bile sevgisini yüreğimde hissettiğim anneme gönülden teşekkür ederim.

Dr. Elif Söbü

İstanbul - 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR LİSTESİ	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.2. PATOGENEZ.....	3
2.3. SINIFLAMA	5
2.3.1. Arteriyel İskemik İnme.....	5
2.3.2. Sinovenöz Tromboz.....	9
2.3.3. Hemorajik İnme	10
2.4. İNMELİ ÇOCUĞA YAKLAŞIM	11
2.5. TROMBOZ VE TROMBOFİLİ	13
2.5.1. Kalıtsal Trombofili Nedenleri	16
2.5.2. Trombofili Taraması-Zamanlama.....	20
2.6. İNMEDE TEDAVİ ve PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ	21
2.6.1. Destek Tedavileri.....	21
2.6.2. Spesifik Tedaviler	22
2.6.3. İskemik İnme-Spesifik Tedaviler	29
2.6.4. Hemorajik İnme-Spesifik Tedaviler	30
2.6.5. Sinovenöz Tromboz-Spesifik Tedaviler	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR.....	66
7. ÖZET	71
8. ABSTRACT	72
9. KAYNAKLAR.....	73

KISALTMALAR LİSTESİ

Aİİ	: Arteriyel iskemik inme
SVT	: Sinovenöz tromboz
Hİ	: Hemorajik inme
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRA	: Manyetik rezonans anjiyografi
MRV	: Manyetik rezonans venografi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
SAK	: Subaraknoid kanama
MELAS	: Mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz, stroke
OHA	: Orak hücreli anemi
FVL	: Faktör V leiden
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat redüktaz
AT	: Antitrombin
AVM	: Arteriovenöz malformasyon
SSS	: Santral sinir sistemi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
DNA	: Deoksiribonükleik asit
PGI ₂	: Prostatiklin
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
APC	: Aktive protein C
RCP	: the Royal College of Physicians
AHA	: the American Heart Association
ACCP	: the American College of Chest Physicians
PaO ₂	: Parsiyel oksijen basıncı
ASA	: Asetil salisilik asit
COX	: Siklooksijenaz
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
AFH	: Anfraksiyone heparin
PT	: Protrombin time
aPTT	: Aktive protrombin zamanı
INR	: International normalisation ratio
IU	: International unit
PDA	: Patent duktus arteriyosus
FMD	: Fibromuskuler displazi
GİS	: Gastrointestinal sistem

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2. 1. Çocukluk çağında görülen inme nedenleri.....	4
Tablo 2. 2. Pediatrik Aİİ olgularında kardiyak kökenli etyolojik faktörler.....	6
Tablo 2. 3. İnmeli hastada lezyonun yerleşim yerine göre belirti ve bulgular	8
Tablo 2. 4. İnmenin genetik ve metabolik nedenleri	11
Tablo 2. 5. Çocuklarda inmenin tanısal değerlendirilmesi.....	13
Tablo 2. 6. Trombozun primer ve sekonder nedenleri	15
Tablo 2. 7. DMAH doz ayarlanması	26
Tablo 2. 8. Varfarin yükleme dozları	27
Tablo 2. 9. Uzun süreli tedavide ortalama varfarin dozları	27
Tablo 4. 1. Yaş ve cinsiyet dağılımı.	34
Tablo 4. 2. Yaşa İlişkin Dağılım	35
Tablo 4. 3. İnme Alt Tiplerine Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi	36
Tablo 4. 4. İnme Alt Tiplerine Göre Başvuru Şikayetlerinin Değerlendirilmesi	39
Tablo 4. 5. 1 ay-18 yaş İnme Tanılı Çocuklarda Muhtemel Risk Faktörleri.....	42
Tablo 4. 6. Aİİ ve SVT olgularında protrombotik faktörler.	44
Tablo 4. 7. İnme Alt Tiplerine Göre Protrombotik Mutasyonların Değerlendirilmesi	45
Tablo 4. 8. Defisit, Epilepsi, EEG ve EKO Dağılımları.....	46
Tablo 4. 9. İnme Alt Tiplerine Göre EEG ve EKO Değerlendirmesi	47
Tablo 4. 10. Defisit ve Epilepsi Varlığına Göre Olguların Yaş Değerlendirmesi.....	50
Tablo 4. 11. Aİİ ve SVT olgularında başvuruda d-Dimer ve fibrinojen yüksekliği	51
Tablo 4. 12. Aİİ ve SVT olgularında rekürrensi önlemek amacıyla uygulanan tedaviler.	52
Tablo 4. 13. İnmeli hastalarda uygulanan diğer tedaviler.	52
Tablo 4. 14. İnmeli çocuklarda laboratuvar değerleri	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. 1. Willis poligonunun tipik şematik görünümü.....	7
Şekil 2. 2. Dural venöz sinüsler.....	9
Şekil 2. 3. Virchow'un tromboz üçlüsü.....	14
Şekil 2. 4. Trombozun primer ve sekonder nedenleri.....	16
Şekil 2. 5. Aspirinin araşidonik asit metabolizması üzerindeki etkisi.....	24
Şekil 2. 6. Tiklopidin ve klopidoğrel'in ADP reseptörleri üzerinden etkisi.....	25
Şekil 2. 7. İskemik İnme Çocuklarda (>1 Ay) Tedavi (ACCP önerileri).....	31
Şekil 4. 1. Olguların Yaş Dağılımı	34
Şekil 4. 2. Olguların Cinsiyet Dağılımı	35
Şekil 4. 3. Çalışmaya Katılan Olgularda Şikayetlerin Ortaya Çıkış Yaşı Dağılımı	35
Şekil 4. 4. Çalışmaya Katılan Olgularda İnme Alt Tipleri Oranları.....	36
Şekil 4. 5. İnme Alt Tiplerine Göre Yaş Dağılımı	37
Şekil 4. 6. İnme Alt Tiplerine Göre Cinsiyet Dağılımı	37
Şekil 4. 7. İnme Alt Tiplerine Göre Yaş Dağılımı	38
Şekil 4. 8. İnme Alt Tiplerine Göre Hemipleji Dağılımı.....	40
Şekil 4. 9. İnme Alt Tiplerine Göre Görme Bozukluğu Şaşılık Dağılımı	40
Şekil 4. 10. İnme Alt Tiplerine Göre Baş Ağrısı Dağılımı	41
Şekil 4. 11. İnme Alt Tiplerine Göre Altta Yatan Hastalık Dağılımı.....	41
Şekil 4. 12. İnme alttiplerinde uygulanan görüntüleme yöntemleri	43
Şekil 4. 13. İnme hastalarının kranyal görüntülemesinde taraf tutulumu	44
Şekil 4. 14. Protrombotik Mutasyonların Oranı	45
Şekil 4. 15. Çalışmaya Katılan Olguların EEG Sonuçlarının Dağılımı	46
Şekil 4. 16. Çalışmaya Katılan Olguların EKO Sonuçlarının Dağılımı	46
Şekil 4. 17. İnme Alt Tiplerine Göre EEG Dağılımı	48
Şekil 4. 18. İnme Alt Tiplerine Göre EKO Dağılımı	48
Şekil 4. 19. İnme Alt Tiplerine Göre Defisit Dağılımı	49
Şekil 4. 20. İnme Alt Tiplerine Göre Epilepsi Dağılımı.....	49
Şekil 4. 21. Defisit Varlığına Göre Yaş Dağılımı	50
Şekil 4. 22. Epilepsi Varlığına Göre Yaş Dağılımı	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme; beyin arter ve venlerindeki ani tıkanıklık ve yırtılma sonucu bölgesel beyin hasarı ve nörolojik kayıpların görüldüğü klinik tablodur. Damarlarda tıkanmaya bağlı gelişen inmeler atardamara bağlı iskemik inme veya 'stroke' (Aİİ) veya sinovenöz tromboz (SVT) olarak adlandırılırken damarlarda yırtılmaya bağlı gelişen inmeler hemorajik inme (Hİ) olarak adlandırılır. 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 (1). Geçici iskemik ataklar da ' inme benzeri ' nörolojik kayıplar ile karşımıza çıkar ancak bulgular 24 saatten kısa sürer ve sekel bırakmadan düzelir.

İnme; çocuklarda erişkinlere göre daha az sıklıkta görülmesine karşın kalıcı beyin hasarına bağlı epilepsi, hemipleji, işitme ve konuşma bozukluklarına yol açabilmesi nedeniyle tanısı ve tedavisi önemlidir. Tanı için izlenecek yol ve tedavide kullanılan ilaçlar alt tiplere göre değişiklik gösterebilmektedir. Pediatrik inme tanımı 14. gestasyon haftası ile 18 yaş arasındaki hastalarda ortaya çıkan serebrovasküler olayları kapsar (2,3).

Erişkinlere göre çocuklarda daha az sıklıkta olmasına karşın, son dönemde yaygın olarak kullanılmaya başlanan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA), Manyetik Rezonans Venografi (MRV), Bilgisayarlı Tomografi(BT) ve yenidoğanlarda kraniyal ultrasonografi gibi girişimsel olmayan yöntemler sayesinde iskemik olaylar (inme) çocuklarda giderek artan sıklıkta fark edilmektedir. Buna rağmen halen tanı almayan birçok olgu olduğu düşünülmektedir. Çocuklarda hem serebrovasküler olayların azlığı hem de risk etkenlerinin çokluğu ve farklılığı, çok değişik bir hasta grubu oluşturmakta ve bu durum klinik çalışmaları güçleştirmektedir.

Bu çalışmada Ocak 2000-Aralık 2011 tarihleri arasında 'inme' tanısı ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Çocuk Nöroloji polikliniklerinde izlenmiş veya servislerinde yatmış olan hastalar başvuru şikayeti, olayın ortaya çıktığı yaş, cinsiyet, protrombotik faktörler, altta yatan hastalık, eko-kardiyografi bulguları, görüntülemeye tercih edilen yöntemler, aile öyküsü, nörolojik kayıp, uygulanan tedavi yöntemleri açısından retrospektif olarak incelendi. Tanıdaki gecikmeleri azaltmak ve risk faktörlerini tanımlamak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Çocuklarda inme nadir görülür ancak çocukluk çağı ölümleri arasında ilk 10 neden içerisinde yer alır ve yaşayanlarda morbidite yüksektir (4,5). Çalışmalar çocuklarda iskemik inme insidansının yenidoğan döneminde en yüksek olduğunu göstermekte olup 4 000 canlı doğumda 1 yenidoğanda görülmektedir (6). Erişkinlerde iskemik inme olguları daha sık görülmekte iken çocuklarda iskemik ve hemorajik inme olguları neredeyse eşit görülmektedir (7).

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımında subaraknoid kanamalar beyin fonksiyonlarını bozmadığı durumlarda inme tanımı içine alınmamaktadır. Ancak pek çok araştırmacı subaraknoid kanamayı hemorajik inmenin bir alttipi olarak değerlendirmektedir (8).

Çocukluk çağı inme olguları ile ilgili yayınlanmış toplam insidans (iskemik ve hemorajik) 1.3-13 /100 000 kişi/yıl aralığında değişmektedir (9,10). İskemik inme için belirtilen insidans 100 000'de 0.2 ile 7.9 arasında değişmektedir (11). Sinovenöz trombozların görülme sıklığı hakkında yapılmış çok fazla çalışma yoktur. İskemik inmelerin çoğunluğundan arteriyel iskemik inme sorumlu olup sinovenöz trombozların payı oldukça azdır (12). Çocukluk çağı sinovenöz trombozları ile ilgili yapılan en geniş çaplı çalışmada SVT insidansı 0,67/100 000 olarak bildirilmiştir (13). Hemorajik inme sıklığı 0,7-5,1/100 000 arasında değişmektedir (12). Çoğu 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 (12). İnsidans hızları arasında böylesine büyük farklar görülmesi metodolojideki farklılıklar, olgu toplama yöntemleri ve çalışmaya alınan hasta sayısındaki farklılıklara bağlanmaktadır. Çalışma grubunun büyüklüğü de doğru insidans hızını belirlemekte önemlidir çünkü grup ne kadar büyük ise toplumu yansıtmaya gücü o derecede fazladır . Ayrıca son 20 yılda tanılandırılmış 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 (13).

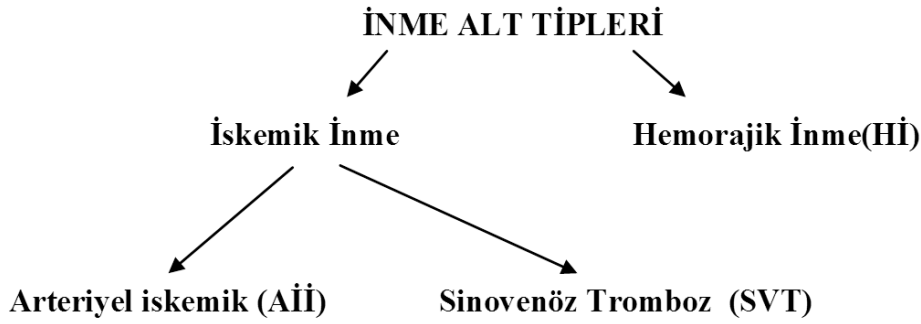
2.2. PATOGENEZ

Beynin iskemik hasarı üç mekanizma sonucunda oluşur: emboli, tromboz veya azalmış sistemik perfüzyon. Emboli en sık kalpten köken alır ve kardiyak duvarlardaki pıhtılardan veya kapakçıklardaki vejetasyonlardan kaynaklanır. Soldan sağa şanlı kalp hastalıkları bu şekilde emboli oluşumuna yatkınlık sağlar. Ateroskleroz erişkinlerde çoğu trombotik olayın nedeni iken çocuklarda trombozun çok nadir nedenidir. Lokalize luminal pıhtı çocuklarda sıklıkla polisitemi veya hiperkoagülabilité durumlarında oluşur. Anatomik anormallikler fibromusküler displazi, fokal arteriyopatiler veya vasküler malformasyonlar da pıhtı oluşumuna ve mekanik tıkanıklığa yol açabilir. Sistemik basınçtaki azalma serebral perfüzyonu bozacak düzeyde ise merkezi sinir sistemi azalmış perfüzyona bağlı zedelenebilir. Hipovolemiye bağlı sistemik hipotansiyon gibi kardiyak pompa fonksiyon bozukluğu (konjenital kalp hastalığı ve düzeltme operasyonlarına bağlı) da hipotansif serebral iskemik hasarın sık nedenlerindendir. Hipoperfüzyona bağlı hasar emboli ve trombozun aksine 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. Kanama, kan ekstravasküler, intrakranyal veya intraspinal aralığa geçtiği zaman oluşur. Bu durumda spinal kord hasarı, hem kanın yer işgal eden kitle etkisine hem de kanamanın sonucu iskemiye bağlıdır. Çocukluk çağında görülen inme nedenleri Tablo 2.1’de özetlenmiştir.

Tablo 2. 1. Çocukluk çağında görülen inme nedenleri

TROMBOZ <i>Vasküler displaziler</i> • Moyamoya hastalığı • Nörofibromatozis tip 1 • Fibromuskuler displazi • Dissekan anevrizma • Vasküler malformasyonlar <i>Vaskülopati</i> • Orak hücre hastalığı • Radyasyon • Travma <i>Vaskülit</i> • Enfeksiyon aracılı (menenjit, viral ve postviral) • Otoimmün aracılı (sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodosa, takayasu arteritis, Henoch Schönlein purpurası, Kawasaki hastalığı) <i>Vazospazm</i> • Migren • Kokain kullanımı • Yapıştırıcı inhalasyonu • Eşekarısı/akrep sokması	<i>Hematolojik etiyolojiler</i> • Hemoglobinopatiler (orak hücre hastalığı, orak C hastalığı) • Polisitemi • Trombositoz • Lösemi/lenfoma • Koagülopati ve protrombotik durumlar ➤ Faktör V Leiden mutasyonu ➤ Protrombin 20210A mutasyonu ➤ Metilen tetrahidrofolat redüktaz mutasyonu ➤ Protein S eksikliği ➤ Protein C eksikliği ➤ Antitrombin III eksikliği • Lupus antikoagülanı ve Antifosfolipit antikoru • Oral kontraseptif kullanımı • L-asparaginaz • Dissemine intravasküler koag. <i>Metabolik</i> • Homosistinüri • Fabry hastalığı • Sülfid oksidaz eksikliği • Mitokondriyal bozukluklar • Üre döngüsü bozuklukları • Organik asidemiler	EMBOLİ <i>Kardiyak hastalıklar</i> Konjenital ➤ Aort stenozu ➤ Mitral stenoz ➤ Ventriküler septal defekt ➤ Patent duktus arteriyozus ➤ Sağdan sola şanlı konjenital kalp hastalıkları Edinilmiş ➤ Endokardit ➤ Kardiyomiyopati ➤ Atriyal miksoma ➤ Aritmi ➤ Hava embolisi ➤ Yağ embolisi KANAMA <i>Kafa travması</i> • Subdural kanama • Epidural kanama <i>Spontan gelişen</i> • Arteriyovenöz malformasyon • Mikotik anevrizma • Sakküler anevrizma • Trombositopeni • Hemofili • Diğer kanama diyatezleri
---	---	---

2.3. SINIFLAMA



2.3.1. Arteriyel İskemik İnme

Damarlarda tıkanmaya bağlı gelişen inmeler atardamara bağlı ise; arteriyel iskemik inme olarak adlandırılır. Erişkinlerde neden sıklıkla ateroskleroz iken çocuklarda ateroskleroza bağlı iskemik inme nadir görülür.

Çocuklarda inme oluşumunda rol oynayan en önemli risk etmenleri 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 (14).

Çocuklarda ateroskleroza bağlı gelişen akut iskemik inme ve erken ateroskleroz ailevi lipoprotein metabolizması bozuklukları ve homosistinüri olan hastalarda görülebilir (15,16). Aterosklerotik olmayan kalp hastalığı çocukluk çağı iskemik inmelerinde en büyük paya sahip olup, olguların yaklaşık %30'unda altta yatan durumdur (2,17,18). Çocuklarda iskemik inmeye yol açabilecek kardiyak nedenler Tablo 2.2'de gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda kalp hastalıklarının, incelenen olgu serilerinde inmelerin %50'sinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (19). Polisiteminin eşlik ettiği siyanozlu kalp hastalıklarında tromboz ve emboli riski artmıştır (20). Protrombotik bozukluklar, orak hücreli anemi, demir eksikliği anemisi gibi pek çok hematolojik hastalığın çocuk hastalarda iskemik inme riskini artırdığı düşünülmektedir. Çalışmalar hastaların %13-%60 aralığında değişen bir bölümünde en az bir protrombotik faktör gösterilmiştir (17,21,22). 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. Ayrıca suçiçeği gibi viral enfeksiyonlar seyrinde ve sepsiste klinik olarak tromboza yol açan edinsel protein C ve S yetersizlikleri ortaya çıkmaktadır (23).

Tablo 2. 2. Pediatrik Aİİ olgularında kardiyak kökenli etyolojik faktörler (17)

Patoloji	Görüşler
Konjenital kalp hastalıkları	Konjenital olmayan patolojilerden daha sık Hastalık erken yaşta ortaya çıkar Mekanizmalar; -Sağ-sol şanta bağlı tromboembolizm -Hipoksemiye ikincil gelişen polisitemi -Demir eksikliği anemisi -İyatrojenik(kateterizasyon, cerrahi onarma)
Konjenital olmayan kalp hastalıkları	Örnekler; -Romatizmal kalp hastalığı -Endokardit-miyokardit -Kardiyomiyopati -Disritmiler -İyatrojenik(kemoterapi) -Mitrak kapak prolapsusu*
*Muhtemel sebeptir, kanıtlanmamış	

Antifosfolipit antikorları olan veya sistemik lupus eritematozuslu çocuklar arteriyel veya venöz tromboz açısından yüksek risk taşırlar ve trombozun %50'den fazlası merkezi sinir sisteminde ortaya çıkar (24). Beyin iskemisi olan çocuklarda antifosfolipit antikorları varlığı artan sıklıkta bildirilmektedir. Antifosfolipit antikorları ; lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikorlarından oluşmaktadır. Bu antikorlar fosfolipitlere bağlı olan antikorlarla etkileşirler ve pıhtılaşma testlerini bozarlar (25-7).

Yapılmış çalışmalarda sıklığı değişken olmakla birlikte orak hücreli anemi (OHA) tanılı hastalarda iskemik inme sıklığı belirgin olarak artmıştır. Kamerun'da yapılmış bir çalışmada iskemik inmeli hastaların %32'sini OHA tanılı hastaların oluşturduğu bildirilmiştir (28). Şaşırtıcı olarak, ağrı ve aplastik kriz olmadan da inme gelişebilir. Bu hastalarda inmenin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, anemi, damar endotelinde oraklaşmış eritrositlerin yarattığı travma, mikrovasküler tıkanıklıklar rol alabilir. Tekrarlama riski oldukça yüksektir ve ilk 3 yaşa kadar %50 oranında tekrarladığı bildirilmiştir (29). Orak hücre anemisine bağlı gelişen inmenin proksimal orta beyin arter veya distal internal karotis arterin daralması sonucu geliştiği de düşünülmektedir (22). Daralmanın oluşum mekanizması bilinmemektedir (29).

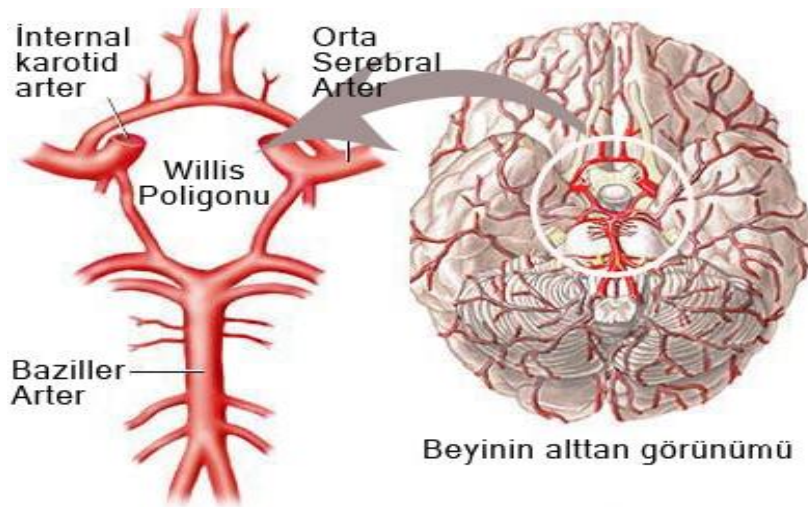
Enfeksiyon hastalıkları da çocuklarda inme gelişiminde rol oynar. Altı ay ile 10 yaş arası inme geçiren çocukların %30'a yakınında suçiçeği sonrası damar hasarı saptanmıştır. Su çiçeği sonrası damar bozukluğu olan çocuklarda belirgin bulgular, distal internal karotis arter

ve proksimal serebral arterlerde intrakranyal arter darlığı ve eşlik eden subkortikal enfarktılardır (30).

Moyamoya, nedeni bilinmeyen kronik, yangısal olmayan, tıkaçıcı kafa içi bir damar hastalığıdır. Moyamoya özellikle Japonlarda görülmekle birlikte tüm etnik gruplarda bildirilmiştir. Hem çocuk hem de erişkinlerde görülür. Moyamoya, geçici iskemik atak, nöbetler, istemsiz hareketler ile erişkinlerde kafaiçi ve subaraknoid kanamalara yol açar. Tanı, distal internal karotis arterin supraklinoid kısmının darlığı ve sigara dumanı görünümü veren yoğun yan damar gelişimi ile belirgin anjiyografi bulgularına dayanmaktadır (31).

“Ekstrakraniyal arter diseksiyonu”, çocuklar ve genç erişkinlerde inmenin sık görülen bir nedenidir. Çocuklarda intrakraniyal arter diseksiyonu, ekstrakraniyal arter diseksiyonu kadar sık görülür. Arteriyal diseksiyon pek çok nedene bağlı gelişse de en sık travma sonrası görülür. Tanı, MRA veya konvansiyonel anjiyografi ile konulur (31).

Yenidoğan inmesi, tüm çocukluk çağı inmelerinin dörtte birini oluşturmaktadır. Yenidoğan inmesinin tekrarlama hızı çocukluk çağı inmesine göre daha azdır (32). Nedenleri arasında; kalp hastalıkları, enfeksiyon, pıhtılaşma bozuklukları, ve/veya perinatal olaylar sayılabilir. Ancak hastaların büyük bölümünde neden bulunamamaktadır. Faktör V Leiden (FVL) ve protrombin mutasyonu, protein C, protein S ve antitrombin III (AT) yetersizlikleri gibi pıhtılaşma bozukluklarının, beyin tromboembolizmi olan süt çocukları ve çocukların %50'den fazlasında saptandığı bildirilmiştir (31,32). Son veriler, pıhtılaşma bozukluklarının yenidoğan inmesinin daha büyük bir bölümünden sorumlu olabileceğini bildirmektedir. Santral sinir sistemi kanlanması Willis poligonu olarak adlandırılan sistem ile sağlanır (Şekil 2.1).



Şekil 2. 1. Willis poligonunun tipik şematik görünümü

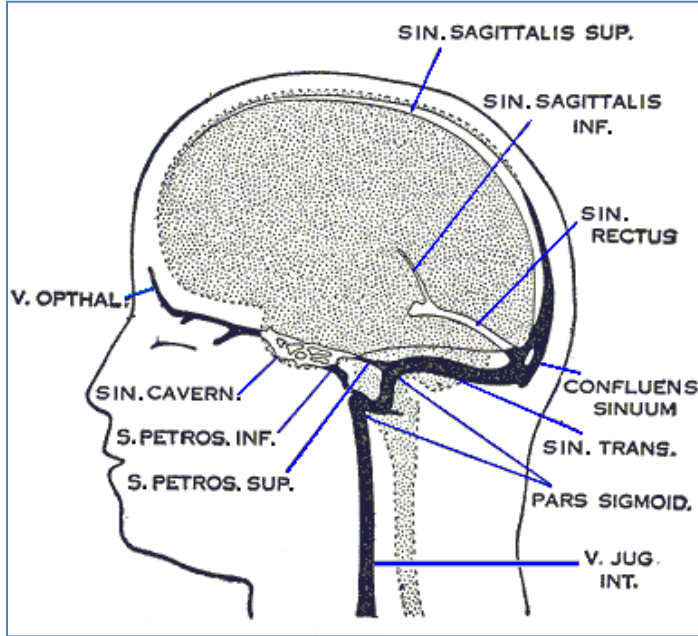
(arteria communicans anterior, arteria cerebri anterior, arteria carotis interna, arteria communicans posterior, arteria cerebri posterior, arteria basilaris willis poligonunun yapısına katılırken arteria cerebri media katılmaz)

Anterior Sirkülasyon; frontoparietal loblar, temporal lob ön tarafı, optik sinir ve retina, derin gri madde yapıları, posterior sirkülasyon; temporal lob medial kısmı, vizual oksipital korteks, talamus, beyin sapı, üst spinal kord, serebellum, işitme ve denge sistemi alanlarını besler. Belirti ve bulgular lezyonun yerleşim yerine göre değişir (Tablo 2.3.).

Tablo 2. 3. İnmeli hastada lezyonun yerleşim yerine göre belirti ve bulgular
<i>Anterior serebral arterin sulama alanı</i> ✓ Karşı taraf kol ve bacakta paralizi ✓ Paraliziye paralel duysal defisit ✓ Bilinç değişiklikleri ✓ Barsak-mesane inkontinansı
<i>Orta Serebral arter sulama alanı</i> ✓ Vücut karşı yarısında kol ve yüzü, bacaklardan daha fazla etkileyen paralizi ✓ Paraliziye paralel duyu defisiti ✓ Görme alanı yarısında körlük ✓ Dominant hemisfer (genellikle sol) etkilendiyse afazi ✓ Agnozi ✓ Lezyona doğru bakış
<i>Posterior serebral arter sulama alanı</i> ✓ Görme alanı yarısında görme kaybı ✓ 3.sinir paralizisi ✓ Visual agnozi ✓ Bozulmuş hafıza ile birlikte bilinç değişiklikleri ✓ Kortikal körlük
<i>Beyin sapı ve serebellum</i> ✓ Kusma ✓ Ataksi ✓ Senkop ✓ Disartri, disfaji ✓ Nistagmus ✓ Diplopi ✓ Diskonjüge bakış ✓ Duyu kaybı ✓ Hemiparazi, kuadriparezi, kilitlenme sendromu

2.3.2. Sinovenöz Tromboz

Dura materin iki yaprağı arasında yer alan bu kanallar beynin venöz kanının drenajını ve beyin omurilik sıvısının boşaltımını sağlar, internal juguler vene açılır. Tanı sinovenöz kanallarda trombüs görülmesi veya kan akımının görülememesi ile konur. Beynin venöz sinüsleri Şekil 2.2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. 2. Dural venöz sinüsler

Tromboz oluşumunda 3 değişiklik söz konusudur;

1.Damar duvarı değişiklikleri, 2.Kan akımındaki değişiklikler, 3.Pıhtılaşma faktörleri veya inhibitörlerin kan düzeyindeki değişiklikler. Venöz trombozlarda staz ve pıhtılaşma ön plandadır.

Venöz trombozların büyük bölümü üst sagittal sinüste görülür ve bazen yan sinüs trombozu da tabloya eşlik eder. Sinovenöz tromboz oluşumunda pek çok risk etmeni rol oynar. Bunlar; baş-boyun enfeksiyonları, dehidratasyon, perinatal komplikasyonlar ve pıhtılaşma bozuklukları olarak sınıflandırılabilir. Protrombotik sorunlar hem erişkin hem de çocuklarda SVT'a neden olabilir. G20210A protrombin-gen mutasyonu ve faktör V Leiden varlığı en sık görülen genetik bozukluklardır (33-5). Sinovenöz trombozlu çocuklarda, protrombotik bozuklukların sıklığı %12 ile 50'dir ve antikardiyolipin antikor varlığı en sık görülen edinsel bozukluk olarak bildirilmiştir (31,36,38).

Yenidoğanlarda sinovenöz trombozu olan olgular sıklıkla letarji ve konvülsiyon ile karşımıza çıkar (11). Sütçocuklarında, geniş alanı tutan sinovenöz tıkanıklıklarda, nörolojik semptomlara, skalp venlerinde belirginleşme, fontanel bombeliği, kranyal suturlarda ayrılma eşlik edebilir. Daha büyük çocuklarda ise sıklıkla belirgin baş ağrısı, papilödem, bazen VI.

kraniyal sinir felcinin eşlik ettiği ‘psödötümör serebri’den ayrımı zor bir tablo karşımıza çıkabilir. Psödötümör serebri nedeniyle tetkik edilen hastalara anjiyografi yapıldığında %25’inde sinovenöz tromboz saptanmıştır (39). Sinovenöz trombozu olan çocukların %18’inde ise santral skotom ve diplopiyi de içeren görme bozuklukları tanımlanmıştır (13). Hemiparezi ve fokal semptomlar hastaların %35-%45’inde görülür, venöz infarkt alanı ile yüksek korelasyon gösterir (13). Konvülziyon ile başvuru yenidoğanların %71’inde, sütçocukları ve büyük çocukların %48’inde görülür (13).

Kanada Çocuk İskemik İnme Kayıt Dairesi’nin verilerine göre çocuklarda SVT sıklığı yılda 0,6/100 000 olup en sık ilk bir yaşta görülmektedir (13).

2.3.3. Hemorajik İnme

Çocuklarda diğer inme tiplerine göre daha az sıklıkta görülmektedir. Kanama subdural, subaraknoid, intraparaknoidal veya intraventriküler bölgede olabilir. Daha önce de bahsedildiği gibi Dünya Sağlık Örgütü beyin fonksiyonlarını bozmayan subaraknoid kanamaları ‘İnme’ tanımı altında değerlendirmese de pek çok araştırmacı çalışmalarına bu olguları da dahil etmiştir. Günümüz verilerine göre travmatik olmayan kanamaların en sık nedeni vasküler anormalliklerdir (arteriovenöz malformasyon, kavernöz malformasyon, venöz anjiyoma, ve Moyamoya hastalığı). Oluşumunda malign hastalıklar ve travma gibi pek çok risk faktörü bildirilmiştir. Ayrıca hemofili, trombositopeni, karaciğer yetersizliği, lösemi ve varfarin kullanımı gibi birincil ve ikincil pıhtılaşma bozuklukları da hemorajik inmeye yol açabilir (31).

Küçük çocuklarda mental durum değişiklikleri, nöbet kusma gibi spesifik olmayan semptomlar gösterebilirken, büyük çocuklarda bunlara ek olarak fokal nörolojik semptomlarda görülebilir. Yaşa göre kan basıncı 90 persantilin üzerinde saptanabilir. Araştırmalara göre nontravmatik intrakranyal kanaması olan çocukların yaklaşık %50’sinde kalıcı defisit olmamakta, vasküler anormalliğe bağlı intraparaknoidal kanaması olan çocuklarda da prognoz diğer gruplara göre daha iyi seyretmektedir (31).

Çocuklarda arteriovenöz malformasyon (AVM) sıklığı 1/100 000’dir ve AVM’lerin sadece %10 ile 20’si çocukluk çağında belirti verir. Arteriovenöz malformasyonların çoğu beyin yarıkürelerinde görülür ve %10’u arka çukurda bulunmaktadır. Kanamanın ilk kez görülme olasılığı yılda %2- 4 civarındadır. Mortalite çocuklarda erişkinlere nazaran yüksektir (40). Manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik rezonans anjiyografi ile AVM tanısı kesinleştirilir.

Anevrizmaların ortalama %1-2'si çocukluk çağında belirti vermekte olup çocuklarda en sık yerleşim yeri internal karotis arterin kafa içi kısmı boyunca görülmektedir (22). Vertebral ve baziller arterler diğer en 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 (40).

Ciddi trombositopeni az sayıda hastada serebral kanamaya yol açar. Belirgin intraparakimial kanama riski yalnızca 20 000/mm³ ve altındaki trombosit sayılarında ortaya çıkar. Beyaz cevherde küçük peteşiyal kanamalar parankimial kanamadan daha sık görülür. Trombositopeni nedenleri arasında idiyopatik trombositopenik purpura, enfeksiyon ve malignansi sayılabilir (41). Tablo 2.4'te inmenin genetik ve metabolik nedenleri özetlenmiştir.

Tablo 2. 4. İnmenin genetik ve metabolik nedenleri		
Trombotik/Embolik İnme	Kanama	Bilinmeyen Mekanizma
• Faktör V Leiden mutasyonu • Protrombin 20210a mutasyonu • MTHFR eksikliği • Homosistinüri • Orak hücre hastalığı • Fibromusküler displazi • Fabry hastalığı	• Faktör VIII eksikliği • Faktör IX eksikliği • Faktör XI eksikliği • Orak hücre hastalığı • Familial kavernöz anjiyom • Familial intrakranyal anevrizma • Metil malonik asidemi • Propiyonik asidemi	• Organik asidemi • Mitokondriyal bozukluk • Üre siklus bozuklukları • Sülfat oksidaz eksikliği

2.4. İNMELİ ÇOCUĞA YAKLAŞIM

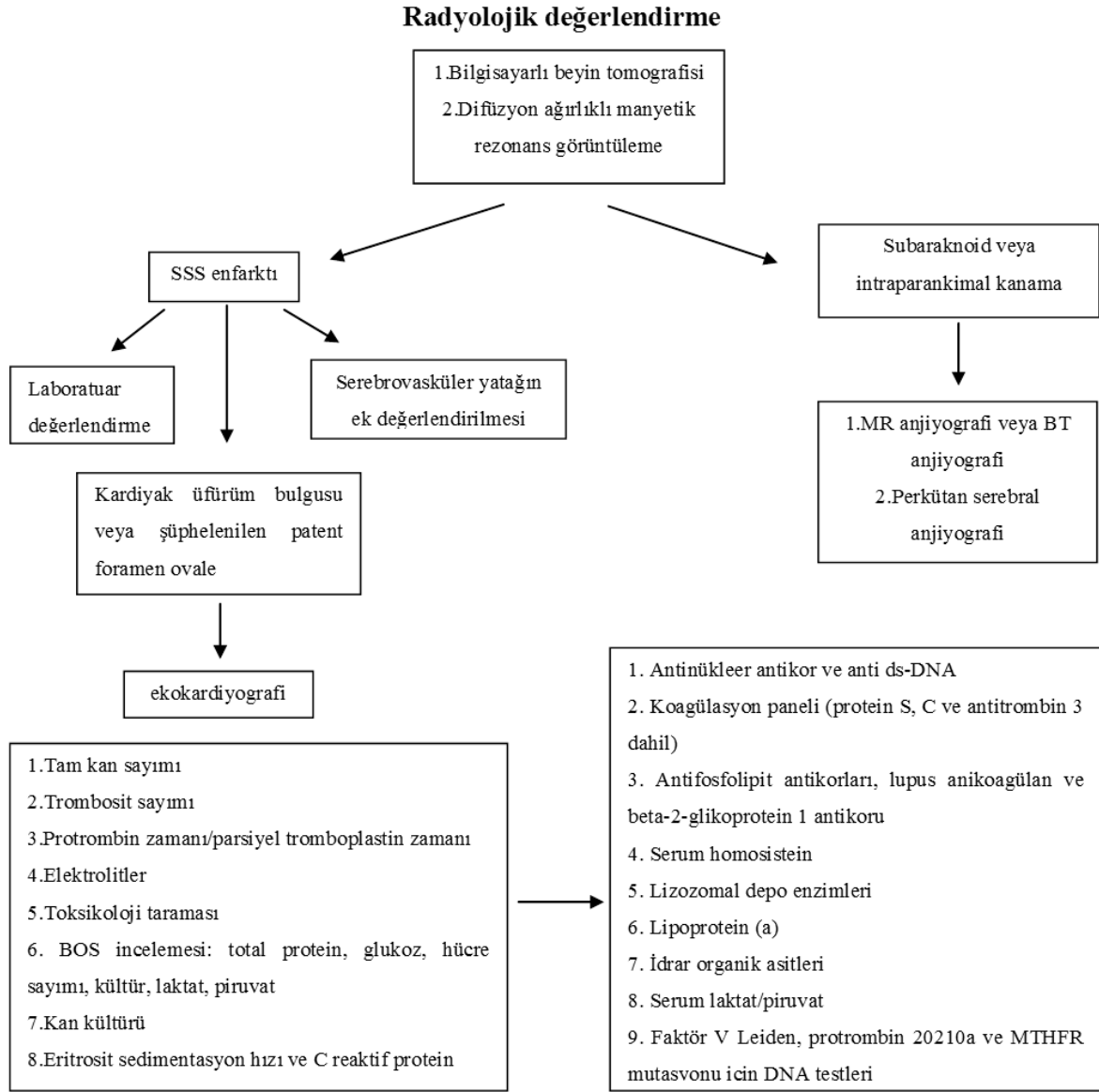
Çocuklarda inme tanısı güç ve çoğunlukla geç konulmaktadır, yaklaşım konusunda fikir birliği yoktur. Çocuklukta inmenin erişkinlere göre az görülmesi, fokal epilepsi, ensefalit, migren ve demiyelizan hastalıklarla karıştırılması, hastanın şikayetlerini söyleyememesi nedeniyle özellikle yaş küçüldükçe tanının zorlaşması, genelde Todd paralizi sanılması tanındaki gecikmelerin nedenleri arasındadır.

Destekleyecek semptomları olan hastada inmeden klinik olarak şüphelenilmesi tanının ilk adımını oluşturur. Hemiparezi, baş ağrısı, afazi, dizartri, diplopi ve mental durum değişiklikleri gibi fokal semptomların görülmesine rağmen inme tanısı ilk olarak göz önüne alınmamaktadır.

İnmeli çocuğun değerlendirilmesinde nöroradyolojik ve laboratuvar değerlendirmeler eş zamanlı yapılmalıdır. Hastaları incelemeye başlarken baş-boyun bölgesini kapsayan travma öyküsü (arteryel diseksiyon açısından), nedeni açıklanamayan ateş veya geçirilmiş enfeksiyon varlığı, yakın zamanda (son 9 ay) geçirilmiş suçiçeği enfeksiyonu hikayesi (anjyopati açısından), ilaç alımı, gelişme geriliği varlığı, ailede kanama bozukluğu, miyokard enfarktüsü, derin ven trombozu, hiperlipidemi öyküsü, kokain amfetamin kullanımı ve eşlik eden baş ağrısının varlığı sorgulanmalıdır. Özellikle dikkatli bir aile öyküsü ve doğum öyküsü alınmalı, erken yaşta görülen damar hastalıkları, hematolojik hastalık ve zeka geriliği varlığı önemle sorgulanmalıdır (22). İnme şüphesi olan hastalarda yapılması gereken tetkik ve görüntüleme yöntemleri Tablo 2.5’te özetlenmiştir.

Görüntüleme yöntemlerinin her birinde ayrı ayrı avantaj ve dezavantajlar karşımıza çıkar. Transfontanel ultrasonografi ön fontaneli açık çocuklarda uygulanabilir, ventrikül içi ve germinal matriks kanamalarının tanınmasında yararlıdır ancak iskemik inmeyi belirlemede, özellikle kortikal ve arka çukur kaynaklı enfarktlarda yetersizdir. Kraniyal BT kolay ulaşılabilen bir görüntüleme yöntemidir ve akut kanamaların tanınmasında yararlıdır, ancak erken dönemde iskemik lezyonları göstermede yetersizdir (31). İlk seçilecek yöntem MRG’dir ancak MRG mümkün olmadığında kanamanın dışlanması için BT incelemesi şarttır. MRG infarkt göstermede BT ise kanamanın gösterilmesi açısından daha değerlidir. Pahalı olması, her merkezde yapılamaması, metal protez ve pace maker olan hastalarda kullanılamaması da MRG’nin dezavantajları arasında sayılabilir. Manyetik rezonans anjiyografi ve transkranyal doppler incelemelerin artmış duyarlılığı sonucu büyük damar hastalıkları bu yöntemlerle hızlı bir şekilde tanılandırılmaktadır. Difüzyon, perfüzyon, gradiyen, eko ve FLAIR inceleme gibi pek çok yeni MR teknikleri inmeli hastaların incelenmesinde kullanılmaktadır. Difüzyon MRG infarkt alanının daha erken gösterilmesinde ve yaşının saptanmasına yardımcıdır (42,43). Manyetik rezonans anjiyografi arteriyel hastalıklarının incelenmesinde de yararlıdır. Sinovenöz tromboz tanısında, çocuklarda tanı için en uygun teknik MRG ve MR venografidir (42). Ultrason da bu konuda yararlı olabilir. Ultrason ekstrakranyal arter diseksiyonu olan hastaların %90’dan fazlasında sıra dışı akım yollarını saptayabilmiştir (44). İskemik inmeli bir hastada MRA normalse veya net bir sonuç veremiyorsa veya Moyamoya ihtimali varsa ve cerrahi planlanıyorsa konvansiyonel anjiyografi ile incelemeyi sürdürmek gerekir (45).

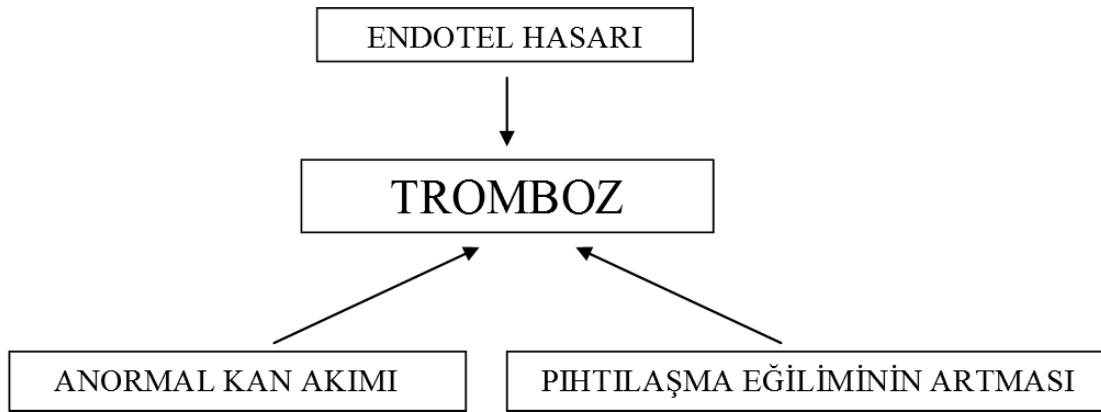
Tablo 2. 5. Çocuklarda inmenin tanısal değerlendirilmesi (39).



2.5. TROMBOZ VE TROMBOFİLİ

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. Bu başlık altında özellikle trombofiliye yol açabilecek durumlar derlenmiştir.

Tromboz endotel yaralanmasına yanıt olarak gelişen fizyolojik ve hayat kurtarıcı bir mekanizmadır. Endotel hasarı tromboz gelişiminde en baskın etkiye sahip olsa da her zaman gerekli değildir. Protrombotik veya antitrombotik etkiler arasındaki dinamik dengede herhangi bir bozulma, lokal pıhtılaşma olaylarını başlatabilir (Şekil 2.3).



Şekil 2. 3. Virchow'un tromboz üçlüsü

Endotelin devamlılığı en önemli tek faktördür. Ayrıca, endotel zararı yerel kan akımını ve/veya pıhtılaşma özelliğini de değiştirebilir: anormal kan akımı (staz veya çalkantı) da endotel zararına neden olabilir. Faktörler birbirinden bağımsız olarak ya da birlikte hareket ederek trombus oluşumuna yol açabilir.

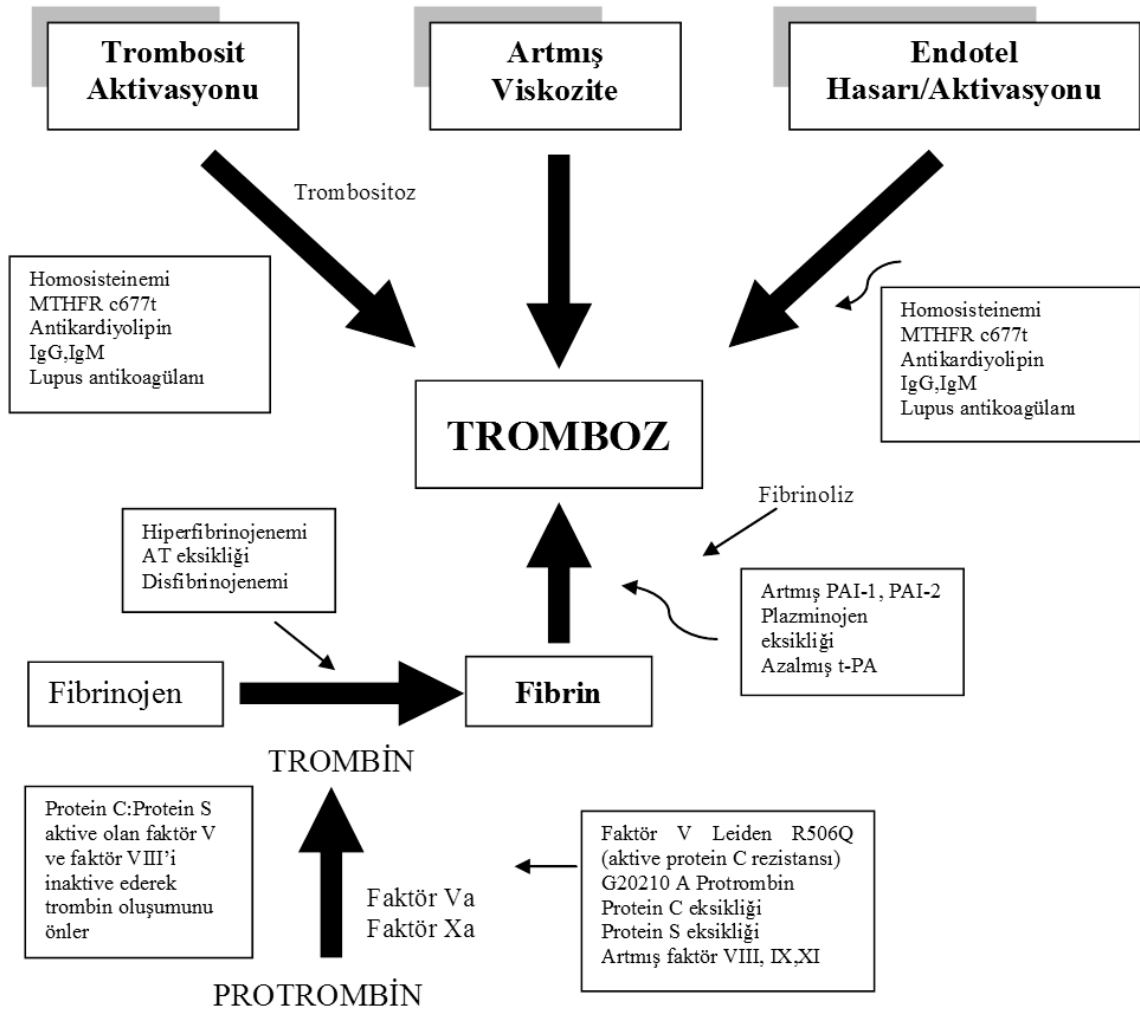
Endotelin kaybı subendotelyal kollojenin ve diğer trombosit uyarıcılarının açığa çıkmasına, trombositlerin yapışmasına, doku faktörü serbestleşmesine prostasiklin ve plasminojen aktivatörünün baskılanmasına yol açar. Fonksiyonu bozulan endotel daha fazla miktarda prokoagülan faktörler (örneğin trombositlere 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 neden olur. Özellikle staz venöz trombozlarda önemli rol üstlenir.

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 ayrılabilir. (Tablo 2.6, Şekil 2.4).

Tablo 2. 6. Trombozun primer ve sekonder nedenleri

<i>Primer (Genetik)</i> 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
<i>Sekonder (Akiz/Kazanılmış)</i> 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 • Atrial fibrilasyon • Kardiyomiyopati • Nefrotik sendrom • Hiperöstrojenik durumlar • Oral kontraseptif kullanımı • Orak hücreli anemi • Sigara-tütün içilmesi



Şekil 2. 4. Trombozun primer ve sekonder nedenleri

2.5.1. Kalıtsal Trombofili Nedenleri

Tromboza ait temel taşlar ilk kez 1850’li yıllarda venöz staz, endotel hasarı ve hiperkoagübilite olarak tanımlanmıştır. Hiperkoagülabilitate kalıtsal özellik gösterebilir. Bunun sonucunda genetik olarak tromboz riski artması hereditör trombofili olarak adlandırılır. Tromboz multifaktöriyel bir hastalıktır. Genellikle hereditör ve akkiz risk faktörlerinin bir arada olması ile gelişir. Hereditör risk faktörü bulunan hastalar ömür boyu akkiz bir uyarana ile tromboz geliştirme riskini taşımaktadır (46). Hastada ilk trombotik atağı genç yaşta geçirme (<45 yaş), tekrarlayan tromboembolik olay, ailede tromboz hikayesi, mezenter ve beyin gibi olandışı bölgelerde tromboz varlığı, erken veya ölü doğumların varlığında hereditör bir eksiklik olma ihtimali yüksektir (47).

Andrew ve ark. (48) çocukluk yaş grubu tromboz insidansını yenidoğan bebekler için her 100 000 hastane başvurusunda 240, daha büyük çocuklar için ise 53 olarak bildirmektedir. Aynı rakamlar erişkin dönemi için 78’dir. Ülkemizde Hacettepe Çocuk Hastanesi’nde Gürgey

ve ark.(49) tarafından yapılan çalışmada, çocuklarda hastaneye başvuru sırasında tromboz oranı 78/100 000 olarak bildirilmekte ve yurdumuz için önemli bir sorun olarak vurgulanmaktadır. Çalışmalarda trombotik atak geçiren çocuklarda trombozun tekrarlama olasılığı %7-18.5, tromboza bağlı ölüm oranı %2.2 olarak belirtilmiştir (48,49).

En sık görülen hereditör trombofili nedenleri bu bölümde özetlenmiştir.

2.5.1.1. Aktive Protein C Direnci

Aktive protein C (APC) direnci venöz tromboz riskini oluşturan en sık genetik risk faktörüdür. Tüm tromboz olaylarının %20'si, ailevi tromboz olgularının da %80'ini oluşturmaktadır (48,50). İlk keşfedildiği Hollanda şehrine atfen 'Leiden' ismini almıştır.

Protein C 62 kilodalton ağırlığında, karaciğerde sentez edilen ve K vitaminine bağımlı bir plazma proteinidir. Aktive protein C koagülasyon sisteminde nonproteolitik düzenleyici proteinlerden faktör Va ve faktör VIIIa'yı inhibe etme özelliğindedir (51). Faktör V geni 1. kromozomun üzerinde yer alır 25 ekzona sahiptir. Faktör V gen bölgesinde 1691. sıradaki guaninin yerine adenin bazının geçmesi sonucu 506. sıradaki arginin glutamine dönüşür ve mutant allel, FVQ506 veya faktör V Leiden (FVL) molekülü oluşur (52).

1691A mutasyonu sonucu faktör V'in aktive protein C tarafından yıkılımı gerçekleşmemiş olur ve faktör V'in inaktivasyonu normale göre 10 kat daha yavaş gerçekleşir. Ortamda protrombinaz kompleksi tarafından kullanılabilir daha fazla oranda faktör V mevcut hale gelir. Sonuç olarak trombinin prokoagulant aktivitesinde artma yani hiperkoagulabl konum ortaya çıkar (47,50). Otozomal dominant kalıtılır. APC direncinin %85'ini FVL mutasyonu oluşturmaktadır (53).

Faktör V geninde herhangi bir değişiklik oluşmaksızın ortaya çıkan APC direnci tanımlanmıştır. APC direnci sekonder olarak antifosfolipit antikor sendromu, HELLP sendromu, oral kontraseptif kullanımı, kanser ve gebelikte oluşabilir (54-6).

FVL mutasyonunun tromboemboli riskini homozigotlarda 80, heterozigotlarda ise 7 kat artırdığı bildirilmiştir (50,57,58). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Behçet hastalığı ile Faktör V Leiden mutasyonu birlikteliğinin normalden 3 kat fazla olduğu saptanmıştır (59,60).

FVL mutasyonu olan kişilerde östrojen kullanımı sonrası venöz tromboz olasılığında 34 kat artma saptanmıştır (56).

Semptomatik FVL mutasyonu saptanan çocuklarda ilk trombotik atağı izleyen birinci yılda tekrar tromboembolik olay görülme sıklığı %8-10 arasında tespit edilmiştir. FVL mutasyonu büyük coğrafi ve etnik farklılıklar gösterebilir. A.B.D' de yapılan çalışmada Asya kökenli Amerikalılarda mutasyon sıklığı %3,4 iken, Afrika kökenli Amerikalılarda %0,7

saptanmıştır (61). Kuzey Almanya’da %12, Yunanistan ve İsveç’de bazı bölgelerde %15, Bulgaristan’da %12,4, Güney Afrika, Çin, Japonya ve Taiwan’da ise %0,5-1,1 oranları bildirilmiştir (62-5). Bunun dışında bazı Ortadoğu ülkelerinde Arap ve Musevilerde yapılan çalışmalarda sıklığın %24’e kadar ulaştığı gruplar bildirilmiştir (66). Ülkemizde yapılan çalışmalarda; Özbek ve ark. (67) %6,4, Akar ve ark (68) %9,4, Gürgey ve ark. (69) %7,8 ve Vurkun ve ark. (70) %4,7 olarak Türk toplumunda sağlıklı kişilerde heterozigot FVL mutasyon sıklığını saptamışlardır. Güneş ve arkadaşlarının yaptığı bir alışmada 250 sağlıklı yenidoğanda FVL mutasyon sıklığı taranmış %10,4 bulunmuştur (71). Dünyada bu coğrafik ve etnik farklılıklar, FVL mutasyonunun, insanların Afrika’dan Ortadoğu’ya göç ettiği ve doğu ırklarının ayrılmasından sonra, yaklaşık olarak 31 000 ile 34 000 yıl önce ortaya çıktığının düşünülmesine sebep olmuştur. Zenci ve sarı ırkta çok nadiren rastlanması da bu veri ile açıklanmaya çalışılmıştır (72).

2.5.1.2. Protrombin 20210 Gen Mutasyonu

Protrombin karaciğerden sentez edilen tek zincirli bir glikoproteindir. Trombin öncülüdür. Faktör V, faktör VIII, trombosit aktivasyonu ve fibrinojenin fibrine dönüşümü gibi kritik olaylarda rol oynar. 11. kromozomda yer alan protrombin geninin 20210 pozisyonundaki guaninden adenine baz değişimi protrombin düzeylerinde yükselme ile sonuçlanır (73,74).

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 (48,49,57,58). FVL ile birlikteliği büyük risk yaratır (57,75). Ayrıca serebral tromboz açısından da ciddi bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (57). 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 (57,73,76).

2.5.1.3. Antitrombin, Protein C, Protein S Eksikliği

Üç tip eksiklikte otozomal dominant paternde kalıtım gösterirler. Üç proteinde karaciğerde sentezlenir (47,48,57).

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 (48,53). 1966-1999 yılları arasında literatürde 7 olgu bildirilmiştir (48). Heterozigot AT eksikliği: FVL, Protein C ve S eksikliğine göre nadir fakat daha ciddi tromboz riski oluşturur (77).

Homozigot protein C ve protein S eksikliği; doğumdan hemen sonra arteriyel ve venöz kapillerlerde yaygın tromboz, bir veya daha fazla ekstremitede hızla yayılan purpura, nekroz ve gangren ile seyreden, mortalite oranının %50'den fazla olduğu bir tablo olan purpura fulminansa neden olur (77). Heterozigotlarda heparin verilmeden varfarin başlandığında, K vitaminine bağlı proteinler olan protein C ve S seviyesi hızla düşerek geçici hiperkoagulabiliteye yol açar, bu da yaygın cilt nekrozları ile sonuçlanır (48,53,57,73).

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 (55,57,78,79).

Antitrombin, protein C ve S eksiklikleri için sadece kantitatif eksikliklerini ortaya koyan antijenik ölçümler yeterli değildir. Bu proteinlerin fonksiyonel aktivitelerini de ölçen testler mutlaka yapılmalıdır (80,81). Ancak fonksiyonel aktivitenin ölçülmesi FVL mutasyonu varlığında yanlış sonuç verebilir bu yüzden öncelikle FVL taranmalıdır (55,82).

2.5.1.4. Hiperhomosisteinemi

Homosistein metioninden sentezlenen bir aminoasiddir. Homosistein metabolizmasında rol oynayan enzimlerin aktivitelerinin eksikliği hiperhomosisteinemi ve homosistinüri ile sonuçlanır (48,55). 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 (48,83,84). Homosistein düzeyi için alınan kan soğuk zincirde laboratuvara ulaştırılmadığı takdirde hatalı sonuç alınabilir.

Hiperhomosisteinemi; endotel hücrelerine direkt toksik etki, protein C aktivasyonun inhibisyonu, endotelial 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 yol açar (85,86). En sık metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve sistation beta sentetaz enziminde defekt saptanmıştır (87). 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 (88,89). Homozigot mutasyon sıklığı sağlıklı popülasyonda %5-17 arasında değişir. Hiperhomosisteinemisinin tromboz riskini 2.5 kat arttırdığı bildirilmiştir (90-2). 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 (48).

2.5.1.5. Yüksek Plazma Faktör Düzeyleri

Faktör VIII, IX, XI ve XII yüksekliğinin tromboz riskini arttırdığını bildiren raporlar vardır (48,57,93). 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 risk taşıdığı bildirilmiştir. Pediatrik tromboembolizmlili hastalarda sıklık % 63, kontrolde % 11.5 saptanmıştır (93,94). 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 (94,95).

2.5.1.6. Lipoprotein (a): (Lp a)

Lp (a), LDL metabolizmasından bağımsız olarak karaciğerden salgınır. 6. kromozomda plasminojen genine çok yakın bir konumda bulunur (96). 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 (48,73,96). Lp (a) düzeyi yüksek saptandığında pratikte kullanılabilecek bir ilaç yoktur. Plazma değişimi veya lipid aferezi önerilmektedir (82).

2.5.2. Trombofili Taraması-Zamanlama

Özellikle protein C-S ve antitrombin eksikliğinden şüphe edilen hastalarda testleri yapma zamanlaması önemlidir. Akut trombozun kendisi antitrombin, protein C-S plazma konsantrasyonlarını geçici olarak azaltır. Heparin 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 (86). Olguların yaşı da önemli faktördür. Antitrombin, protein C-S düzeyleri yaşa göre değişmektedir. Ancak 6. aydan sonra anlamlı seviyelere yükselir, mutlaka değerlendirme yapılırken yaş dikkate alınmalıdır. Gen mutasyonları ve homosistein düzeyi heparin veya varfarinden etkilenmez (46,57,73).

2.6. İNMEDE TEDAVİ ve PROFİLAKSİ TEDAVİLERİ

İnme tedavisinde amaç infarktın büyüklüğünü sınırlamak, prognozu iyileştirmek, rekürrensleri önlemektir. Bu amaca ulaşabilmek için öncelikle etiyolojiye 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 (97), the American College of Chest Physicians guidelines (98) ve the American Heart Association (AHA) guidelines (31). Bu kılavuzlar arasında sadece AHA hemorajik inmeyi değerlendirmektedir. Pek çok yayında bu makaleler değerlendirilmiş ve kıyaslanmıştır (99,100). Her üç çalışmada da tedaviye yönelik araştırmalar yetersizdir (101). Çocuklarda inme tedavisine yönelik daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

2.6.1. Destek Tedavileri

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 övoleminin sağlanması , hiperglisemiden kaçınılmasıdır (102,103). Hipoksemi yokluğunda oksijen tedavisinin faydası gösterilememiştir (31). Kan basıncının düzenlenmesi de bu destek tedavilerinden biridir. AHA kılavuzu Aİİ ve Hİ geçiren çocuklarda kan basıncı düzenlenmesini önermektedir. Tansiyon çok düşürülmemelidir, bilinen tansiyon değerinden 20 mm Hg yüksek olacak şekilde tedavi edilmelidir. Tedavide önerilen ajanlar ‘labetalol’ ve ‘nikardipin’dir (31). Kan basıncı değerleri için spesifik bir kılavuz bulunmamaktadır.

Arteriyel iskemik inme geçiren çocukların yaklaşık %25’inde, hemorajik inme geçiren çocukların ise yaklaşık %20’sinde konvülziyonlar önemli bir komplikasyon olarak karşımıza çıkar ve agresif tedavi gerektirir (31,104). 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 önermiyor, fakat hemorajik inmeli çocuklar için herhangi bir öneri yapmamıştır (31).

Aİİ ve Hİ’li hastalarda bilinç değişikliği gelişmesi önemli bir bulgudur. Bu hastalar acilen intrakranyal basınç artışı açısından değerlendirilmelidir. İntrakranyal basınç artışının diğer bulgu ve semptomları pozisyon ile ilişkili başağrısı (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 intrakranyal basınç artışı tablosu gelişebilir. Hemorajik inmede ise kanamanın oluşturduğu kitle etkisine bağlı olarak erken dönemde intrakranyal 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 (105). Kafa içi basıncı azaltmak için kullanılan diğer medikal yöntemler; hastanın başını 30 derecelik açıyla yüksekte tutmak (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 (106,107). Ayrıca steroid kullanımının sonucu gelişebilecek hipergliseminin olumsuz sonuçları erişkin çalışmaları ile gösterilmiştir (103,108).

2.6.2. Spesifik Tedaviler

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

2.6.2.1. Antiagregan İlaçlar

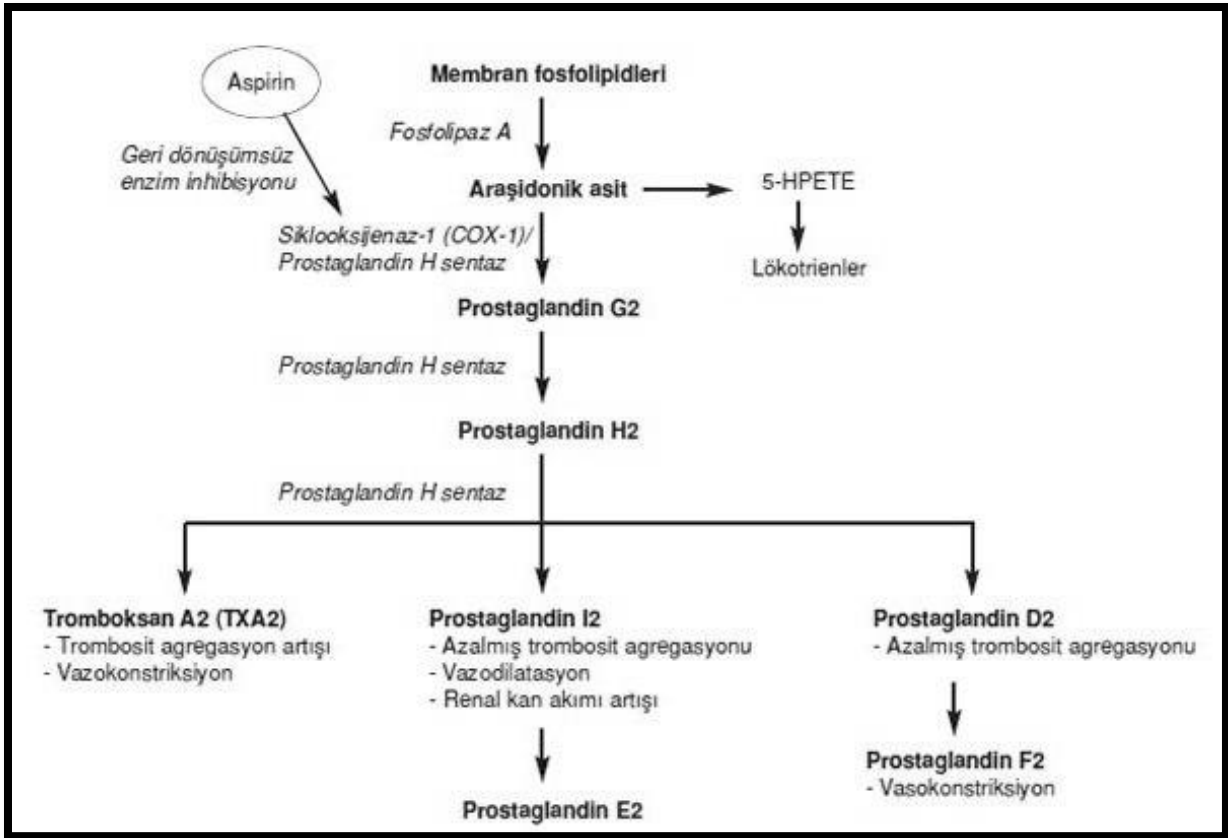
a. Aspirin

Aspirinin milattan önceki yıllarda dahi kullanıldığı bilinmekle birlikte 1897’de kimyager Felix Hoffmann saf ve stabil formda sentetik asetilsalisilik asiti (ASA) üretmiştir. ASA, ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanılan aspirinin etken maddesidir. Kaynağı ise dünyanın her yerinde yetişen söğüt ağacıdır.

1899 yılında Almanya’da, 1900 yılında Amerika’da aspirin adı altında patent alınarak seri üretimine başlanmıştır. 1950’de Dr. Lawrence Craven kendi deneyimlerinden yola çıkarak aspirinin koroner tromboza karşı koruyucu olabileceğini öne sürmüştür. 1960’ların sonlarında Dr. Harvey J. Weiss aspirinin antitrombotik etkisinin trombositler üzerinden, geri dönüşümsüz olarak trombosit agregasyonunu inhibe ederek ortaya çıktığını ve bu etkinin trombositlerin yaşam süresi boyunca sürdüğünü ifade etmiştir. 1971 yılında Prof. John Vane aspirinin prostaglandinler üzerine etkisini göstermiş ve bu buluşuyla 1982 yılında Nobel ödülüne layık görülmüştür. 1980’lerin sonlarından itibaren yayınlanan randomize çalışmaların sonuçları doğrultusunda koroner arter hastalığı ve iskemik inmede akut dönemde ve ikincil korumada aspirinin vasküler mortaliteyi, tekrar infarktüs geçirme ve inme riskini anlamlı derecede azalttığı ortaya konmuştur (109).

Aspirin, membran fosfolipitlerinden derive olan araşidonik asitten prostaglandin sentezini, siklooksijenaz (COX) enzimini geri dönüşümsüz olarak bloke ederek engeller (Şekil 2.5). 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 antitrombotik 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 (110). Belirgin kardiyemboli saptanmamışsa tedaviye K vitamini antagonistleri yerine aspirin ile devam edilebilir.



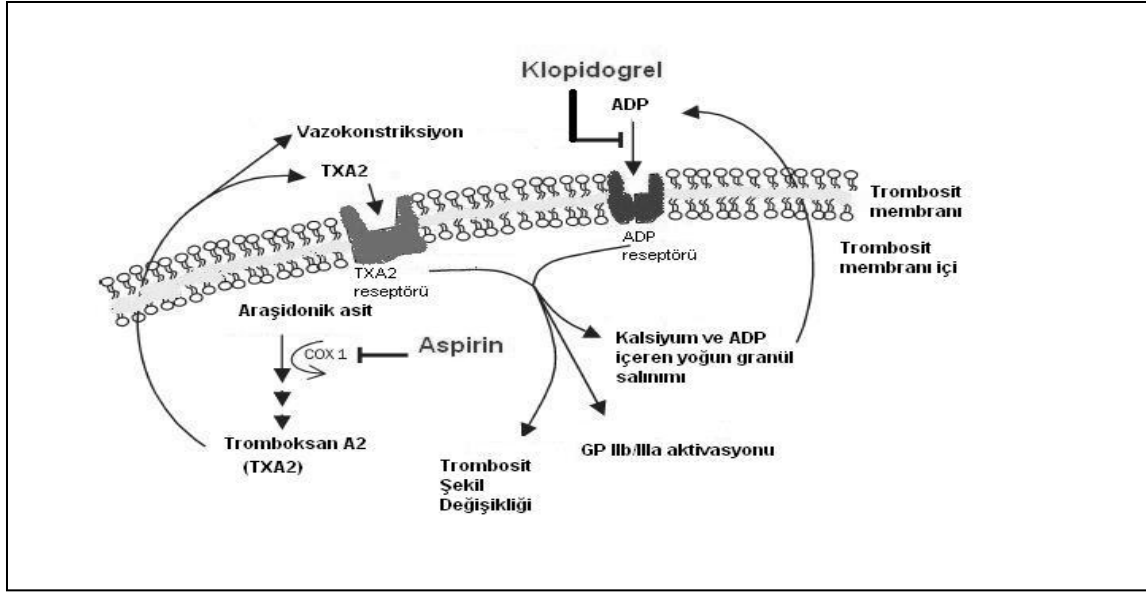
Şekil 2. 5. Aspirinin araşidonik asit metabolizması üzerindeki etkisi

b. Dipiridamol

Aspirinle birlikte pediatrik hastalarda en sık kullanılan antitrombosit ajanlardan biridir (111). Trombositlerin adhezyon ve agregasyonunu inhibe eder. Etkisini özellikle fosfodiesteraz enzim inhibisyonu ile adenosin 3,5 monofosfat (siklik AMP) yıkımını azaltarak gerçekleştirir. Trombosit aktivatörü olan tromboksan A₂ sentezini inhibe eder. Prostaglandin antiagregan etkisini potansiyalize eder. Dozu 3-5 mg/kg/gündür (111).

c. Tienopiridin Türevleri (Tiklopidin, Klopidoğrel)

Adenozin difosfat yolu üzerinden etki gösterirler (Şekil 2.6). Antiagregan etkileri karaciğerde metabolizasyon sonrası ortaya çıkar. Koroner hastalıklar, inme ve geçici iskemik ataklar, periferik damar hastalıklarında erişkinlerde kullanılmaktadır. Çocuk hastalarda kullanımı yaygın değildir. Tiklopidinin en önemli yan etkisi nötropeni ve agranülositoz iken bu yan etki klopidoğrel ile görülmez. Tiklopidin ve aspirinin sinerjistik etkisi nedeniyle bir arada kullanımı da söz konusudur. Maliyeti yüksek ilaçlardır.



Şekil 2. 6. Tiklopidin ve klopidoğrel'in ADP reseptörleri üzerinden etkisi

d. GPIIb/IIIa Reseptör Antagonistleri

Agregasyon için aktive olan trombositlerin glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) reseptörlerine fibrinojenin bağlanarak köprüler oluşturması gerekir. Hereditör bir trombosit fonksiyon bozukluğu olan Glanzman hastalığında bu reseptörler bulunmadığından ya da işlev görmediğinden trombositler kümeleşemez. Bu ilaçlar fibrinojen köprüleri oluşmasını engelleyerek Glanzman fenotipi oluşturarak etki gösterir. Bu grup ilaçlardan en iyi bilineni abciximab (Reopro) bir fare-insan monoklonal antikorudur. Eptifibatid ve tirofiban yine bu gruptan sentetik ilaçlardır (111).

2.6.2.2. Antikoagülan İlaçlar

Antikoagülasyon arteriyel diseksiyonu, dural sinus trombozu ve pıhtılaşma bozuklukları olan çocuklarda ve emboli riski yüksek olanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Giderek kötüleşen bir çocukta veya yeni bir beyin enfarktı gelişiminde antikoagülasyona başlamak yararlıdır (112).

a. Heparin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Heparin anyonik bir mukopolisakkariddir. Etkisini antitrombin ile kompleks oluşturarak gösterir, dolayısıyla indirekt olarak trombinin inhibe eder. 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. Laboratuvar 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.

Heparinin yükleme dozu intravenöz yolla 75 ünite/kg dır. Yükleme dozunu takiben yine intravenöz yolla bir yaşından büyük çocuklarda 20 ünite/kg/saat veya bir yaşın altında 28 ünite/kg/saat devam edilir. Tedavi sırasında aPTT ile izlem yapılmalı, 60-85 saniye arasında tutulmalıdır (32). aPTT terapötik düzeye ulaştığında günlük aPTT ve hemogram kontrolü yapılması önerilmektedir. Heparin tedavisi sırasında aspirin ve diğer antitrombosit ilaçlardan uzak durulmalıdır (109). Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) deri altına 1 mg/kg/doz (yenidoğanda, 1,5 mg/kg/doz; 2 dozda) olarak iki dozda uygulanır (Tablo 2.7). 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 2. 7. DMAH doz ayarlanması (109)

Yaş(ay)	Tedavi(doz)	Profilaktik(doz)
<2	1,5 mg/kg/12 saat (sc)	0,75 mg/kg/12 saat (sc)
>2	1 mg/kg/12 saat (sc)	0,5 mg/kg/12 saat (sc)

Uygulama yolu: sc, cilt altına

Maksimum doz: 2mg/kg/12 saat

Çocukluk döneminde heparin ihtiyacı erişkine göre daha fazladır. Aynı dozda heparine antitrombotik cevap daha azdır çünkü ilk 3 ayda AT seviyesi düşüktür. Heparinin yarılanma süresi 60 dakika olmasına rağmen çocukluk döneminde dağılım aralığı geniştir ve vücuttan atılım hızlıdır (113). Heparin-DMAH tedavisi 5-7 gün uygulandıktan sonra tedaviye K vitamini antagonistleri veya aspirin ile devam edilebilir.

Heparine bağlı en önemli yan etki kanamadır, çocukluk çağında erişkindeki kadar sık görülmemektedir. Kanama varlığında genellikle heparin kesimi yeterli olmaktadır (111). Heparini etkisiz hale getirmek amacıyla protamin sülfat kullanılabilir, ancak alerji riski nedeniyle yavaş verilmelidir. Protaminin etkisi yaklaşık 5 dakika içinde başlar (111). Heparine bağlı ikinci yan etki ise osteoporozdur. Nadirdir, uzun süre ve yüksek dozda kullanılması durumunda görülür. Bir diğer yan etki ise heparinin tetiklediği trombositopenidir. Heparin kullanımı sırasında en geç 5. günde mutlaka trombosit sayısı değerlendirilmelidir. Trombosit sayısı tedavi başlangıcına göre %50'den fazla düşüyorsa veya trombosit sayısı <100.000 mm³ ise heparinin tetiklediği trombositopeni düşünülüp

tedavi kesilmelidir (114). Düşük molekül ağırlıklı heparin ise trombositopeni ve osteoporoz daha az görülür.

Heparin tedavisi sırasında intramusküler enjeksiyon, arteriyel kan alımı ve aspirin kullanımından kaçınılmalıdır. Heparin kullanan hastada cerrahi girişim veya lomber ponksiyondan 6 saat önce heparin tedavisi kesilmeli ve aPTT değerleri normal sınırlarda ise girişim yapılmalıdır (111).

b. K Vitamini Antagonistleri

Varfarin (4-hidroksikumarin); K vitamini ile yarışarak faktör II,VII,IX,X'un sentezini inhibe eder. K vitamini bu faktörlerin karaciğerde sentezi sırasında glutamik asit rezidülerinin post-transizyonel karboksilasyonunda kofaktör olarak rol alır. Bu nedenle K vitamini bağımlı faktörler olarakta adlandırılırlar.

ACCP sinovenöz trombozu olan olguların hepsine (lokalize kanaması olsa bile), Aİİ olgularında vasküler diseksiyon veya kardiyembolik köken saptanmışsa 5-7 günlük heparin tedavisini takiben 3-6 ay süreyle varfarin tedavisi önermektedir (110). Varfarin tedavisi heparin tedavisinin 1 veya 2. gününde başlanmalı, INR değeri 2-3 aralığına ulaştığında, heparin tedavisinin 5 günü tamamlandıysa kesilerek varfarin ile uzun süreli tedaviye devam edilmelidir (111). Varfarin yükleme dozu 0,2 mg/kg/gün olup maksimum başlangıç dozu 10 mg'dır. İzlem INR değeri ile yapılır. Doz ayarlaması Tablo 2.8 ve 2.9'da gösterilmiştir.

Tablo 2. 8. Varfarin yükleme dozları (yaklaşık 3-5 gün) (109)

INR	Varfarin yükleme dozları
1,1-1,3	İlk yükleme dozunu tekrarla
1,4-1,9	Başlangıç dozunun %50'sini tekrarla
2,0-3,0	Başlangıç dozunun %50'sini tekrarla
3,1-3,5	Başlangıç dozunun %25'ini tekrarla
>3,5	INR 3,5'in altına ininceye dek bekle, sonrasında başlangıç dozunun %50'si ile tedaviye devam et.

Tablo 2. 9. Uzun süreli tedavide ortalama varfarin dozları (109)

INR	Varfarin dozları
1,1-1,3	Dozu %20 artır
1,4-1,9	Dozu %10 artır
2,0-3,0	Doz değişikliği yapma
3,1-3,5	Dozu %10 azalt
>3,5	INR <3,5 olana kadar bekle, sonrasında son dozun %20 azı ile başla

Eğer varfarin tedavisinin bir komplikasyonu olarak hastada kanama gelişirse; bu hayatı tehdit etmeyen bir kanama ise K vitamini 0,5-2 mg cilt altına (intramusküler yapılmaz) uygulanabilir veya taze donmuş plazma 20 cc/kg verilebilir. Hayatı tehdit eden veya belirgin kanama varlığında K vitamini intravenöz yolla 5 mg yavaş infüzyon olarak (anafilaksi riskinden dolayı) verilebilir, protrombin kompleks konsantratu 50 U/kg uygulanabilir (111).

Varfarin kullanımı sırasında kan seviyesinde oynamalar çok fazla saptanır. Diyetle yeşil yapraklı sebzelerin alınması (K vitamini içermesi nedeniyle) ve çok sayıda ilaç (özellikle antibiyotikler) varfarinin kan düzeyini değiştirebileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

2.6.2.3. Trombolitik İlaçlar

Bu ilaçlar endojen plazminojeni plazmine dönüştürmek suretiyle mevcut pıhtıyı eriterek etki gösterirler. Arteriyel trombus varlığında ve herbiri heparin tedavisi eşliğinde kullanılır. t-PA (doku plazminojen aktivatörü), streptokinaz ve ürokinaz bu grupta yer alan ilaçlardır. Trombolitik tedavi alan hastalarda 6 saatte bir PT-aPTT, fibrinojen, fibrin, fibrin yıkım ürünleri veya d-dimer düzeyleri takip edilmelidir. Trombosit sayısı 100 000/mm³ veya daha fazla olacak şekilde tutulmalıdır. Fibrinojen düzeyinde %20-50 düşme amaçlanır. Fibrinojen düzeyini 100mg/dl civarında tutmak için 1U/5kg dozdan kriyopresipitat infüzyonları yapılabilir. Fibrinolitik tedavi kesildikten sonra dahi fibrinoliz devam edebilir (111). Tedavi sırasında hastaların %50'sinde minor kanamalar görülebilir. Ciddi kanama varlığında tedavi sonlandırılmalıdır (111).

a. t-PA (Doku Plazminojen Aktivatörü)

Heparin infüzyonu eşliğinde ve 0,5U/kg/saat hızda 6 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. 6 saatlik tedavi sonrası yanıt yoksa plazminojen düzeyi ölçülür, düşükse taze donmuş plazma 20 cc/kg dozda uygulanabilir. t-PA tekrarı düşünülebilir (111).

b. Ürokinaz

Heparin tedavisi eşliğinde 4000U/kg yükleme (10 dakikadan uzun olacak şekilde) dozunu takiben 6 saatte bir 4000U/kg dozda kullanılır. 6 saatlik tedavi sonrası yanıt alınamazsa t-PA tedavisinde olduğu gibi plazminojen düzeyi ölçümü ve taze donmuş plazma verilmesi düşünülebilir (111).

c. Streptokinaz

t-PA ve ürokinaz tedavilerinin yapılamadığı durumlarda kullanılır. diğer trombolitik tedaviler gibi heparin eşliğinde verilir. Yükleme dozu olarak 4000 U/kg (10 dakikadan uzun

sürede) verilir, 2000 U/kg/saat dozda 6 saat süreyle tedaviye devam edilir. Tedaviye yanıt yoksa ve plazminojen düzeyi düşüğe taze donmuş plazma verilebilir. Diğer trombolitiklerden farklı olarak daha önce bu ilacı kullanmış hastalarda veya ilk kez kullanmış olup tedaviye yanıt olmayanlarda alerji riski (%1-2) nedeniyle streptokinaz tedavisi tekrarlanmamalıdır (111).

2.6.3. İskemik İnme-Spesifik Tedaviler

2.6.3.1. 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 (31). Yenidoğanlarda ilk inme ise, kardiyembolik köken saptanmamışsa antikoagülan tedavi önerilmez (98).

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 (115-7). Klinik uygulamada ilk inme atağı geçiren orak hücreli hastalarda akut transfüzyon sık yapılan bir uygulama olsa da kronik transfüzyonların daha etkili olduğu kanıtlanmıştır (118). 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 (98). 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 (31).

Aİİ'li çocuk hastalarda tedavide antirombosit veya antikoagülan ilaçların seçimi coğrafik farklılıklar da göstermekte; Avrupa, Avustralya ve Kanada ile kıyaslandığında Amerikalı hekimler antikoagülan tedavileri daha az tercih etmektedir (119). Bazı araştırmacılar bu farklılığın aspirin ile antikoagülan tedavilerin etkinliklerini kıyaslayabilmek

için yapılacak randomize kontrollü çalışmalara olanak sağlayacağını düşünmektedir (119,120).

2.6.3.2. 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 (31). Çocuklarda trombolizin güvenlik ve etkinliği hakkında kanıtlar oldukça kısıtlı olup, elimizdeki çalışmalardan edindiğimiz sonuç da trombolitik tedavinin çocuklarda artmış hemorajik komplikasyonlara yol açabildiği yönündedir (98).

2.6.3.3. Cerrahi Tedavi

Geniş alanda arteriyel iskemik inmesi olan erişkin hastalarda hemikraniyektomi; hayat kurtarıcı, fonksiyonları koruyan, aynı zamanda bilinç düzeylerinde hızlı bir iyileşme ve herniasyon semptomlarında gerileme sağlayan bir yöntemdir (121-23). Çocuk hastalarda hemikraniyektomi sonuçlarını değerlendirebilecek yeterli çalışma günümüzde hala bulunmamaktadır. Smith ve ark. (124) ağır orta serebral arter infarktı olan 10 çocuk hasta değerlendirilmiş, 7 hastaya hemikraniyektomi yapılmış ve bu hastaların hepsi yaşamaya devam etmiş. Hastaların tamamında hemiparezi görülmekle birlikte tamamı yürüyebilmiş ve sol beyin yarıküresinde iskemiyeye 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 hemikraniyektomi uygulanmasını tavsiye edilmektedir (124).

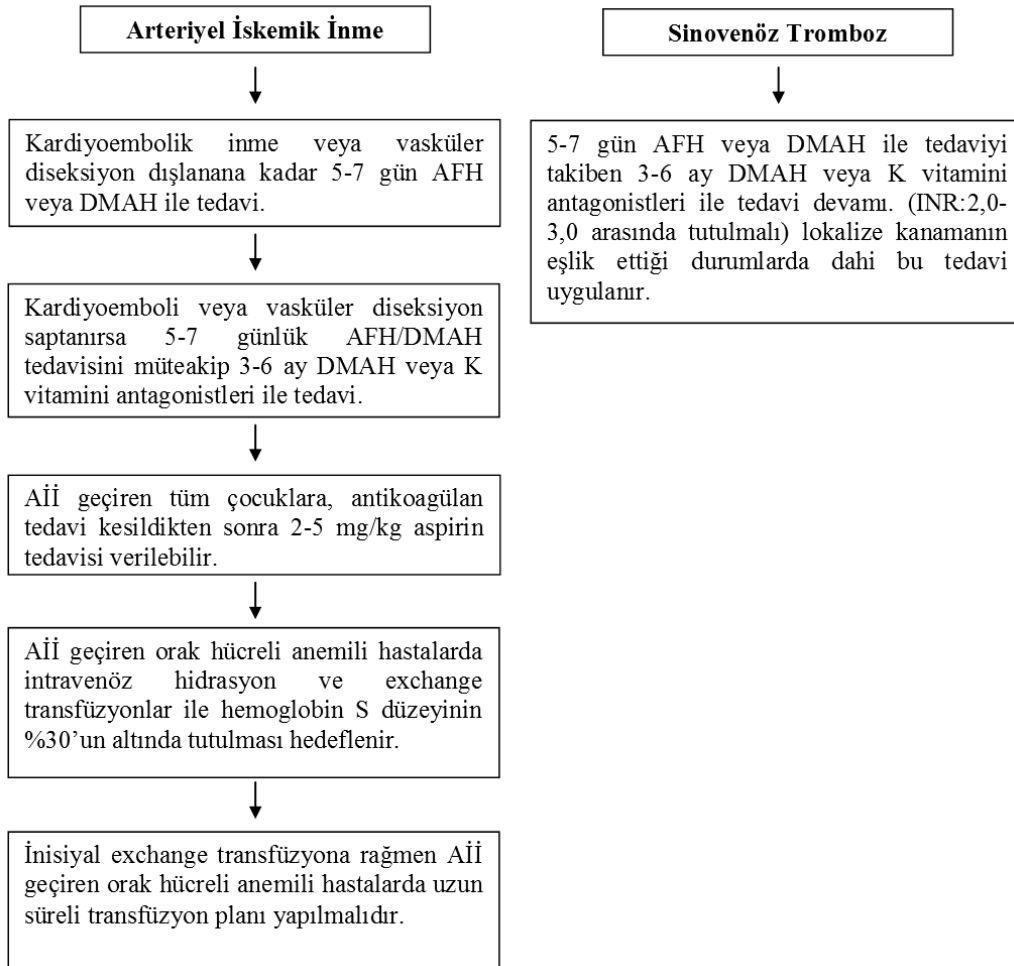
2.6.4. Hemorajik İnme-Spesifik Tedaviler

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 hematoma genişleme veya beyin ödemi çocuklarda ani bir şekilde herniasyona yol açabilir (104).

2.6.5. 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 (125). Olgu sunumları ve çok merkezli çalışmalar SVT olgularında antikoagülan tedavinin özellikle aPTT ve anti-faktör Xa düzeylerinin monitorize edilebildiği merkezlerde güvenle uygulanabileceğini bildirmektedir (126-9). Bu hastalarda trombolitik tedavi, trombektomi, cerrahi dekompresyon hakkında yapılmış randomize çalışmalar mevcut değildir, ancak seçilmiş vakalarda uygulanmaktadır (130-6).

Şekil 2. 7. İskemik İnmeli Çocuklarda (>1 Ay) Tedavi (ACCP önerileri)



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde Ocak 2000-Aralık 2011 tarihleri arasındaki 11 yıllık süreçte iskemik inme, hemorajik inme ve sinovenöz tromboz tanıları ile Çocuk Hematoloji ve Çocuk Nöroloji polikliniklerinde ayakta takip edilen veya serviste yatırılarak tedavi edilen 118 olgu; inme alt tipi, yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, protrombotik faktörler, altta yatan hastalık, ekokardiyografi ve elektroensefalografide patolojik bulgu, görüntüleme tercih edilen yöntemler, nörolojik kayıp, uygulanan tedavi yöntemi, şifa durumu, gelişen erken komplikasyonlar açısından incelenerek klinik ve laboratuvar bulguları 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.

Gen mutasyonları (faktör V leiden mutasyonu, protrombin 20210a mutasyonu, metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonu, metilentetrahidrofolat redüktaz A1298C mutasyonu) ve homosistein düzeyleri tedaviden ekilenmediği için serebrovasküler olayı takiben iskemik inme ve sinovenöz trombozu olan hastalarda çalışıldı. Faktör 8 ve faktör 9 düzeyleri serebrovasküler olay sonrası erken dönemde yüksek saptanabileceğinden, Protein C, protein S ve antitrombin III düzeyleri ise tüketime bağlı olarak düşük saptanabileceği için tedavi sonrası tekrarlandı. Protein C,S ve antitrombin için Lanzkowsky Manual of Pediatrics Hematology and Oncology 4. Baskı kaynak alınarak yaşa uygun değerler baz alındı.

İnme düşündürülen başvuru bulguları hemipleji, afazi ve konuşma bozuklukları, konvülsiyon geçirme, görme bozuklukları ve şaşılık, yüz felci, başağrısı, kusma, bilinç değişikliği olarak değerlendirildi.

İnme şüphesi olan hastalarda ilk görüntüleme yöntemi olarak bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme tercih edildi. Arteriyel iskemik inme düşünülen hastalarda bu yöntemlere ek olarak mr anjiyografi ve/veya konvansiyonel anjiyografi uygulandı. Sinovenöz tromboz düşünülen olgular ise mr venografi ile doğrulandı. Konvansiyonel anjiyografi özellikle vaskülit şüphesi olan olgulara yapıldı.

Kliniğimizde inme tedavisinde American College of Chest Physicans önerilerine uygun olarak iskemik inme düşünülen hastalarda kardiyembolik inme veya vasküler diseksiyon dışlanana kadar 5-7 gün DMAH veya AFH tedavisi verilmekte, AFH'in yol

açabileceği komplikasyonlardan dolayı DMAH daha sık tercih edilmektedir. Kardiyoembolik inme veya vasküler diseksiyon tanısı kesinleşince 5-7 günlük DMAH/AFH tedavisini takiben 3-6 ay süreyle K vitamini antagonistleri veya DMAH ile tedaviye devam edilmektedir. Belirgin kardiyoemboli yoksa DMAH'in aspirine üstünlüğü gösterilmediğinden tedaviye aspirin ile devam edilmektedir. Sinovenöz trombozu olan olgularda ise 5-7 gün AFH/DMAH ile tedaviyi takiben 3-6 ay süreyle DMAH ve K vitamini antagonistleri ile INR değerinin 2-3 arasında tutulması amaçlanmaktadır.

Başvuru anında hastalardan hemogram, PT-aPTT, fibrinojen ve d-dimer tetkikleri alındı. Olgular destek tedaviler olarak tanımlayabileceğimiz antikonvülzan ilaçlar, steroid kullanımı ve fizik tedavi açısından değerlendirildi.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HSD test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Fisher's Exact test ve Yates Continuity Correction test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ ve $p < 0,01$ düzeylerinde değerlendirildi.

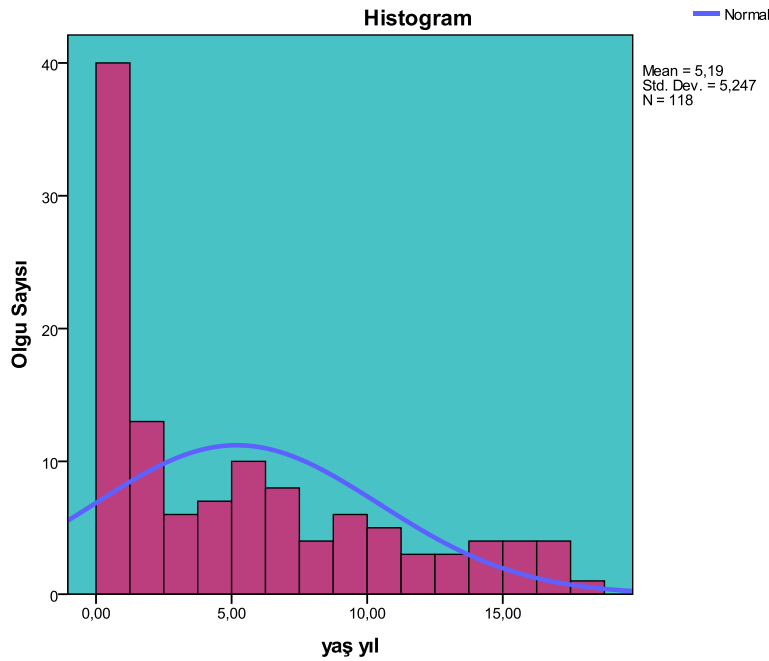
4. BULGULAR

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde Ocak 2000-Aralık 2011 tarihleri arasındaki 12 yıllık süreçte iskemik inme, hemorajik inme ve sinovenöz tromboz tanıları ile Çocuk Hematoloji ve Çocuk Nöroloji polikliniklerinde ayaktan takip edilen veya serviste yatırılarak tedavi edilen 118 olgu; inme alt tipi, yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, protrombotik faktörler, altta yatan hastalık, ekokardiyografi ve elektroensefalografide patolojik bulgu, görüntülemeye tercih edilen yöntemler, nörolojik kayıp, uygulanan tedavi yöntemi, şifa durumu, gelişen erken komplikasyonlar açısından incelenerek klinik, laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Risk faktörlerini tanımlamak, tanı ve tedavideki gecikmeleri azaltmak amaçlandı.

Çalışmaya katılan olguların yaşları 1 ay ile 215 ay (17,92 yıl) arasında değişmekte olup, ortalama $5,19 \pm 5,25$ yıldır. Çalışmaya katılanların %38,1'i (n=45) kız, %61,9'u (n=73) erkektir. Erkek/kız oranı 1,62 olarak saptandı (Tablo 4.1, Şekil 4.1, Şekil 4.2).

Tablo 4. 1. Yaş ve cinsiyet dağılımı.

		Min-Max	Ort±SD
Yaş (yıl)		0,08-17,92	5,19±5,25
		n	%
Cinsiyet	Kız	45	38,1
	Erkek	73	61,9



Şekil 4. 1. Olguların Yaş Dağılımı



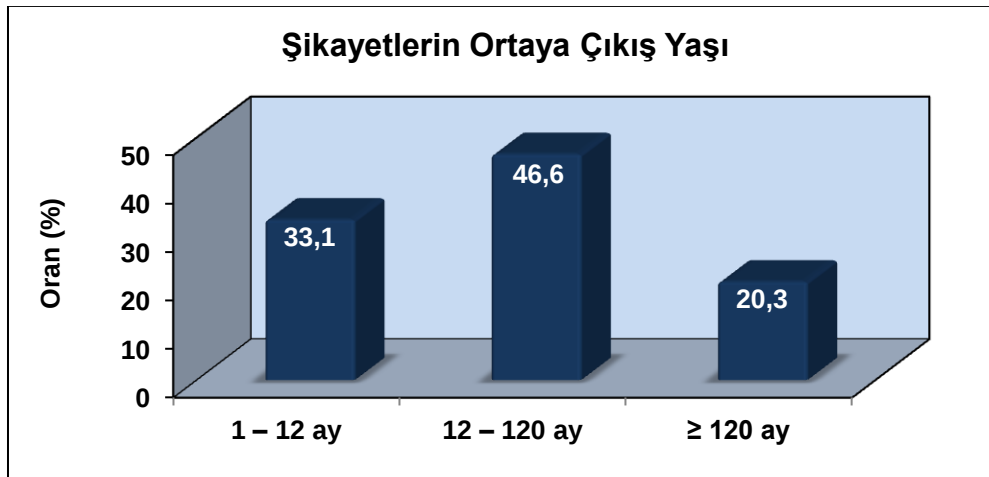
Şekil 4. 2. Olguların Cinsiyet Dağılımı

Tablo 4. 2. Yaşa İlişkin Dağılım

		Min-Max	Ort±SD
İlk atak inme (ay)		1-215	62,30±62,97
		n	%
Şikayetlerin Ortaya Çıkış Yaşı	1 – 12 ay	39	33,1
	12 – 120 ay	55	46,6
	≥ 120 ay	24	20,3
İnme Alt Tipi	Arteriyel İskemik İnme	69	58,5
	Hemorajik İnme	23	19,5
	Sinovenöz Tromboz İnme	26	22,0

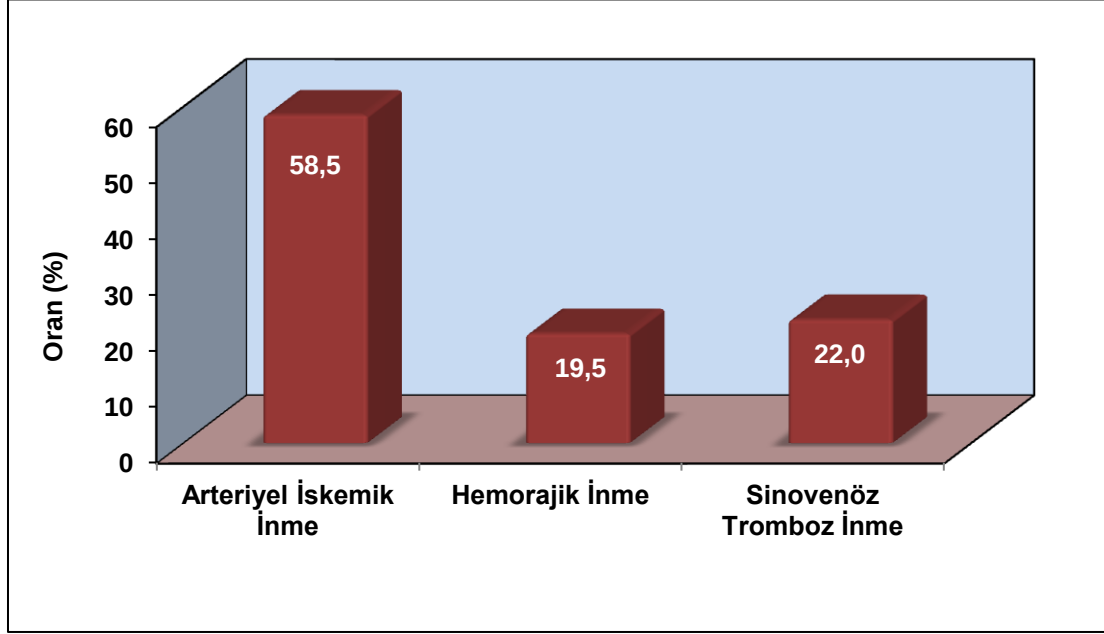
Çalışmaya katılan olgularda şikayetlerin ortaya çıkış yaşı 1 ile 215 ay arasında değişmekte olup, ortalama 62,30±62,97 aydır (Tablo 4.2).

Çalışmaya katılan olguların %33,1'inin (n=39) şikayetleri 1 ile 12 ay arasında ortaya çıkarken, %46,6'sının (n=55) 12 ile 120 ay arasında ve %20,3'ünün (n=24) 120 ay ve daha sonrasında ortaya çıktığı gözlenmektedir (Şekil 4.3).



Şekil 4. 3. Çalışmaya Katılan Olgularda Şikayetlerin Ortaya Çıkış Yaşı Dağılımı

Çalışmaya katılan olguların %58,5'inde (n=69) arteriyel iskemik inme, %19,5'inde (n=23) hemorajik inme ve %22'sinde (n=26) sinovenöz tromboz gözlenmektedir.



Şekil 4. 4. Çalışmaya Katılan Olgularda İnme Alt Tipleri Oranları

Tablo 4. 3. İnme Alt Tiplerine Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

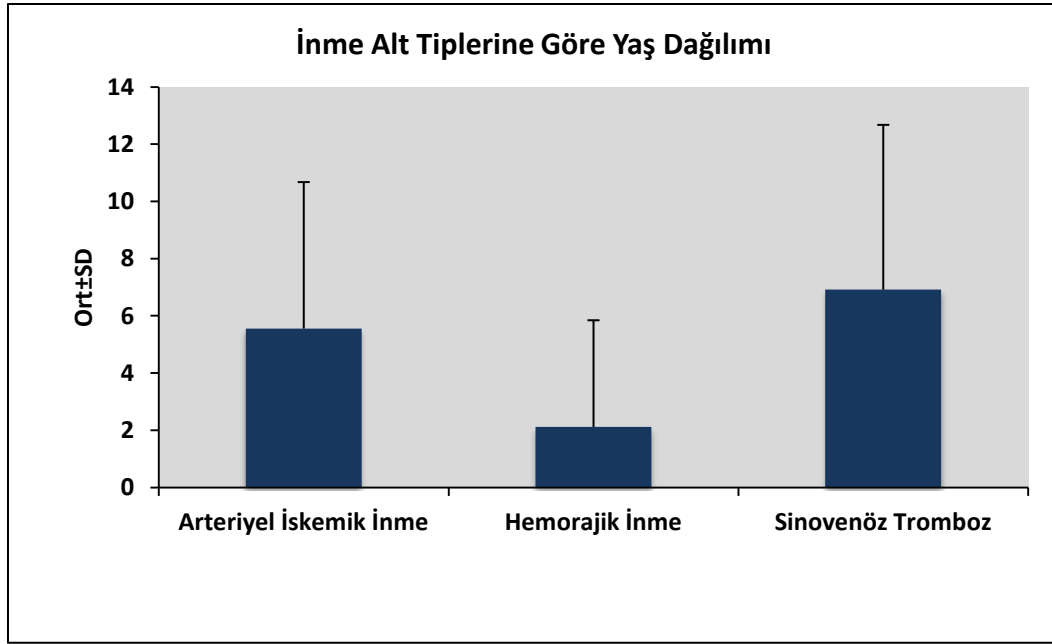
		İnme Alt Tipi			p
		Arteriyel İskemik İnme	Hemorajik İnme	Sinovenöz Tromboz	
		Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl); (Medyan)		5,56±5,12 (4,17)	2,12±3,73 (0,33)	6,92±5,76 (6,58)	^a 0,001**
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	34 (%49,3)	21 (%91,3)	18 (%69,2)	^b 0,001**
	Kız	35 (%50,7)	2 (%8,7)	8 (%30,8)	
Şikayetlerin Çıkış Yaşı	1 – 12 Ay	17 (%24,6)	16 (%69,6)	6 (%23,1)	0,001**
	12 - 120 Ay	38 (%55,1)	4 (%17,4)	13 (%50,0)	0,007**
	≥ 120 Ay	14 (%20,3)	3 (%13,0)	7 (%26,9)	0,511

^aKruskal Wallis Test

^bPearson Chi-Square

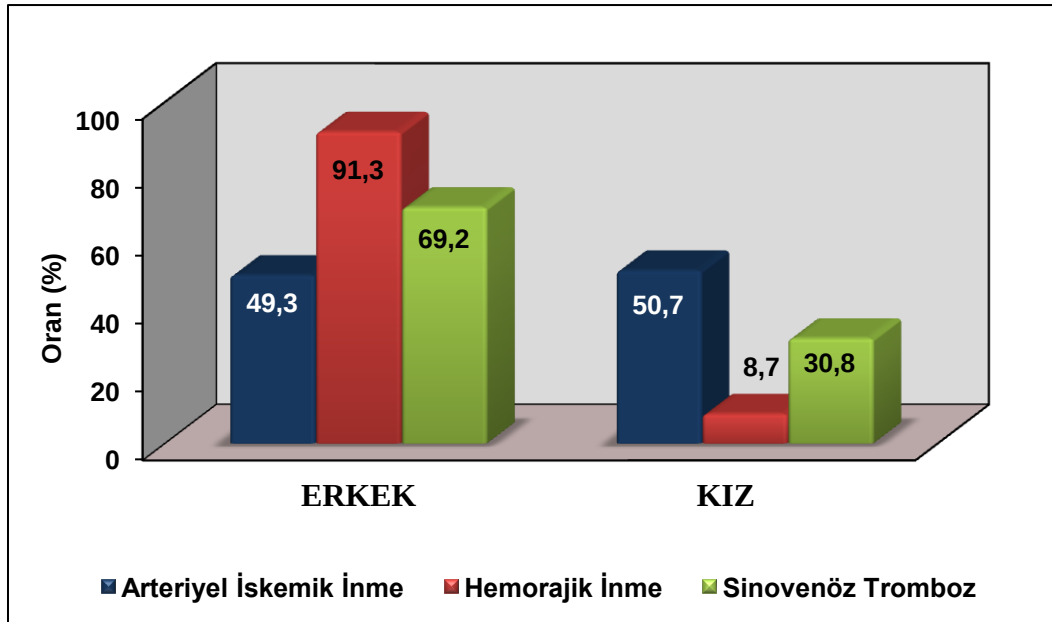
**p<0,01

İnme alt tiplerine göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,01). Hemorajik inme grubundaki olguların yaşları arteriyel iskemik inme ve sinovenöz tromboz inme grubu olgularına göre anlamlı düzeyde düşüktür (p=0,001; p=0,001; p<0,01). Arteriyel iskemik inme ve sinovenöz tromboz inme grubu olguların yaşları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,388; p>0,05) (Tablo 4.3, Şekil 4.5).



Şekil 4. 5. İnme Alt Tiplerine Göre Yaş Dağılımı

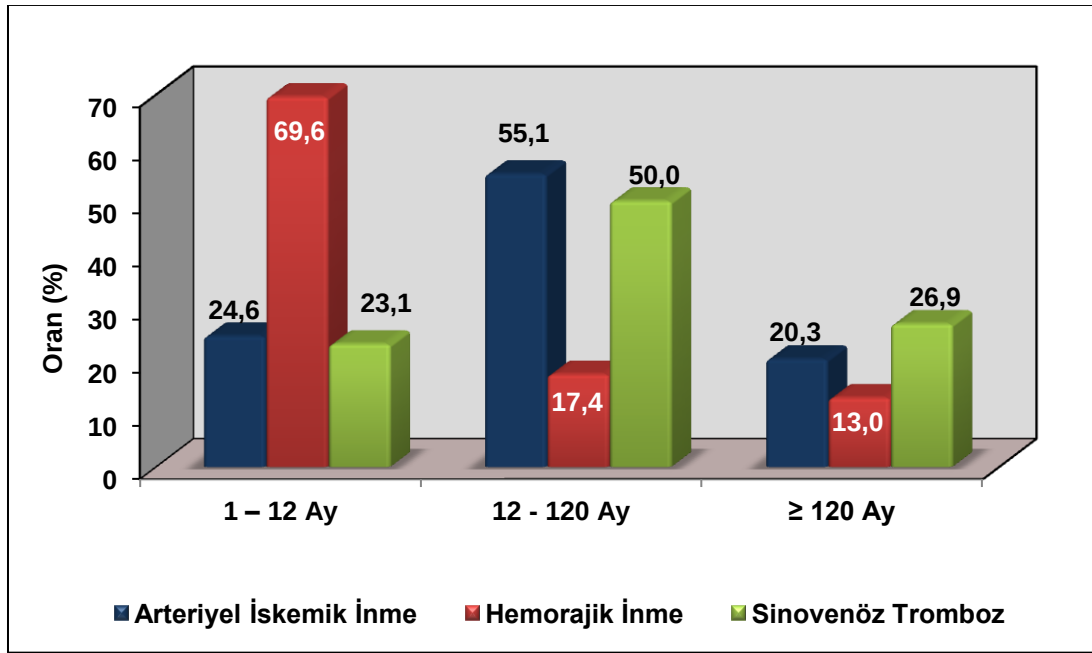
İnme alt tiplerine göre olguların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Hemorajik inme grubu ve sinovenöz trombozlu olgularda erkeklerin oranı anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 4.3, Şekil 4.6).



Şekil 4. 6. İnme Alt Tiplerine Göre Cinsiyet Dağılımı

İnme alt tiplerine göre olguların şikayetlerinin ortaya çıktığı yaşların oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Şikayet yaşı 1 ile 12 ay arasında olan olguların hemorajik inme grubunda görülme oranı arteriyel iskemik inme ve

sinovenöz tromboz gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,001$; $p=0,003$; $p<0,01$). Arteriyel iskemik inme grubu olgular ile sinovenöz tromboz olgularının 1 ile 12 ay arasında görülme oranları arasında farklılık saptanmamıştır ($p=1,000$; $p>0,05$). 12 ile 120 ay arası olgularda arteriyel iskemik inme ve sinovenöz tromboz gruplarına göre hemorajik inme sıklığı anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,004$; $p=0,036$; $p<0,05$). Arteriyel iskemik inme grubu olgular ile sinovenöz tromboz grubu olgularının 12 ile 120 ay arasında şikayet görülme oranları arasında farklılık saptanmamıştır ($p=1,000$; $p>0,05$). Şikayet yaşı 120 ay ve üstünde olan olguların gruplarda görülme oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.3, Şekil 4.7).



Şekil 4. 7. İnme Alt Tiplerine Göre Yaş Dağılımı

Tablo 4. 4. İnme Alt Tiplerine Göre Başvuru Şikayetlerinin Değerlendirilmesi

	İnme Alt Tipi			p
	Arteriyel İskemik İnme (n=69)	Hemorajik İnme (n=23)	Sinovenöz Tromboz İnme (n=26)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Hemipleji	48 (%69,6)	8 (%34,8)	1 (%3,8)	^a 0,001**
⁺ Afazi	10 (%14,5)	2 (%8,7)	-	^b 0,723
Konvülziyon	24 (%34,8)	9 (%39,1)	10 (%38,5)	^a 0,905
⁺ Görme Bozukluğu Şaşılık	5 (%7,2)	-	8 (%30,8)	^b 0,006**
⁺ Fasyal Paralizi	13 (%18,8)	1 (%4,3)	-	^b 0,176
Baş Ağrısı	8 (%11,6)	2 (%8,7)	14 (%53,8)	^b 0,001**
⁺ Kusma	-	4 (%17,4)	5 (%19,2)	^b 1,000
Bilinç Değişikliği	5 (%7,2)	2 (%8,7)	1 (%3,8)	^b 0,885
Altta Yatan Hastalık	36 (%52,2)	22 (%95,7)	21 (%80,8)	^a 0,001**
İnme Tarafı				
Sağ	24 (%34,8)	6 (%26,1)	8 (%30,8)	
Sol	24 (%34,8)	10 (%43,5)	3 (%11,5)	^a 0,057
Bilateral	21 (%30,4)	7 (%30,4)	15 (%57,7)	

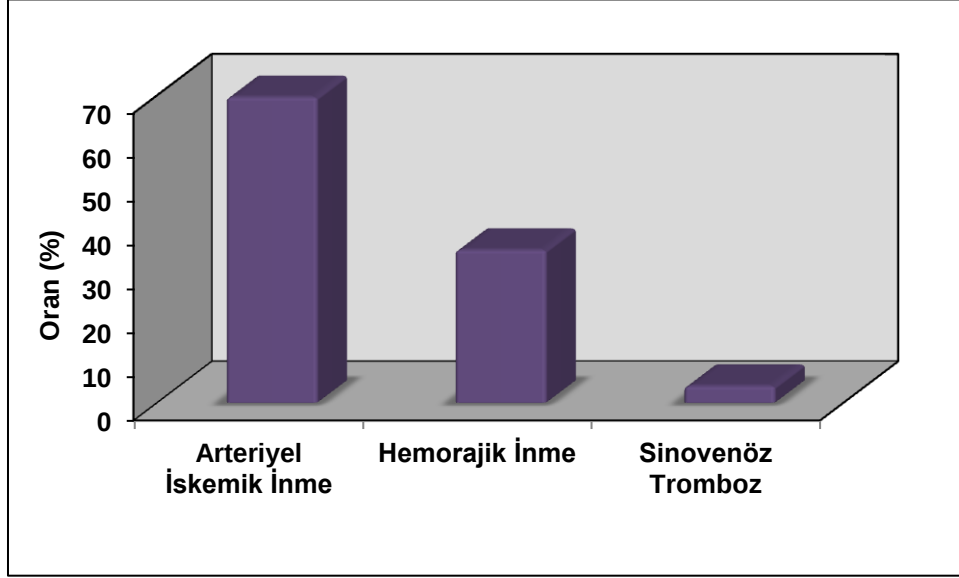
^aPearson Chi-Square ^bFisher Freeman Halton * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ ⁺Karşılaştırmalar 2 gruba göre yapılmıştır. İnme tarafı belirtilirken görüntülemeye tutulan taraf esas alınmıştır.

Çalışmaya katılan olguların %48,3'ünün (n=57) başvuru anındaki yakınması vücut bir yarısında veya iki taraflı güç ve/veya duyu kaybı (hemipleji), %10,2'sinin (n=12) konuşmada bozukluk (afazi), %36,4'ünün (n=43) havale geçirme (konvülziyon), %11'inin (n=13) görme bozukluğu şaşılık, %11,9'unun (n=14) yüz felci (fasyal paralizi), %20,3'ünün (n=24) baş ağrısı, %7,6'sının (n=9) kusma ve %6,8'inin (n=8) bilinç değişikliği şeklindedir (Tablo 4.4).

İnme alt tiplerine göre olgularda konuşmada bozukluk, havale geçirme, yüz felci, kusma ve bilinç değişikliği görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

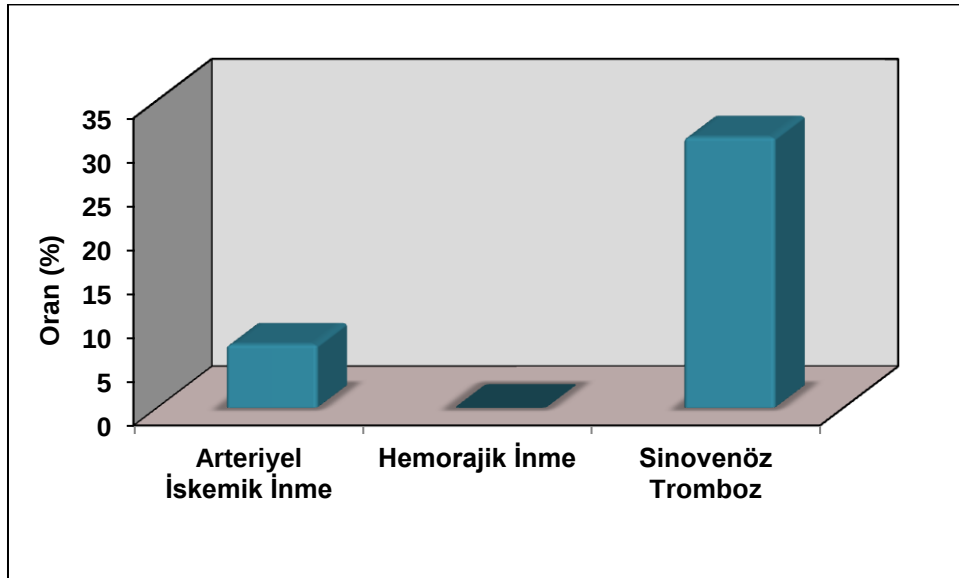
İnme alt tiplerine göre olgularda hemipleji görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,01$). İnme alt tipi arteriyel iskemik inme olan olgularda hemipleji görülme oranı hemorajik inme ve sinovenöz tromboz grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p = 0,007$; $p = 0,001$; $p < 0,01$). İnme alt tipi hemorajik inme olan

olgularda hemipleji görülme oranı sinovenöz tromboz inme grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,008$; $p<0,1$) (Şekil 4.8).



Şekil 4. 8. İnme Alt Tiplerine Göre Hemipleji Dağılımı

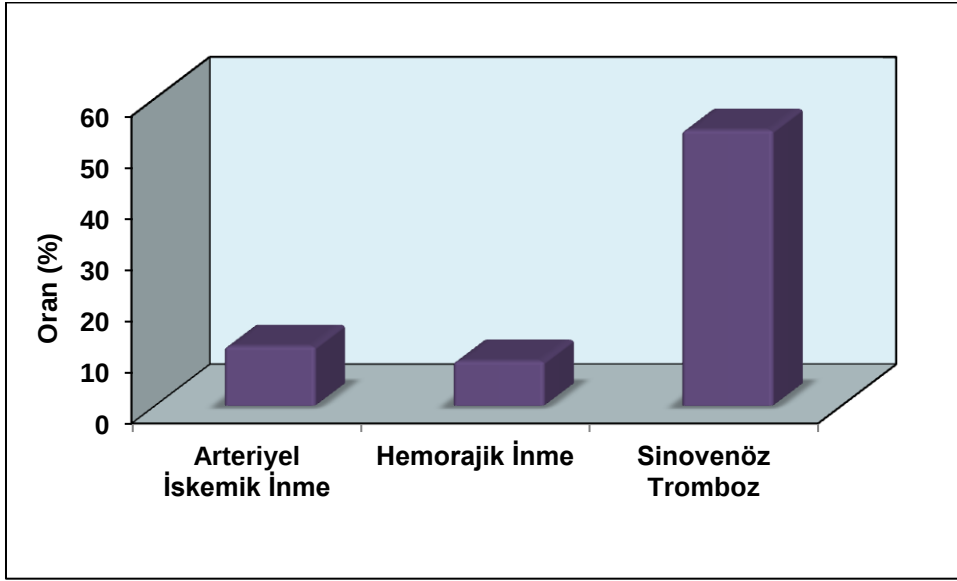
İnme alt tiplerine göre olgularda görme bozukluğu şaşılık görülme oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). İnme alt tipi sinovenöz tromboz olan olgularda görme bozukluğu şaşılık görülme oranı arteriyel iskemik inme grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir (Şekil 4.9).



Şekil 4. 9. İnme Alt Tiplerine Göre Görme Bozukluğu Şaşılık Dağılımı

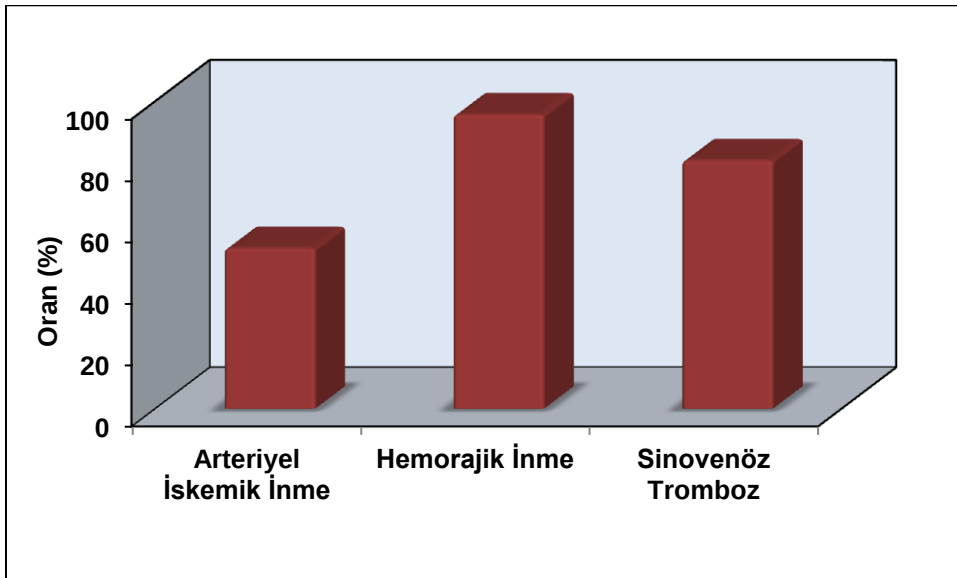
İnme alt tiplerine göre olgularda baş ağrısı görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). İnme alt tipi sinovenöz tromboz olan gruptaki olgularda baş ağrısı görülme oranı arteriyel iskemik inme ve hemorajik inme grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,001$; $p=0,002$; $p<0,01$). İnme alt tipi arteriyel

iskemik inme ve hemorajik grubundaki olgularda baş ağrısı görülme oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=1,000$; $p>0,05$) (Şekil 4.10).



Şekil 4. 10. İnme Alt Tiplerine Göre Baş Ağrısı Dağılımı

Çalışmaya katılan olguların %67,7'sinde ($n=80$) inmeye yol açabilecek altta yatan en az bir risk faktörü olabilecek durum/hastalık gözlenmektedir. İnme alt tiplerine göre olgularda altta yatan hastalık oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). İnme alt tipi arteriyel iskemik inme olan olgularda altta yatan hastalık oranı hemorajik inme ve sinovenöz tromboz inme grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,001$; $p=0,021$; $p<0,05$). İnme alt tipi hemorajik inme ve sinovenöz tromboz inme grubu olgularda altta yatan hastalık oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,194$; $p>0,05$) (Şekil 4.11).



Şekil 4. 11. İnme Alt Tiplerine Göre Altta Yatan Hastalık Dağılımı

Tablo 4. 5. 1 ay-18 yaş İnme Tanılı Çocuklarda Muhtemel Risk Faktörleri

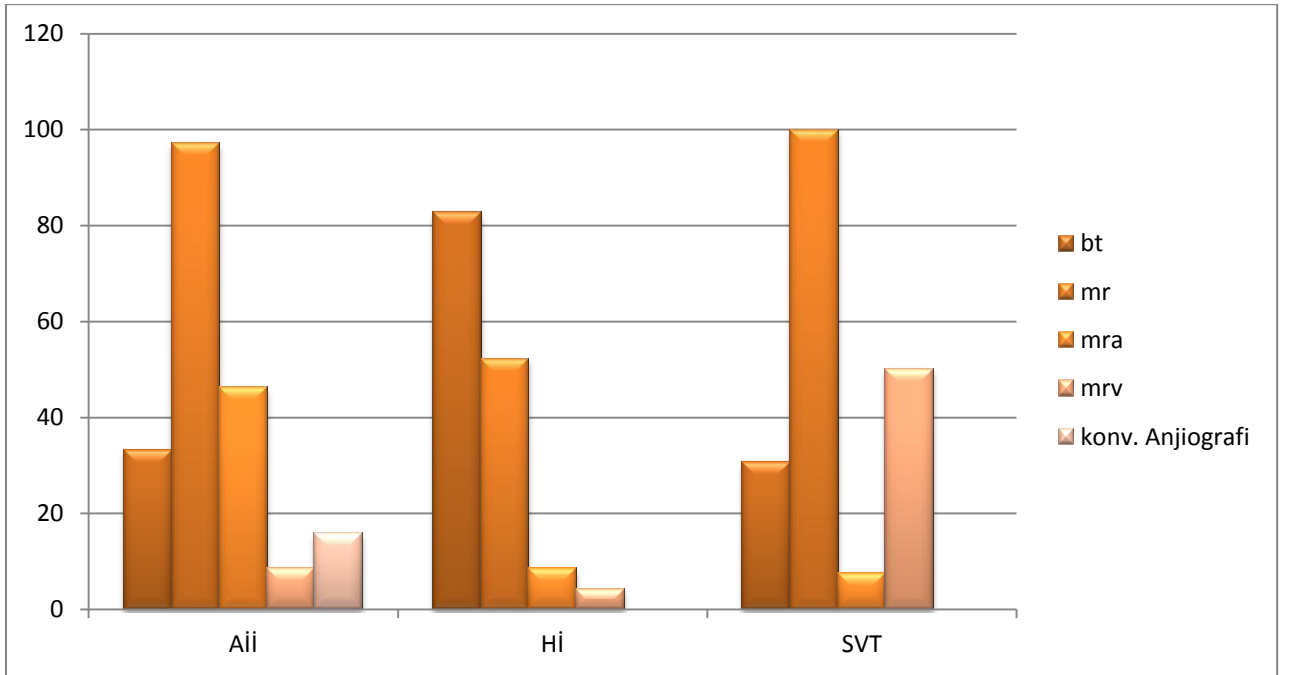
1 ay-18 yaş İnme Tanılı Çocuklarda Muhtemel Risk Faktörleri	N(%)
Hemorajik İnme	23(96)
Yenidoğanın geç hemorajik hastalığı	10(43)
Travma	8(35)
Yoğun bakımda kalış hikayesi	1(4)
Suçiçeği enfeksiyonu	1(4)
Faktör eksikliği	1(4)
Arteriyovenöz malformasyon	1(4)
Sinovenöz Tromboz	21(81)
Akut otitis media/mastoidit	7(27)
Behçet hastalığı	4(14)
Akut lösemi	3(12)
Konjenital kalp hastalığı	1(4)
Suçiçeği enfeksiyonu	1(4)
Ailevi tip 1 hiperlipidemi	1(4)
Akut menenjit	1(4)
Sepsis	1(4)
Kateter uygulanması	1(4)
Travma	1(4)
Arteriyel İskemik İnme	36(52)
Kardiyak hastalık*	12(17)
Travma	9(13)
Romatolojik hastalık**	5(7,5)
Menenjit-ensefalit	3(4)
Moya moya hastalığı	2(3)
Metabolik hastalıklar***	2(3)
Akut lösemi	1(1,5)
Hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği	1(1,5)
Dehidratasyon	1(1,5)

*Kardiyak hastalıklar: konjenital kalp hastalığı (n=10), akut romatizmal ateş (n=1), dilate kardiyomiyopati (n=1)

**Romatolojik hastalıklar: FMD (n=1), sarkoidoz (n=1), Sneddon sendromu (n=1), Takayasu arteriti (n=1), Serebral vaskülit(n=1)

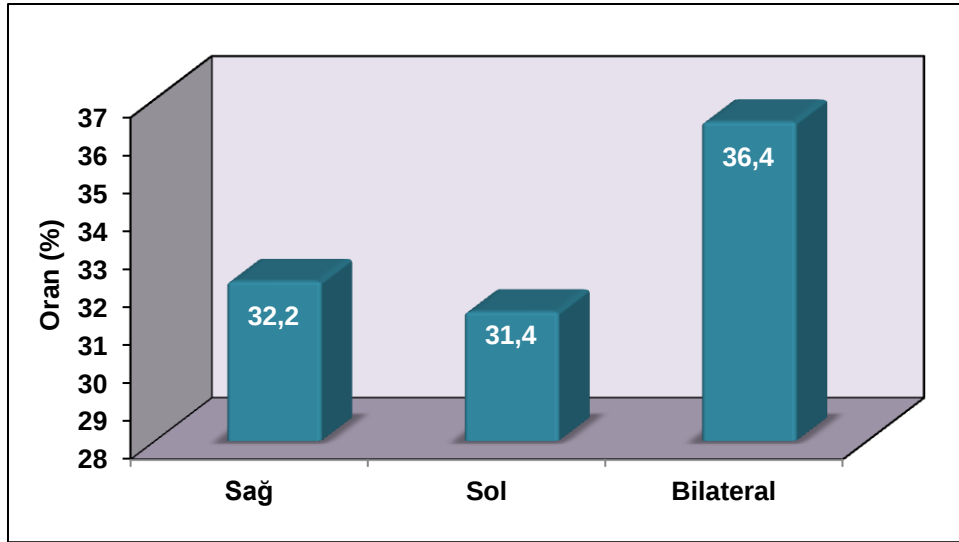
***Metabolik hastalıklar: etil malonik asidemi (n=1), glikojen depo hastalığı tip 1 (n=1)

Aİİ'li olguların %33,3'üne (n=23) ilk görüntüleme yöntemi olarak BT yapıldı, %97,1'inde (n=67) MR görüntüleme yapıldı. Olguların %68,1'inde (n=47) ilk görüntüleme olarak MR uygulanmıştı. %46,3'üne (n=32) MR anjiyografi, %8,6'sına (n=6) MR venografi ile ileri inceleme yapıldı. Olguların %15,9'una (n=11) konvansiyonel anjiyografi uygulandı. Hİ'li olgu grubunda ise %82,6'sında (n=19) BT yapıldı, %52,1 MR yapıldı, olguların sadece %17,3'ünde (n=4) ilk görüntüleme yöntemi olarak MR tercih edildi. Bu grupta 2 hastaya MR anjiyografi, 1 hastaya MR venografi yapıldı. SVT'lu grupta olguların %30,7'sine (n=8) ilk görüntüleme yöntemi olarak BT uygulandı. SVT grubunda tüm hastalara MR görüntüleme yapıldı. Sadece 2 hastaya MR anjiyografi uygulanırken venöz dolum defektini gösteren MR venografi olguların %50'sine (n=13) uygulandı (Şekil 4.12).



Şekil 4. 12. İnme alttiplerinde uygulanan görüntüleme yöntemleri. (Hİ inme ve SVT grubunda hiçbir hastaya konvansiyonel anjiyografi uygulanmadı.)

Çalışmaya katılan olguların görüntüleme bulgularında %32,2'sinin (n=38) sağ tarafta, %31,4'ünün (n=37) sol tarafta ve %36,4'ünün (n=43) her iki tarafta (bilateral) tutulum gözlenmektedir. İnme alt tiplerine göre olgularda inme tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.13).



Şekil 4. 13. İnmeli hastaların kranyal görüntülemesinde taraf tutulumu

Tablo 4. 6. Aİİ ve SVT olgularında protrombotik faktörler.

	Aİİ (N=69)		SVT (N=26)		Toplam (N=95)	
Protrombotik faktörler	n/n ^t	%	n/n ^t	%	n/n ^t	%
Protein C eksikliği	0/48	-	3/20	15	3/68	4,4
Protein S eksikliği	0/48	-	3/20	15	3/68	4,4
Antitrombin III eks.	0/43	-	2/18	11,1	2/61	3,2
Faktör V Leiden	5/45	11,1	4***/15	26,6	9/60	15
Protrombin 20210A	1/44	2,3	1/16	6,3	2/60	3,3
MTHFR C677T	20*/44	45,5	5***/14	35,7	25/58	43,1
MTHFR A1298C	10**/44	22,7	6/14	42,9	16/58	12,3
Faktör 8 yüksekliği	7/35	20	3/11	27,2	10/46	21,7
Faktör 9 yüksekliği	3/36	8,3	2/9	22,2	5/45	11,1
Hiperhomosisteinemi	2/37	5,4	2/16	12,5	4/53	7,5
Kombine defektler	11/56	19,6	8/22	36,3	19/78	24,3

Kombine defektler değerlendirilirken trombofili açısından hiç tetkik edilmemiş hastalar ve sadece 1 tetkik çalışılmış hastalar alınmadı.

(n=olgu sayısı, n^t=test edilen olgu sayısı)

*homozigot(n=3) **homozigot(n=2), ***homozigot(n=1)

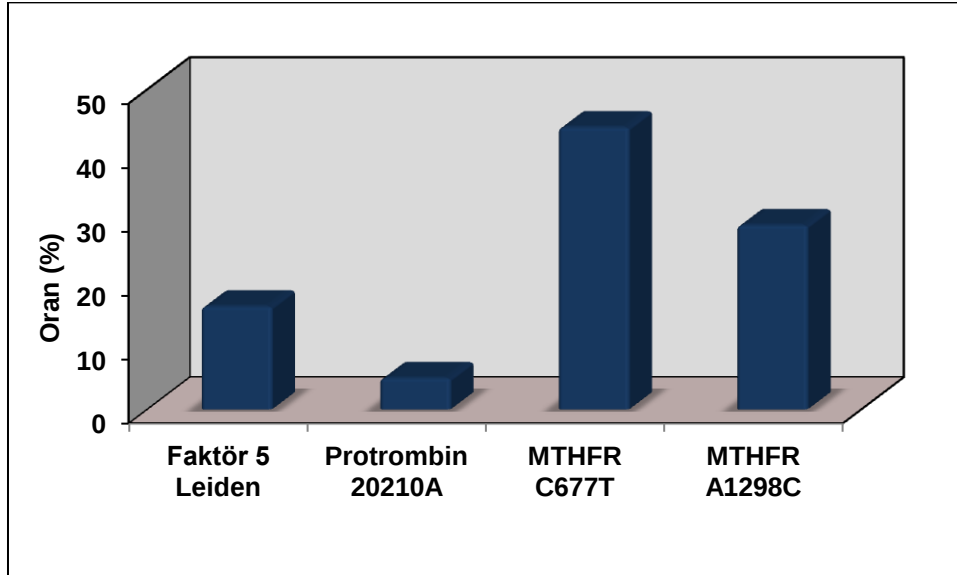
Çalışmaya katılan olguların %15'inde (n=9) faktör 5 Leiden, %3,3'ünde (n=2) protrombin 20210A, %43,1'inde (n=25) MTHFR C677T ve %12,3'ünde (n=16) MTHFR A1298C mutasyonu gözlenmektedir. Aİİ ve SVT grupları arasında Faktör 5 Leiden, Protrombin 20210A, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonlarının görülme oranları

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hemorajik inmeli hastalar protrombotik mutasyonlar açısından değerlendirilmedi (Tablo 4.7, Tablo 4.6, Şekil 4.14).

Tablo 4. 7. İnme Alt Tiplerine Göre Protrombotik Mutasyonların Değerlendirilmesi

	İnme Alt Tipi		p
	Arteriyel İskemik İnme	Sinovenöz Tromboz İnme	
	n (%)	n (%)	
Faktör 5 Leiden	5 (%11,1)	4 (%26,6)	^b 0,224
Protrombin 20210A	1 (%2,3)	1 (%6,3)	^b 0,466
MTHFR C677T	20 (%45,5)	5 (%35,7)	^c 0,741
MTHFR A1298C	10 (%22,7)	6 (%42,9)	^b 0,177

^bFisher Freeman Halton ^cYates Continuity Correction * $p<0,05$ ** $p<0,01$



Şekil 4. 14. Protrombotik Mutasyonların Oranı

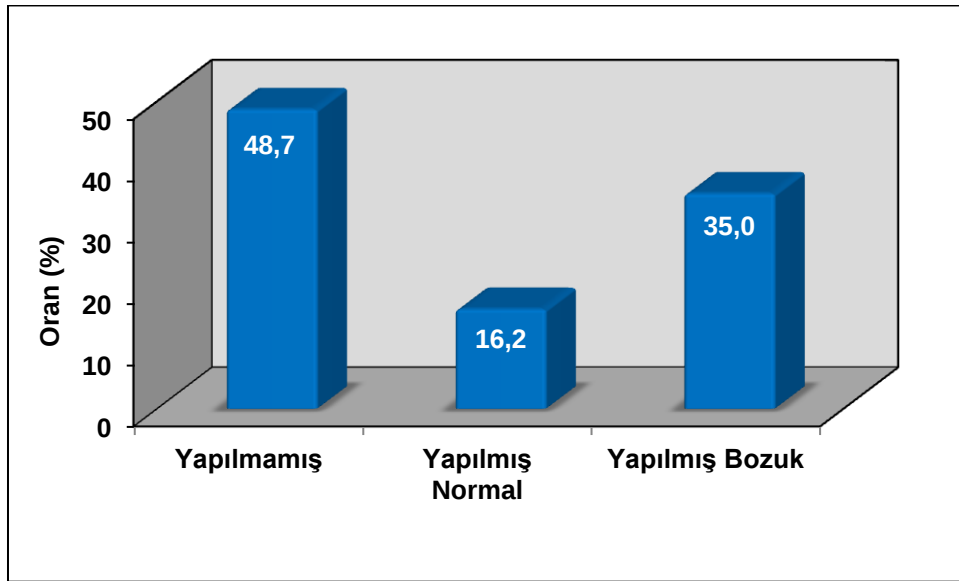
Çalışmaya katılan olguların %47,5'inde (n=56) fokal nörolojik defisit, %21,4'ünde (n=25) epilepsi gözlenmektedir (Tablo 4.8).

Çalışmaya katılan olguların %48,7'sine (n=57) EEG yapılmamışken, %16,2'sine (n=19) yapılmış ve sonucu normal, %35'inin (n=41) ise yapılmış ve sonucu bozuk olarak gözlenmektedir (Tablo 4.8).

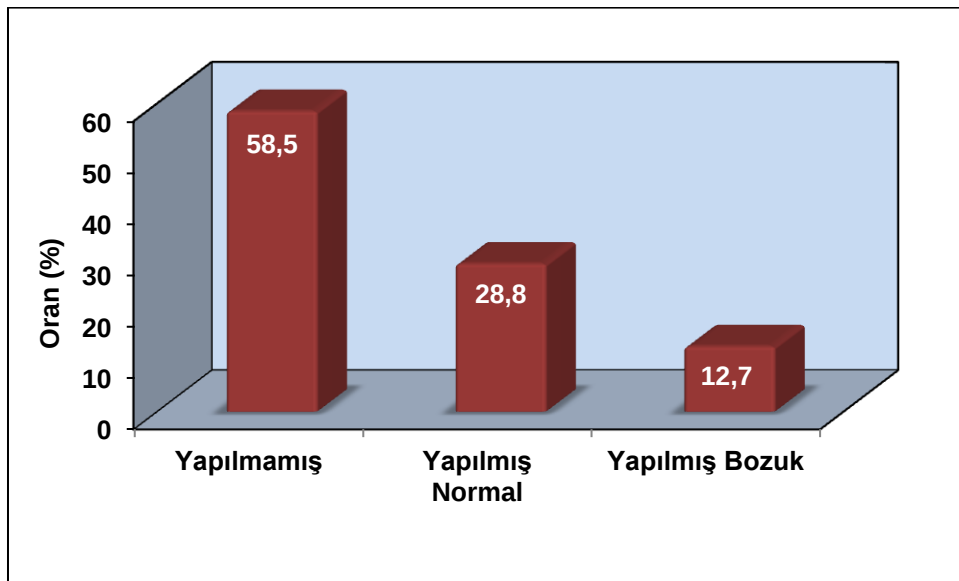
Çalışmaya katılan olguların %58,5'ine (n=69) EKO yapılmamışken, %28,8'ine (n=34) yapılmış ve sonucu normal, %12,7'si (n=15) ise yapılmış ve sonucu bozuk olarak gözlenmektedir (Tablo 4.8).

Tablo 4. 8. Defisit, Epilepsi, EEG ve EKO Dağılımları

	n	%
Nörolojik Defisit	56	47,5
Epilepsi	25	21,4
EEG	Yapılmamış	48,7
	Yapılmış Normal	16,2
	Yapılmış Bozuk	35,0
EKO	Yapılmamış	58,5
	Yapılmış Normal	28,8
	Yapılmış Bozuk	12,7



Şekil 4. 15. Çalışmaya Katılan Olguların EEG Sonuçlarının Dağılımı



Şekil 4. 16 Çalışmaya Katılan Olguların EKO Sonuçlarının Dağılımı

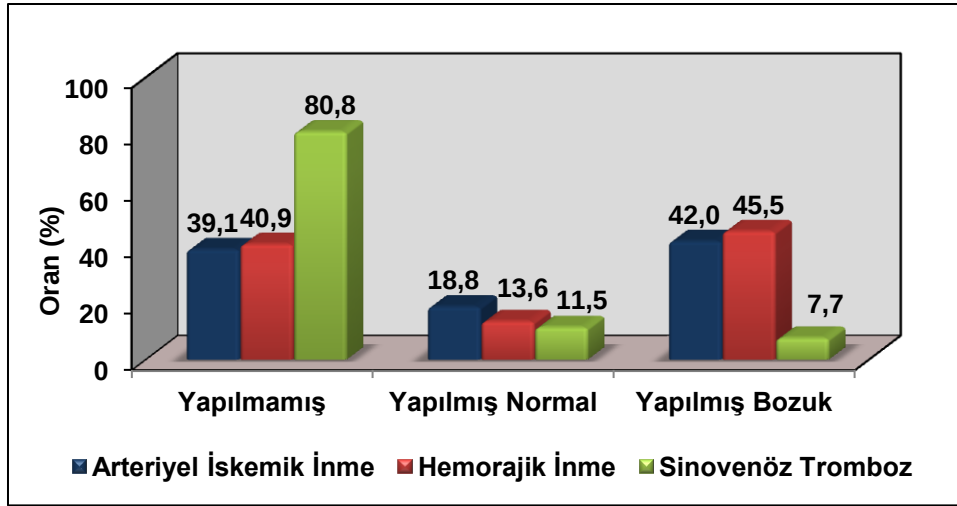
Tablo 4. 9. İnme Alt Tiplerine Göre EEG ve EKO Değerlendirmesi

		İnme Alt Tipi			<i>p</i>
		Arteriyel İskemik İnme	Hemorajik İnme	Sinovenöz Tromboz İnme	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Nörolojik Defisit		39 (%56,5)	13 (%56,5)	4 (%15,4)	^a 0,001**
Epilepsi		15 (%22,1)	9 (%39,1)	1 (%3,8)	^a 0,008**
EEG	Yapılmamış	27 (%39,1)	9 (%40,9)	21 (%80,8)	^b 0,001**
	Yapılmış Normal	13 (%18,8)	3 (%13,6)	3 (%11,5)	^a 0,735
	Yapılmış Bozuk	29 (%42,0)	10 (%45,5)	2 (%7,7)	^b 0,004**
EKO	Yapılmamış	32 (%46,4)	19 (%82,6)	18 (%69,2)	^b 0,004**
	Yapılmış Normal	24 (%34,8)	3 (%13,0)	7 (%26,9)	^b 0,133
	Yapılmış Bozuk	13 (%18,8)	1 (%4,3)	1 (%3,8)	^a 0,097

^aFisher Freeman Halton^bPearson Chi-Square****p<0,01**

İnme alt tiplerine göre olgularda EEG yapılmayan olguların oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Sinovenöz tromboz grubundaki olgularda EEG yapılmama oranı arteriyel iskemik inme ve hemorajik inme grubu olgularına göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,001$; $p=0,011$; $p<0,05$). Arteriyel iskemik inme ve hemorajik inme grubu olgularda EEG yapılmama oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=1,000$; $p>0,05$) (Tablo 4.9).

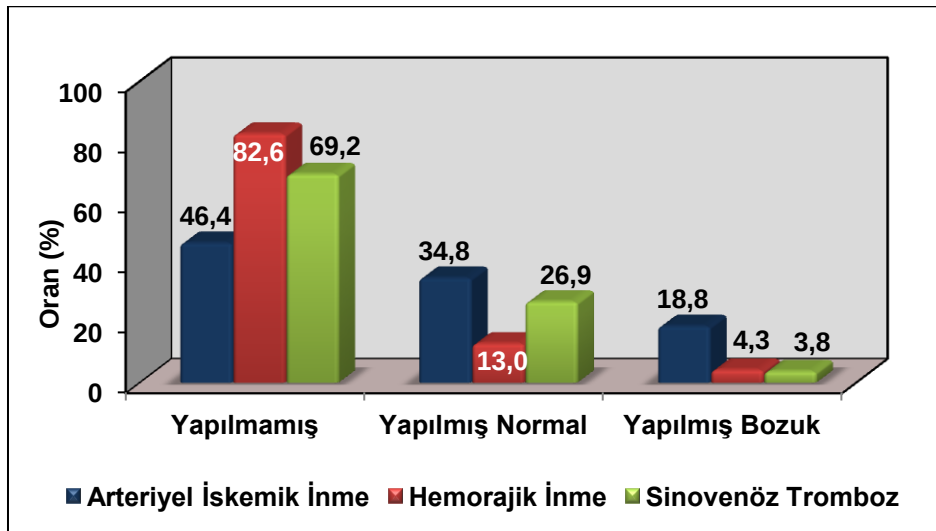
İnme alt tiplerine göre olgularda EEG sonucu bozuk olma oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Sinovenöz tromboz grubundaki olgularda EEG sonucu bozuk olma oranı arteriyel iskemik inme ve hemorajik inme grubu olgularına göre anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,003$; $p=0,007$; $p<0,01$). Arteriyel iskemik inme ve hemorajik inme grubu olgularda EEG sonucu bozuk olma oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,972$; $p>0,05$) (Tablo 4.9, Şekil 4.17).



Şekil 4. 17. İnme Alt Tiplerine Göre EEG Dağılımı

İnme alt tiplerine göre olgularda EKO yapılmayan olguların oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Arteriyel iskemik inme grubu olgularda EKO yapılmama oranı Sinovenöz tromboz inme grubu olgulara göre anlamlı farklılık göstermezken ($p=0,079$; $p>0,05$); hemorajik inme grubu olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,005$; $p<0,01$). Hemorajik inme grubu ve Sinovenöz tromboz inme grubu olgularda EKO yapılmama oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,451$; $p>0,05$).

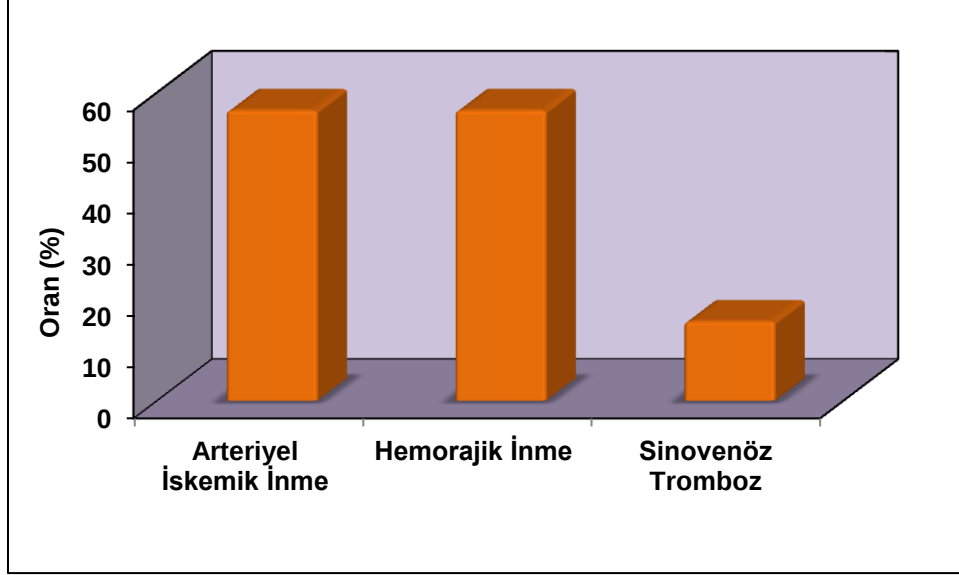
İnme alt tiplerine göre olgularda EKO sonucu normal ve bozuk çıkma oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).



Şekil 4. 18. İnme Alt Tiplerine Göre EKO Dağılımı

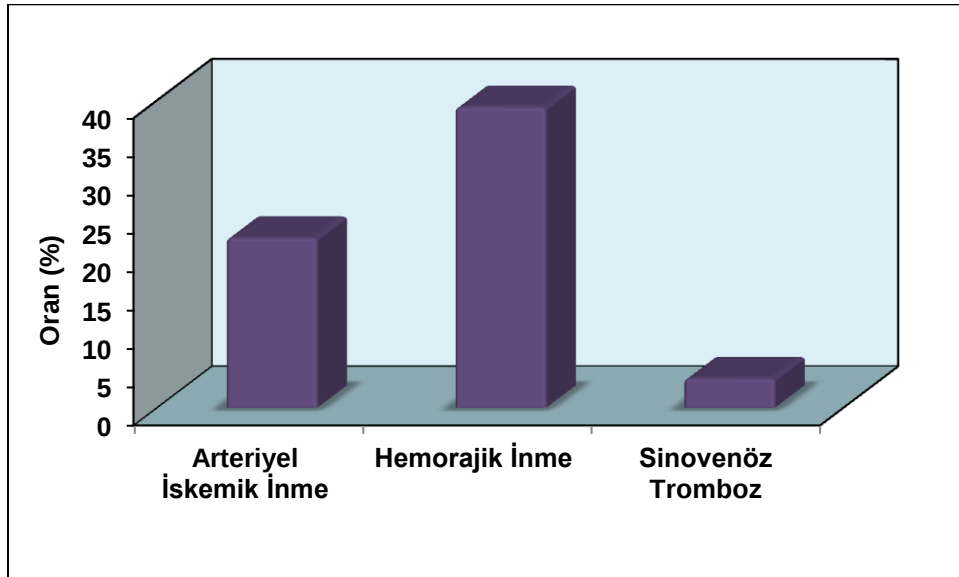
İnme alt tiplerine göre olgularda defisit görülme oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). İnme alt tipi sinovenöz tromboz inme

olan olgularda defisit görölme oranı arteriyel iskemik inme ve hemorajik inme grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktür. ($p=0,001$; $p=0,007$; $p<0,01$). Arteriyel iskemik inme grubu ve hemorajik inme grubu olgularda defisit görölme oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=1,000$; $p>0,05$) (Şekil 4.19).



Şekil 4. 19. İnme Alt Tiplerine Göre Defist Dağılımı

İnme alt tiplerine göre olgularda epilepsi görölme oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). İnme alt tipi sinovenöz tromboz inme olan olgularda epilepsi görölme oranı arteriyel iskemik inme ve hemorajik inme grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktür. ($p=0,036$; $p=0,003$; $p<0,05$). Arteriyel iskemik inme grubu ve hemorajik inme grubu olgularda epilepsi görölme oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,183$; $p>0,05$).



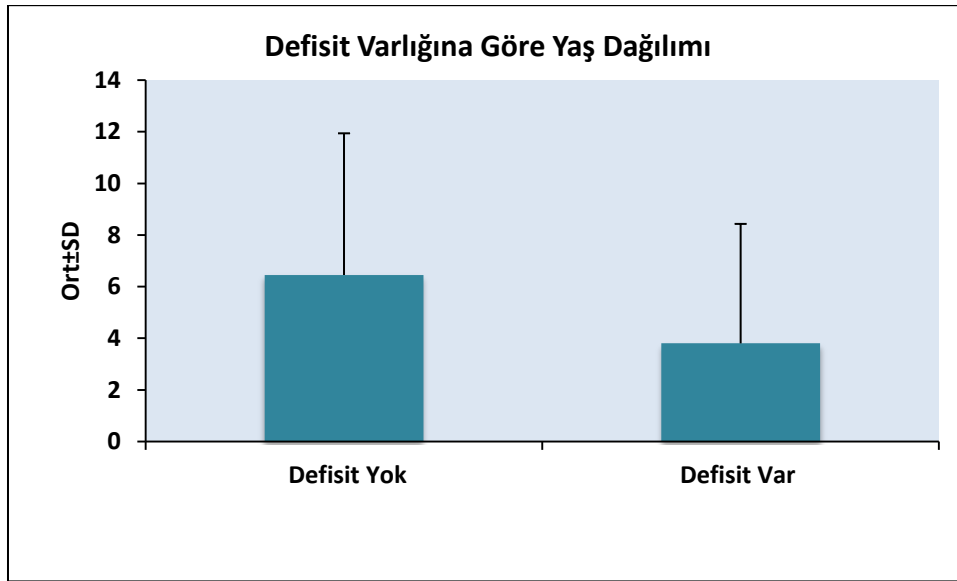
Şekil 4. 20. İnme Alt Tiplerine Göre Epilepsi Dağılımı

Tablo 4. 10. Defisit ve Epilepsi Varlığına Göre Olguların Yaş Değerlendirmesi

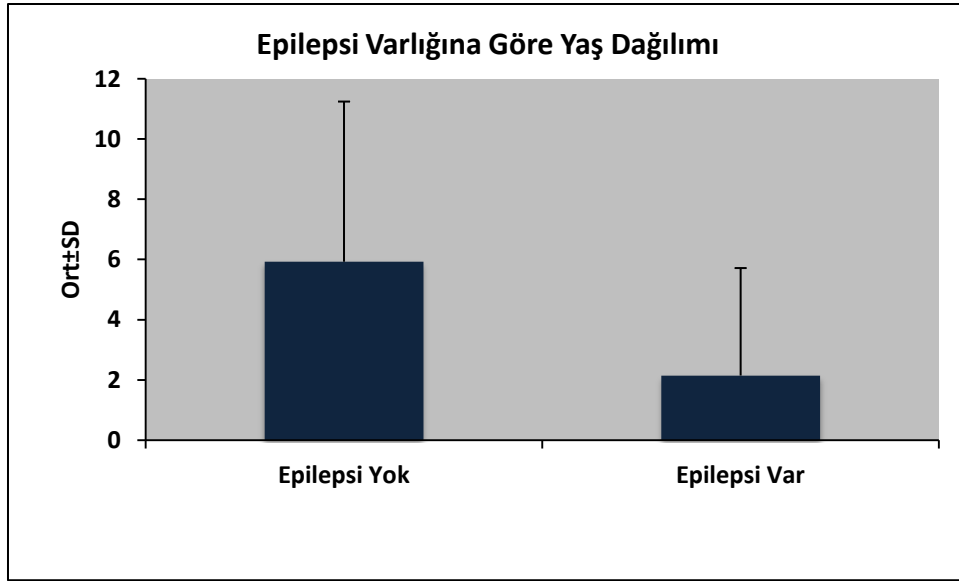
		Yaş			^a p
		Ortalama	Standart Sapma	Medyan	
Defist	Yok (n=62)	6,45	5,49	6,08	0,006**
	Var (n=56)	3,80	4,63	1,63	
Epilepsi	Yok (n=92)	5,93	5,32	5,17	0,001**
	Var (n=25)	2,15	3,57	0,58	

^aMann Whitney U Test **p<0,01

Defisit varlığına göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,01). Defisit varlığı görülen olguların yaş ortalaması defisit görülmeyen olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktür (Tablo 4.10, Şekil 4.21) .

**Şekil 4. 21. Defisit Varlığına Göre Yaş Dağılımı**

Epilepsi varlığına göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,01). Epilepsi varlığı görülen olguların yaş ortalaması epilepsi görülmeyen olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktür (Şekil 4.22).



Şekil 4. 22. Epilepsi Varlığına Göre Yaş Dağılımı

SVT olgularında d-dimer ve fibrinojen yüksekliği Aİİ grubuna göre anlamlı olarak sıktır. ($p<0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4. 11. Aİİ ve SVT olgularında başvuruda d-Dimer ve fibrinojen yüksekliği

	Aİİ (N=69)		SVT (N=26)	
	n/n ^t	%	n/n ^t	%
d-Dimer	14/39	35,8	13/19	68,4
Fibrinojen	10/38	26,3	10/14	71,4

(n=olgu sayısı, n^t=test edilen olgu sayısı)

Tekrarlamayı önlemek için tedavide 3 grup ilaç kullanıldı; antiagregan(aspirin), antikoagulan(heparin, DMAH, warfarin) ve trombolitik (Tablo 4.12). Aİİ olgularının %28,9'una (n=20) aspirin tedavisi verilirken bu oran SVT grubunda %1,4(n=1) olup oldukça düşüktü. Anfraksiyone heparin tedavisi Aİİ bulunan 1 hastaya uygulandı. Aİİ grubunda olguların %40,5'inde (n=28) DMAH tedavisi tercih edilirken bu oran SVT grubunda %84,6 (n=22) idi. Aİİ'liilerin %4,3'ü (n=3), SVT'luların %7,6'sı (n=2) warfarin tedavisi aldı. Trombolitik tedavi Aİİ grubunda 3,5 yaşında bir erkek olguda uygulandı. Sol bazal ganglion ve internal kapsül düzeyinde enfarktı olan hasta kompleks kardiyak anomali nedeniyle operasyon sonrası erken dönemde serebrovasküler olay geçirmişti. Aİİ grubunda 35 olguya, SVT grubunda 4 olguya çeşitli nedenlerle bu tedavilerin hiçbiri uygulanmadı. Tedavi almayanlar çoğunlukla kliniğimize SVO sonrası geç (>14 gün) dönemde takip ve tetkik amacıyla yönlendirilmiş olgulardı.

Tablo 4. 12. Aİİ ve SVT olgularında rekürrensi önlemek amacıyla uygulanan tedaviler.

	Antiagregan n (%)	Antikoagulan n (%)			Trombolitik n (%)
	Aspirin	heparin	DMAH	warfarin	Alteplaz
Aİİ(N=69)	20(28,9)	1(1,4)	28(40,5)	3(4,3)	1(1,4)
SVT(N=26)	1(3,8)	0 (-)	22(84,6)	2(7,6)	0(-)

İnmeli olgularda erken dönemde nöbetleri önlemek amacıyla antiepileptik tedavi, kafa içi basınç artışı ve vaskülit düşünülen hastalarda tedaviye yönelik steroid tedavisi (deksametazon), erken dönemde intrakranyal basınç artışına bağlı şant uygulamaları ve dekompresyon sağlamak amacıyla uygulanan cerrahiler, ve subakut dönemde nörolojik defisiti olan hastalarda fizik tedavi uygulanması diğer tedavi yöntemleridir. Bu tedavi yöntemleri ve uygulanan hastalar Tablo 4.13'te özetlenmiştir.

Tablo 4. 13. İnmeli hastalarda uygulanan diğer tedaviler.

	Antiepileptik n(%)	Steroid n(%)	Fizik tedavi n(%)	Cerrahi n(%)
Aİİ (n=69)	26(37,6)	19(27,5)	26(37,6)	1(1,4)
Hİ (n=23)	17(73,9)	17(73,9)	9(39,1)	14(60,8)
SVT (n=26)	5(19,2)	12(46,1)	0(-)	1(3,8)

İnmeli çocuklarda başvuru anında hemogram, ve INR tetkikleri bakıldı, vaskülit şüphesi olan olgularda antikardiyolipin Ig G ve Ig M tetkikleri istendi. Bu tetkiklere ait veriler Tablo 4.14.'te özetlenmiştir.

Tablo 4. 14. İnmeli çocuklarda laboratuvar değerleri

	Aİİ (n=69)		Hİ (n=23)		SVT (n=26)	
	n/n ^t	%	n/n ^t	%	n/n ^t	%
Anemi (Hemoglobin<8 gr/dl)	3/66	4,5	5/20	25,0	1/25	4,0
Trombositopeni (Trombosit < 100000)	1/66	1,5	1/20	5,0	0	0
Antikardiyolipin Ig M pozitifliği	2/26	7,6	-	-	3/9	33,3
Antikardiyolipin Ig G pozitifliği	3/26	11,5	-	-	1/9	11,1
INR uzunluğu	3/66	4,5	7/19	36,8	2/25	8,0

(-) değerlendirme yapılmadı.

5. TARTIŞMA

İnme, çocukluk çağında erişkinlere göre nadir görülmekte ancak görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve farkındalığın artması sayesinde giderek daha sık tanı almaktadır. Buna rağmen halen tanı almamış hastalar olduğu düşünülmektedir. Çocuklarda hem serebrovasküler olayların azlığı hem de risk etkenlerinin çokluğu ve farklılığı, çok değişik bir hasta grubu oluşturmakta ve homojen olmayan hasta grubu ile klinik çalışmaları yürütmek güçleşmektedir. Hem ebeveynler hem de sağlık çalışanları tarafından inmenin tanınması sıklıkla gecikmektedir. Pek çok nörolojik durum inmeyi taklit edebilir, kesin tanı için MR görüntüleme gerekir. Küçük çocuklarda MR çekilebilmesi için sedatizasyon gerekir ki bu çoğunlukla zordur. Tüm bu zorluklar içinde tanı konulması için ilk şart farkındalıktır.

İnsidans, Yaş, Cinsiyet

Uzun vadede kalıcı nörolojik kayıplar ve yüksek maliyet sebebi olan inme; çocuklarda beyin tümörleri kadar sık görülmektedir ve insidansı 1,3-13 /100 000 çocuk/yıl olarak bildirilmiştir (9,10,137). İnsidans veren çalışmalara ayrıntılı olarak bakarsak; Schonberg ve ark (2) 1965-1974 yılları arasında 15 834 çocuk ile yaptıkları çalışmada 1 ay-15 yaş arası çocuklarda inme insidansının yılda 2,52/100 000 olduğunu bildirmiştir (İskemik inme için insidans yılda 0,63/100 000, hemorajik inme için yılda 1,89/100 000 olarak belirtilmiştir.). Bu çalışmaya yenidoğanlar, travma ve enfeksiyona ikincil gelişen inme olguları dahil edilmemiştir. Schonberg ve ark. hemorajik inmelerin iskemik inmeye göre daha sık olduğunu bildirirken Ohio bölgesinde yapılan bir başka çalışmada insidans hızını Schonberg ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde yılda 2,7/100 000 olarak saptanmış fakat iskemik inme ve hemorajik inme sıklıklarını neredeyse eşit bildirmiştir (İskemik inme insidansı yılda 1,2/100 000, hemorajik inme insidansı yılda 1,5/100 000). Bu çalışmaya intraparaknimal kanamalara ek olarak subaraknoid kanamalar da dahil edilmiştir (138). Amerika'da yapılan daha güncel çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş fakat bazı çalışmalarda daha yüksek insidans hızları da saptanmıştır (10,139). Giroud ve ark. (10) 16 yaş altındaki çocuklarda inme insidansını 13/100 000 olarak bildirmiştir ve bu çalışmada öncekiler ile kıyaslandığında hemorajik inmelerin oranında ciddi bir fark saptanmamıştır. National Hospital kayıtlarına göre 1980-1998 yılı kayıtlarında 18 yaş altındaki hastalar için iskemik inme insidansı 7,8/100 000 olarak verilmiş olup bu iki çalışmaya ait veriler iskemik inme insidansının sanılandan çok daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir (32). Fullerton ve ark. (12) 10 yıllık bir süreçte 1 ay-19 yaş arasındaki hastaları değerlendirmiş; iskemik inme için insidans hızını yılda

1,2/100 000, hemorajik inme için 1,1/100 000 saptamıştır. Aynı zamanda bu çalışmada erkek çocuklarda inme riskinin kızlardan daha yüksek olduğu, travma ve orak hücreli anemili hastalar hariç tutulsa dahi siyah ırkta riskin beyazlara ve Asya'lı çocuklara göre daha sık olduğu bildirilmiştir. Hong Kong'da yapılmış bir çalışmada bu çalışmalara benzer insidans hızı saptanmış (2,1 çocuk/100 000/yıl) fakat hastaların sadece %28'inde hemorajik inme bildirilmiştir (140). Çalışmamızda Chung ve ark. (140) tarafından Hong Kong'da yapılmış çalışmaya benzer şekilde iskemik inmeli hastaların hemorajik inmelere kıyasla daha sık olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda Ocak 2000-Aralık 2011 tarihleri arasındaki 12 yıllık süreçte 'inme' tanısı ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Çocuk Nöroloji polikliniklerinde izlenmiş, servislerde yatmış olan olgu sayısı 118/873 000 (%0,01) idi. İskemik inmeli olgular grubun %80,5'ini oluştururken %19,5'inde hemorajik inme saptandı. Bunlardan arteriyel iskemik inme tanısı konulan 69 (%58,5), sinovenöz tromboz 26 (%22) ve hemorajik inme 23 (%19,5) olguydu (Tablo 4.2). Olguların yaşları 1 ay ile 215 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 62,30±62,97 aydı (Tablo 4.2). Başvuru şekli ve risk faktörleri açısından çocukluk çağı inmelerinden farklılık gösteren perinatal ve antenatal inmeli hastalar, hipoksik iskemik ensefalopati ve geçici iskemik atak tanısı almış olgular çalışmaya alınmadı. Subaraknoid kanamalar ve yenidoğanın geç hemorajik hastalığı nedeniyle >1 ay intrakranyal kanaması gelişenler çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza yenidoğanlar dahil edilmedi ancak güncel çalışmalar yenidoğanda inme insidansının da sanılandan çok daha yüksek olduğunu göstermekte ve iskemik inme için 1/4000 canlı doğum olarak bildirmektedir (6). Hemorajik inme insidansı term süt çocuklarında Shonberg ve ark. (2) tarafından 1,1/1000 canlı doğum, National Hospital'in çalışmasında 6,7/100 000 olarak bildirilmiştir (32). Çalışmalar arası bu farkın nedeni Schonberg ve ark.'nın çalışmasında daha çok otopsi verilerine yer verilmesi, kraniyal görüntüleme yöntemlerinin o dönemde yaygın olarak uygulanamıyor oluşuna bağlı olabilir. Çalışma grubumuzda 0-1 ay grubunun verileri yer almamaktadır.

Literatürde iskemik inme ve parankim içi beyin kanamalarının en sık yaşının ilk 1 yılında görüldüğü ve olguların 1/3'ünün bu grupta yer aldığı, subaraknoid kanamaların ise adolesan dönemde en sık görüldüğü bildirilmiştir (12). Çalışmamızda literatüre uygun olarak hemorajik inmeler ilk 1 yaşta sık görülmektedir. Fullerton ve ark.'ından farklı olarak iskemik inme 1-10 yaş arasında daha sık bulundu. Aİİ tanılı olguların yarısından fazlası 1-10 yaş grubunda yer almaktaydı (Şekil 4.1). Bu yaşlarda travma ve enfeksiyon yaygınlığının daha fazla olması Aİİ olgularının bu yaşta daha sık görülmesine yol açabilir diye düşünülmektedir.

Bizim hastalarımızda travma %13, enfeksiyon %4 sıklıkta bulundu. Literatürle uyumlu olarak en sık kardiyak neden saptandı. Yeni yayınlara baktığımızda Ling-ling Xie ve ark.'nın çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde Aİİ olguları 1-6 yaş grubunda sık saptanmıştır (141). Çalışmamızda olgular 3 yaş grubuna ayrılarak incelendi; 1 ay-1yaş arasında 39 (%33,1) olgu, 1-10 yaş arasında 55 (%46,6) olgu, >10 yaş 24 (%20,3) olgu vardı (Tablo 4.2, Şekil 4.3).

İnme alt tiplerine göre değerlendirildiğinde; Aİİ tanılı olguların %24,6'si (n=17) 1 ay-1yaş grubunda, %55,1'i (n=38) 1-10 yaş grubunda, %20,3'i (n=14) >10 yaş grubunda, Hİ tanılı olguların %69,6'sı (n=16) 1 ay-1yaş grubunda, %17,4'ü (n=4) 1-10 yaş grubunda, %13'ü (n=3) >10 yaş grubunda, SVT olgularının ise %23,1'i (n=6) 1 ay-1yaş grubunda, %50'si (n=13) 1-10 yaş grubunda, %26,9'u (n=7) >10 yaş grubunda idi (Tablo 4.2, Şekil 4.3). İnme alt tiplerine göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$) (Tablo 3). Hemorajik inme grubundaki olguların yaşları arteriyel iskemik inme ve sinovenöz tromboz grubu olgularına göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). İnme yaşı 1 ile 12 ay arasında olan olguların hemorajik inme grubunda görülme oranı arteriyel iskemik inme ve sinovenöz tromboz gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,001$; $p=0,003$; $p<0,01$). Arteriyel iskemik inme ve sinovenöz tromboz inme grubu olguların yaşları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,388$; $p>0,05$). Arteriyel iskemik inme grubu olgular ile sinovenöz tromboz olgularının 1 ile 12 ay arasında görülme oranları arasında farklılık saptanmadı ($p=1,000$; $p>0,05$). 12 ile 120 ay arası olgularda arteriyel iskemik inme ve sinovenöz tromboz gruplarına göre hemorajik inme sıklığı anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,004$; $p=0,036$; $p<0,05$). Arteriyel iskemik inme grubu olgular ile sinovenöz tromboz grubu olgularının 12 ile 120 ay arasında görülme oranları arasında farklılık saptanmadı ($p=1,000$; $p>0,05$). İnme yaşı 120 ay ve üstünde olan olgularda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hemorajik inme grubunda hastaların %52,1'i 1 ay-1 yaş grubunda yer almaktaydı, bunun nedeninin bu yaş grubunda yenidoğanın geç hemorajik hastalığı sıklığının fazla olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. K vitamini eksikliğinin bu yaş grubunda yenidoğan döneminde K vitamini profilaksisi uygulanmaması (evde doğum), sadece anne sütü ile beslenme, karaciğer hastalığı, ilaç kullanımı-annenin ilaç kullanımı, malabsorbsiyon, gastroenterit, kolestatik hastalıklar, uzun süreli antibiyotik kullanımı gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilir.

Toplam 118 olgunun %38'i (n=45) kız, %62'si (n=73) erkekti (Tablo 1, Şekil 2). Erkek/kız oranı 1,62 olarak saptandı. Çalışmamızda da saptadığımız üzere ülkemizde ve diğer

ülkelerdeki literatür bulgularında görülen inmeli olguların cinsiyet dağılımına uygun olarak erkek cinsiyet hakimdi (142). İnme alt gruplarında cinsiyete göre dağılıma bakıldığında Aİİ tanılı olgularda erkek ve kız sayıları (E/K=34/35) neredeyse eşitken; SVT olgularında (E/K=18/8) ve Hİ olgularında (E/K=21/2) erkek cinsiyet sıklığı anlamlı görülmektedir ($p<0,001$). Hemorajik inmeli olgulardaki erkek cinsiyet sıklığının altta yatan henüz tanı almamış, X'e bağlı geçiş gösteren hemofili grubu hastalıklara bağlı olabileceği düşünüldü. Fullerton ve ark.'nın 2003 yılında yayınladığı çalışmada ve 2009 yılında pediatrik iskemik inme tanılı hastalarla yapılmış uluslararası bir çalışmada erkek cinsiyet sıklığı anlamlı saptanmıştır (12,142). Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda Aİİ tanılı grupta kız-erkek oranları neredeyse eşit saptandı. Literatürde erkek cinsiyet sıklığının kesin sebebi bilinmemekle beraber; Normann ve ark.'nın (143) Aİİ ve SVT'lu hastalar ile yaptığı çalışmada total testosteron seviyeleri ölçülmüş ve inmeli çocuklarda sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Erişkinlerde anabolik/androjenik steroidlerin kötüye kullanımı ile akut arteriyel ve venöz tromboz arasındaki ilişki bildirilmiştir (144-9). Androjenik steroidler ve inme arasındaki bu ilişkinin androjenlerin trombosit agregasyonu, koagülasyon proteinleri, fibrinolitik proteinler ve vasküler yapı üzerindeki etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir. İn vitro çalışmalar ve hayvan deneyleri ile testosteron verilen deneklerde trombositlerden salgılanan tromboksan A_2 düzeyinin arttığı ve aortik kas tabakasından salgılanan antitrombotik etki gösteren prostasiklin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (150-2). Anderson ve ark.'nın (152) 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 gösterilmiştir. Sonuç olarak testosteron ve koagülasyona meyil arasında; trombosit agregasyonunda artış, antitrombotik etkisi olan protein C ve S düzeylerinde azalma, kan viskozitesinde artış gibi birden çok ilişki bulunmaktadır. Erişkin iskemik inmeli olgularda da erkek cinsiyet anlamlı olarak sık saptanmış ancak bu durum erkekler arasında sigara kullanımının daha yaygın olmasına bağlanmıştır (153).

Başvuru Şikayeti ve Tanıda Seçilen Görüntüleme Yöntemleri

Başvuru şikayeti inme alt tipine göre değişkenlik göstermekte ve tanı amacıyla seçilecek görüntüleme yöntemi konusunda klinisyene yol gösterebilmektedir (Tablo 4.4).

Çalışmamızda Aİİ grubundaki olguların %69,6'sında ($n=48$) başvuru şikayeti vücut bir yarısında veya iki taraflı güç ve hareket kaybı (hemipleji) idi. İnme alt tipi arteriyel iskemik inme olan olgularda hemipleji görülme oranı hemorajik inme ve sinovenöz tromboz

grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,007$; $p=0,001$; $p<0,01$). Xie ve ark.'nın (141) güneybatı Çin'de 169 hasta ile yaptıkları çalışmada Aİİ tanılı olguların %86,7'sinde akut paralizi, olguların %15'inde başvuru sırasında bilinç kaybı ve olguların %1,7'sinde herniasyon geliştiğini bildirilmiştir. Bizim olgularımızda ikinci en sık başvuru şikayeti konvülziyon olarak saptandı ve olguların %34,8'inde ($n=24$) mevcuttu. Bilinç kaybı Aİİ grubunda %7,2 ($n=5$) sıklıkta saptanmış olup hiçbir olguda herniasyon kaydedilmedi. Hemipleji ile başvuran olgularda ön planda arteriyel iskemik inme düşünerek görüntüleme yöntemi olarak mümkünse MRG ve MRA seçilmesinin doğru olacağını düşünmekteyiz.

Çocuklarda sinovenöz tromboz nonspesifik ve belirsiz bulgularla ortaya çıkabilir. Nöbetler, artmış kafa içi basıncı ve baş ağrısı en sık saptanan başvuru yakınmaları olarak çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (154,155). Çalışmamızda baş ağrısı %53,8 ($n=14$), konvülziyon %38,5 ($n=10$), görme bozukluğu ve şaşılık %30,8 ($n=8$) sıklıkta en sık başvuru nedenleri olarak literatürle uyumluydu. Bazı olguların SVT'a ek olarak hidrosefali, subdural efüzyon/hematoma, SAK, intraserebral kanama veya enfarkt ile başvurabileceği göz önüne alınmalı, şüpheli olgularda MRV çekilmelidir (156). Çalışmamızda inme alt tipi sinovenöz tromboz olan olgularda görme bozukluğu şaşılık görülme oranı arteriyel iskemik inme grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,01$). Aynı zamanda inme alt tipi sinovenöz tromboz olan gruptaki olgularda baş ağrısı görülme oranı arteriyel iskemik inme ve hemorajik inme grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,001$; $p=0,002$; $p<0,01$). SVT düşünülen olgularda erken görüntüleme önemlidir çünkü genellikle tıkanan venöz sinüs bir süre sonra rekanalize olacaktır (156). Kontrastlı beyin BT ile sagittal sinus arka kısmında 'delta işareti' şeklinde dolum defekti görülebilir. Ancak Davies ve ark.'nın (157) bildirdiği üzere çocuklarda 'boş delta işareti' yanlış pozitif olabilir ve güvenilir değildir. Difüzyon ve perfüzyon MRG venöz konjesyonu sitotoksik ve vazojenik ödemden ayırmada yardımcı olabilir. SVT şüphemiz kuvvetli ise tanıda tercih edilecek yöntem BT venografi ve MRV ile kombine edilmiş MRG'dir (129).

Hemorajik inme küçük çocuklarda motor yollar veya beyin sapı etkilenmedikçe çok silik bulgularla seyredebilir. Adolesanlarda ise hemorajik inme erişkinlerde olduğu gibi kusma, baş ağrısı ve nörolojik fonksiyonlarda ani değişiklik ile ortaya çıkar. Non travmatik intraparaklinal beyin kanaması olan 68 hasta ile yapılmış bir çalışmada olguların %58,8'inin baş ağrısı ve kusma ile, %8'inin irritabilite ile başvurduğu bildirilmiştir. Olguların %38,8'inde fokal veya jeneralize nöbetler görülürken, %16,2'sinde hemiparezi ve %2,9'unda koma bildirilmiştir (159). Büyük çocuklar ve adolesanlar erişkinlerde olduğu gibi nöbetler ile

başvurabilirken, süt çocuklarında arka çukur lezyonu, galen ven anevrizması veya aquaduktal stenoz varlığında hidrosefali ile başvuru görülebilir. Jones ve ark. (160) süt çocuklarında nedeni açıklanamayan yüksek outputlu kalp yetmezliği varlığında olguların intraserebral hemoraji açısından değerlendirilmesini önermiştir. Çalışmamızda hemorajik inme grubunda en sık başvuru yakınmaları konvülziyon (%39,1) ve hemipleji (%34,8) idi. Süt çocukluğu döneminde kanaması gelişen çocuklar konvülziyon ile başvururken, hemipleji sıklığının yüksek saptanması posttravmatik kanama olgularının çalışmaya dahil edilmesine bağlı olabilir. Kafa içi kanamanın yol açabilecek pek çok vasküler ve hematolojik etken bilinmektedir. Tedavi uygun şekilde yapılmazsa bazı olgularda kanama tekrarı kaçınılmaz olabilir. Amerikan Kalp Cemiyeti'nin önerisi Hİ'li olgularda öncelikli olarak invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinin tercih edilmesi ve kanamayı açıklayacak bir patoloji saptanması durumunda anjiyografiden kaçınılması yönündedir (31).

Altta Yatan Hastalık, Risk Faktörleri

Çalışmamızda olguların %67,7'sinde (80/118) inmeye yol açabilecek bir risk faktörü/hastalık tanımlanmıştır.

İnme alt tiplerine göre olgularda altta yatan hastalık oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$). SVT ve Hİ olgularında altta yatan hastalık sıklığı daha yüksekti. İnme alt tipi hemorajik inme ve sinovenöz tromboz inme grubu olgularda altta yatan hastalık oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,194$; $p>0,05$). Roach ve ark. Aİİ'li hastaların %30'unda tüm tetkiklere rağmen altta yatan bir risk faktörü tanımlanamadığını bildirmiştir (31).

Çalışmamızda arteriyel iskemik inme grubunda hastaların %52'sinde ($n=36$) altta yatan inmeye yol açabilecek bir hastalık/durum vardı (Tablo 4.5, Şekil 4.11). En sık nedenler; %17 ($n=12$) sıklıkta saptanan edinilmiş veya konjenital kalp hastalığı, %13 ($n=7$) sıklıkta travma hikayesi, %7,5 ($n=5$) sıklıkta romatolojik hastalıklar (Takayasu arteriti, fibromusküler displazi, sneddon sendromu, sarkoidoz) idi. Çalışmamızda Aİİ'li çocuklarda konjenital veya edinilmiş kalp hastalığı en sık nedendi. Ganesan ve ark'nın çalışmasında fokal nörolojik kayıp ile başvuran olguların yaklaşık %50'sinde altta yatan önceden bilinen bir risk faktörü tanımlanmıştır (161). Literatürde arteriyel iskemik inmeli hastalar için en sık nedenler konjenital veya edinilmiş kalp hastalıkları ve orak hücreli anemi olarak bildirilmiş, kalp hastalıkları ve kronik anemi (orak hücreli anemi ve β talasemi) aynı zamanda SVT için de risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Baş boyun enfeksiyonları, inflamatuvar barsak hastalığı gibi sistemik inflamatuvar hastalıklar, ve otoimmün hastalıklar SVT için önemli risk faktörleri

olarak tanımlanmıştır (162). Kafa travması arteriyel iskemik inme için bir risk faktörü olarak tanımlanırken (161,163) dehidratasyon özellikle SVT'lu olgularda (164) su çiçeği, menenjit, tonsillit, otitis media (161), anemi, lökositoz, ve protrombotik bozukluklar hem arteriyel hem de venöz inme için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (161,164). Amerikan Kalp Cemiyeti'nin verilerine göre de Aİİ'li olgularda kardiyak nedenler hastaların yaklaşık dörtte birinde karşımıza çıkmakta ve çoğu hastada inme ortaya çıkmadan önce bilinmektedir. Çalışma grubumuzun verileri de Amerikan Kalp Cemiyeti'nin sonuçları ile uyumlu görünmektedir (31). İnmeye yol açan kardiyak anomaliler daha çok sağ-sol şantlı kompleks kardiyak anomaliler olarak tarif edilse de pek çok kardiyak hastalıkta inme riskinin arttığı gösterilmiştir. Örneğin bazı serilerde nedeni açıklanamayan iskemik inmeli genç erişkinlerde patent foramen ovale sıklığının sağlıklı topluma göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (165). PDA sağ-sol şant nedeniyle ve paradoks embolilere de neden olabilmektedir. Çalışmamızda EKO'da izole PDA saptanan 3 olgu vardı; bu hastalarda PDA yanısıra bir hastada travma ve geçici iskemik atak öyküsü, bir hastada faktör 8 ve 9 düzeylerinde yükseklik ve bir hastada da Moyamoya hastalığı vardı. Bu nedenle çalışmamızda izole PDA'sı olan olguları kardiyak hastalık grubuna dahil etmedik. Diğer olgularda PDA sağ-sol şantlı kompleks kardiyak anomalilere eşlik etmekteydi. Aİİ grubunda kardiyak anomali saptanan 12 hastadan 6'sında kompleks kardiyak anomali mevcuttu. Literatüre uygun olarak saptanmış en sık kardiyak neden kompleks kardiyak anomalilerdi. Olguların 2'sinde fallot tetralojisi, 1 olguda romatizmal kalp hastalığına ikincil mitral yetersizlik, 1 olguda dilate kardiyomiopati ve buna bağlı mitral yetersizlik, 1 olguda triküspit atrezisi nedeniyle düzeltme operasyonu hikayesi, 1 olguda aort koarktasyonu saptandı. Antibiyotiklerin yaygınlaşması ile birlikte romatizmal kalp hastalığı daha az görülse de tedavi edilmemiş olgularda yaşam boyu sistemik tromboemboli riski %20 civarındadır (31). Kardiyak hastalığı olan çocuklarda demir eksikliği anemisi bilinmeyen bir mekanizma ile arteriyel iskemik inmeye yol açarken yüksek hemoglobin değerleri bu hastalarda venöz tromboemboli sebebi olabilmektedir (166). Bu nedenlerle kardiyak hastalığı olan çocuklarda kan sayımı tetkiki ve demir tedavisi dikkatle izlenmelidir. Romatolojik hastalıklardan Takayasu arteriti, fibromuskuler displazi, Sneddon sendromu ve sarkoidoz iskemik inmeli birer hastada saptandı.

Fibromuskuler displazi; idiyopatik, non inflamatuvar bir vaskülitir. Kirton ve ark. (167) 81 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında FMD'ye bağlı inmenin %63 sıklıkta iskemik tipte, kalan hastalarda hemorajik tipte ve olguların %40'ında multifokal tutulum bildirmiştir. Biz bir olguda fibromuskuler displazi saptadık, hastamız 47 aylık kızdı. MRA ile

internal karotis arter ve orta serebral arterde tıkanıklık gösterildi. Aspirin ve DMAH tedavilerine ek olarak primer hastalığa yönelik steroidler ile tedavi edilen olgu halen sekelsiz olarak izlenmektedir.

Sneddon sendromu tekrarlayan serebrovasküler olay, ciltte livedo retikularis ve genç kadınlarda tekrarlayan düşüklerle seyreden nadir görülen bir hastalıktır. Otoimmün kaynaklı olduğuna inanılmaktadır. Cilt biyopsisi tanıya yardımcıdır. Çalışmamızda 65 aylık bir kız olgu Sneddon sendromu tanısı almıştı. Nörolojik sekelli olarak halen izlenmektedir.

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 hastalıktır. Moyamoya damarları aslında kollateral yollar olarak görev yapmak üzere dilate olan ve bunun neticesinde anjiyografik olarak görünür hale gelen perforan arterlerdir. Hastalık ismini anjiyografik görünümünden almıştır. Japonca'da 'havada dağılan duman' anlamına gelen "moyamoya" deyimini bazal gangliadaki anormal kollaterallerin anjiyografik dumansı görüntüsü üzerine verilmiştir. İlk olarak Japonya'da tanımlanan Moya moya hastalığı Avrupa ve Amerika'da da giderek artan sıklıkta tanı almakta ve farklı etnik kökenden çocuklarda da görülebilmektedir. Japonya'da çocuklarda serebrovasküler hastalıkların en sık sebebi olup kızlarda erkeklere göre iki kat daha sık görülür (168). Japonya'da insidansı 3/100 000 olarak bildirilmiştir (169). Avrupa'da yapılmış güncel bir çalışmada Moya moya hastalığı sıklığı 0,3 hasta/merkez/yıl olarak bildirilmiş olup Japonya'dan bildirilmiş insidansın neredeyse 1/10'u kadardır (170). Amerika'da yapılan bir çalışmada 2005 yılında bildirilmiş insidans 0,086/100 000 kişidir (171). Çalışmamıza Aİİ grubunda 3 olgu Moya moya hastalığı tanısı almıştı ve üç hasta da erkekti. Tanı yaşları 48, 62 ve 72 aydı. Moya moya hastalığının tanısı için konvansiyonel anjiyografi ile kollaterallerin gösterilmesi gerekmektedir. Tedavide antikoagülan veya antitrombotik tedaviler ve kalsiyum kanal blokerleri kullanıldı. Üç hasta da sekelsiz olarak izlenmektedir.

Sarkoidoz; granüloamatöz bir hastalık olup olguların yaklaşık %5'inde nörolojik tutulum olur. Klinik bulgular değişkendir. En sık ensefalopati, menenjit, hidrosefali, nöbet ve spinal kord disfonksiyonu, periferik nöropati ve miyopati. Nadiren inme ile de gelebilir (172). MRG bulguları oldukça değişkendir. Nörosarkoidozda enfarkt ve iskeminin nedeni tam olarak anlaşılamamaktadır. Fakat küçük damar vaskülit, emboli veya büyük damar inflamasyonunun sonucunda olabilir. Brown ve ark.(173) enfarktın nedeninin kan damarları

duvarının granulatöz invazyonuna bağlı internal elastik lamina ve medianın bozulmasına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda 17 yaşında bir erkek olguda sarkoidoz tanısı vardı. Hemipleji ve splenomegalisi nedeniyle tetkik edilirken sarkoidoz tanısı almıştı.

SVT'lu olgularda; akut otitis media, menenjit, ve diyabetik ketoasidoz birincil hastalık olarak saptanabilir (174,175). 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 bildirilmiştir(176-80). Aynı zamanda kronik hemolitik anemi, talasemi major ve orak hücreli anemi de SVT'a yol açabilecek durumlar arasındadır (181-4). Demir eksikliği anemisi ve bazı olgularda trombositoz pek çok yayında SVT nedenleri arasında bildirilmiş olup erken dönemde hemokonsantrasyon ve ferritinin akut faz reaktanı olarak yüksek çıkmasına bağlı maskelenebilir (185-7). Çalışmamızda SVT olgularının %81'inde (n=21) altta yatan bir durum/hastalık mevcuttu. En sık hastalık nedeni otitis media/mastoidit olup olgularımızın %27'sinde (n=7) saptandı. Behçet hastalığı olguların %14'ünde (n=4) saptanmış olup olguların tamamında birden fazla sinüs tutulumu ile seyretmişti. Çalışmamızda 3. en sık neden literatür ile uyumlu olarak olguların %12'sinde (n=3) var olan lösemi idi.

Behçet hastalığı oral, genital ülserler ve göz bulgularının yanı sıra kas-iskelet, nörolojik ve gastrointestinal sistem (GİS) tutulumları ile seyreden geniş dağılımlı bir vaskülitir. En sık tarihi İpek Yolu coğrafyası boyunca yerleşim gösteren Akdeniz ve Doğu Asya kökenli etnik grupları etkiler ve genellikle 20-35 yaş arasında başlar. Çocukluk çağında nadir görülür. En yüksek hastalık insidansının ülkemizde olduğu bilinmektedir. Türkiye'den yapılan iki çalışmada prevalans 110-420/100,000 olarak bildirilmiştir (188,190). Behçet hastalığı hem arter hem de venleri tutan bir vaskülit ile karakterizedir. Nörolojik tutulumunu doğrudan parankimi etkileyerek veya sinüs trombozu, aseptik menenjit veya arteriyel vaskülit gibi parankim dışı etkilenme ile seyredebilir. Literatürde önemli bir neden olarak belirtilmesi de ülkemizdeki prevalansın oldukça yüksek olması açısından önemlidir. Özellikle birden fazla sinüs tutulumu olan SVT'lu hastalar Behçet hastalığı açısından tetkik edilmelidir.

Hemorajik inmeli olgularda %96'sında inmeye eğilim yaratabilecek bir hastalık vardı; %43 sıklıkta (n=10) yenidoğanın geç hemorajik hastalığı ilk sırada iken, ikinci sıklıkta olguların %35'inde (n=8) travma hikayesi mevcuttu. Hemorajik inmeli olgularımızdan sadece 1'inde (%5) trombositopeni (trombosit sayısı <100 000) saptandı (Tablo 14). Al-Jarallah ve ark.'nın (159) çalışmasında 68 hemorajik inmeli olgudan 5'inde (%11,8) trombositopeni

bildirilmiştir. Çalışmamızda en sık saptadığımız hematolojik bozukluk INR değerinde uzama olup olguların %36,8'inde (n=7) mevcuttu (36). Anemi olguların %25'inde (n=5) vardı. Çalışmamızda hemorajik inmeye yol açabilecek vasküler patolojilerden arteriyovenöz malformasyon 1 olguda saptandı. AVM tanısı alan olgu, hemipleji ile başvurmuş olan 21 aylık erkek hasta idi. Akut dönem sonrası fokal nörolojik kaybı vardı. Al-Jarallah ve ark. 68 non travmatik hemorajik inmeli olgudan 23'ünde AVM veya arteriyovenöz fistül, tüm hastaların %42,6'sında (n=29) anevrizma ve kavernöz malformasyonlarında dahil olduğu vasküler anomaliler saptamıştı (159). Benzer şekilde Meyer-Heim ve Bolthausen (190) 34 hastalık hemorajik inmeli çalışma gruplarında 16 olguda (%47) AVM bildirmiştir. Saptanmış AVM'un kanama riski %2 ile %4 arasında olup, kafa içi kanamaya yol açtığında %25 ölümcül olmaktadır (31). Bu olguların acil servislerden beyin cerrahisi servislerine sevkine bağlı olarak vasküler anomali saptama sıklığımızın beklenenden daha düşük olduğunu düşündük.

Hiperkoagülabilité

Literatüre baktığımızda Aİİ'li hastalarda %20-50, SVT olgularında %33-99 sıklıkta bir ve ya daha fazla protrombotik durum varlığı bildirilmiştir (191).

Çalışmamızda faktör V leiden mutasyonu, protrombin 20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C mutasyonları, protein C ve S düzeyleri, antitrombin III düzeyi, faktör 8 ve 9 düzeyleri, homosistein düzeyi protrombotik etkenler olarak değerlendirmeye alındı (Tablo 6, Şekil 14). Serum lipoprotein a düzeyleri çoğu hastada çalışılmadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Aİİ grubunda tromboz tetkikleri yapılan 59 hastadan 34'ünde (%60,7) en az bir protrombotik etken saptandı. Olguların %19,6'sında (n=11) birden fazla protrombotik faktör mevcuttu. Aİİ olgularında protrombotik faktörlerin literatüre göre yüksek saptanması ülkemizde akraba evliliği sıklığının yüksek olmasına bağlı olabilir. SVT olgularında da protrombotik faktörler tetkik edilmişti, 25 hastanın 15'inde (%60) protrombotik en az bir bozukluk saptandı. Literatürde verilen rakamlar ile uyumlu idi. SVT olgularının %36,3'ünde (n=8) birden fazla protrombotik faktör pozitif saptandı. Tekrarlayan derin ven trombozu, tekrarlayan pulmoner emboli, ailede tromboz, çocukluk ergenlik veya genç erişkinlik dönemlerinde tromboz hikayesi olan olgulara protrombotik durumlar açısından şüpheyle yaklaşılmalıdır. Protrombotik durumlar tek tek değerlendirildiğinde inme gelişimi üzerine etkileri çok fazla olmasa da bir protrombotik faktöre eşlik eden risk faktörü örneğin kardiyak patoloji varsa risk artmaktadır. Bu nedenle risk faktörü olan hastalarda en azından sık görülen protrombotik faktörleri araştırmak faydalı olacaktır (31).

Protein C eksikliği, faktör V leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, MTHFR C677T (termolabil form) tekrarlayan inme için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (161,192).

Hiperhomosisteinemi; çocuklarda serebral arteriyel ve venöz tromboembolizm için bağımsız bir risk faktörü olmasının yanısıra koroner ve periferik arter tıkanıklıkları için de bir risk faktörüdür (126). İskemik inmeli olgularımızdan homosistein düzeyi 53 hastada bakılmıştı ve 4 hastada yüksek saptandı (%7,5).

Çalışmamızda olgular arasında gebeliğe ikincil inme gelişen olgu yoktu. Ancak adolesan gebeliklerde gebelik sürecinde arteriyel inmenin, puerperal dönemde venöz trombozların daha sık görüldüğü unutulmamalıdır. Gebelik sürecinde eklempsiye bağlı hemorajik inme riski de artmıştır (31). 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 sorgulanmalıdır (193,194). Piyasadaki preparatların %96'sında östrojen miktarı bu dozdan düşüktür. Ancak adolesan hastalarda sigara kullanımı, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi ek risk faktörleri devreye girebileceğinden bu hastaların anamnezinde bu sorulara da yer verilmelidir (195).

Literatürde SVT'lu hastaların 1/3 ile 2/3'lük bir kısmında protrombotik bozukluklar gösterilmiştir (13,23,156). Genetik polimorfizmin rolü halen tartışmalı olup daha fazla araştırmaya ihtiyaç 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 (24). Bazı çalışmalarda MTHFR C677T homozigot mutasyonu ve homosisteinürinin SVT riskini artırabileceğine dair sonuçlar bildirilmiş ancak literatürde SVT'lu olgularda hiperhomosisteinemiye yönelik yapılmış geniş çaplı çalışmalar yoktur (196). Çalışma grubumuzda SVT'lu olgularda saptadığımız en sık genetik polimorfizm MTHFR A1298C heterozigot mutasyonuydu. Olguların %42,9'unda (n=6) saptandı.

Nörolojik Defisit, Epilepsi

Literatüre bakıldığında inme geçirdikten sonra yaşayanların %50 ile %80'inde fokal nörolojik sekel, özellikle hemiparezi görülmüştür (31,197-201). Nörolojik sonuçların daha iyi olduğu hastalar; hemorajik inme., sinovenöz tromboz ve posterior sirkülasyona bağlı inmeler olarak bildirilmiştir (202-204). Aynı zamanda inme geçiren çocuklarda nöropsikolojik

problemler, dikkat eksikliği, davranış bozuklukları ve düşük yaşam kalitesi de hastayı bekleyen sorunlar olarak çeşitli yayınlarda yer almaktadır (200,205-8). Sistemik hastalıklar, çoklu risk faktörü varlığı, enfarkt alanının genişliği, kortikal enfarkt varlığı, tromboembolizm ve Moya Moya hastalığı varlığında kötü nörolojik sonuçlar olduğu bildirilmiştir (198,200,209,212,213).

Çalışmamızda olguların %47,5'inde (n=56) nörolojik defisit saptandı (Tablo 4.8, Şekil 4.19). İnme alt tiplerine göre olgularda defisit görülme oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$) (Tablo 4.9). İnme alt tipi sinovenöz tromboz inme olan olgularda defisit görülme oranı arteriyel iskemik inme ve hemorajik inme grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktü. ($p=0,001$; $p=0,007$; $p<0,01$). Arteriyel iskemik inme grubu ve hemorajik inme grubu olgularda defisit görülme oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p=1,000$; $p>0,05$).

Hastalarımızdan Aİİ grubundakilerin %37,6'sı (n=26), Hİ grubundakilerin %39,1'i (n=9) fizik tedavi almıştı (Tablo 13). Sinovenöz tromboz grubunda hiçbir hastaya fizik tedavi uygulanmadı. Fiziksel ve kognitif fonksiyonların erken dönemde değerlendirilmesi muhtemel komplikasyonlardan korunmak ve rehabilitasyonun planlanabilmesi için en önemli noktadır ve multidisipliner bir takım çalışması ile mümkündür (215).

İnme sonrası ortaya çıkabilecek problemlerden diğeri epilepsi gelişimidir. Fox ve ark.'nın (215) 2013 yılında yayınladığı çalışmada inme tanılı 305 olgu çalışmaya alınmış, yenidoğan dönemindeki olgular çalışmaya dahil edilmemişti. Başvuru anında olguların %28'sinde konvülziyon kaydedilmiş konvülziyon ile başvuran olguların ortalama yaşı (8,4 yıl) konvülziyonu olmayanlara göre (13,6 yıl) anlamlı olarak düşük saptanmıştı. Akut dönemde konvülziyonu olan olgularda 5 yıllık izlemde epilepsi gelişme riski %25 olarak bildirilmiştir. Çocuklarda inme sonrası epilepsi gelişimi erişkinlere göre daha sık olup özellikle başvuru anında konvülziyon kaydedilen hastalarda epilepsi gelişme riski yüksektir (215). Çalışmamızda olguların %36,4'ünde (n=43) başvuruda konvülziyon kaydedildi (Tablo 4). Başvuru sırasında konvülziyon saptanması açısından inme alt grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Olguların %21,4'ünde (n=25) 6 aylık izlem sonucunda antiepileptik kullanımı devam etmekteydi. Çalışmamızda epilepsi varlığına göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$) (Tablo 4.10). Epilepsi görülen olguların yaş ortalaması epilepsi görülmeyen olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktü (Şekil 22).

Mortalite

İnme sonrası mortalite %20 ile %40 arasında bildirilmiştir. Hemorajik inmeye bağlı mortalite iskemik inmenin yaklaşık 3 katı kadar yüksek saptanmış olup, iskemik inmeli hastalarda mortalite ortalama %20 civarındadır ve inmenin kendisinden çok altta yatan hastalığa bağlıdır (19,21,197,216). Akut dönemdeki mortalitenin belirleyicisi bilinç durumudur. Tekrarlayan inme hastaların %6 ile %15'inde (192,217) ortaya çıkmaktadır ve bu hastalarda mortalite daha yüksektir (19).

Çalışmamızda 2 olgu inme nedeniyle kaybedilmişti. Bu hastalardan ilki 17 aylık bir kız olup kompleks kardiyak anomaliye sekonder inme gelişti. Aynı zamanda kardiyak anomaliye eşlik eden MTHFR C677T ve MTHFR A1298C heterozigot mutasyonları mevcuttu. Arteriyel iskemik inme tanısı ile yatırıldı, akut dönemde hastane yatışı sırasında tromboembolisi tekrarladı ve geniş alanda enfarktı olan hasta kaybedildi. Diğer kaybedilen hastamız 2 aylık erkek hasta olup makrosefali telanjiektazi sendromu tanısı aldı. Bu hastamızda da siyanotik kalp hastalığı (fallot tetralojisi) ve MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonları saptandı. Protein C, protein S ve AT III düzeyleri de düşük saptandı. Superior sagittal sinüs ve sinus rektusta tromboz saptanan hastanın tromboza eşlik eden kanaması da vardı.

Hemorajik inmeli hastalardan kaybettiğimiz olgu olmadı. Literatüre baktığımızda hemorajik inmeli hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışma grubumuzda mortalitenin düşük çıkması ve hemorajik inmeli hastalardan kaybedilen olmaması hastanemizin 3. Basamak bir sağlık kuruluşu olmasına ve çoğunlukla yaşayan olguların tarafımıza sevk edilmesine bağlı olabilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde Ocak 2000-Aralık 2011 tarihleri arasındaki 12 yıllık süreçte Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği servislerinde yatırılarak tedavi edilen, Hematoloji ve Nöroloji polikliniklerinde tetkik ve tedavi edilmiş 'inme' tanılı 118 olgu; yaş cinsiyet, inme alt tipi, başvuru yakınmaları, protrombotik faktörler, altta yatan hastalık, ekokardiyografi ve elektroensefalografide patolojik bulgu, görüntülemeye tercih edilen yöntemler, nörolojik kayıp, uygulanan tedavi yöntemi, şifa durumu, gelişen erken komplikasyonlar açısından incelenerek klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Varmış olduğumuz sonuçlar;

Olgularımızda sayıca erkek cinsiyet hakimdi. İnme alt tiplerine göre değerlendirildiğinde Aİİ'li olgularda kız-erkek sayıları neredeyse eşitken, Hİ ve SVT olgularında erkek cinsiyet üstünlüğü saptandı. Tüm olgular değerlendirildiğinde iskemik inmeler anlamlı olarak daha sık saptandı. İskemik inmelerin %72,6'sı arteriyel iskemik inme tipindeydi.

Olgular 3 yaş grubuna ayrılarak değerlendirildi; 1 ay-1 yaş, 1-10 yaş, >10 yaş. Çalışmaya katılan olguların çoğunluğu (%46,6) 1-10 yaş grubundaydı. İnme alt tiplerine göre değerlendirildiğinde Hİ grubundaki hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak düşüktü (ortalama: 2,12 yıl). 1-12 ay arasındaki olgularda Hİ anlamlı olarak sık saptandı. 1-10 yaş arası olgularda ise Aİİ ve SVT sıklığı arasında anlamlı fark saptanmazken, Hİ anlamlı olarak düşük saptandı. İnme alt gruplarının görülme sıklığı açısından >120 ay olgularda gruplar arası anlamlı fark saptanmadı

Hastalarımızda en sık saptanan semptom ve bulgu vücut bir yarısında veya iki taraflı güç kaybı (hemipleji) idi. Özellikle Aİİ grubunda hemipleji anlamlı olarak sık saptandı. SVT grubunda ise hemipleji sadece 1 olguda (%3,8) saptandı. Havale geçirme 2. en sık başvuru yakınmasıydı ve görülme sıklığı açısından alt gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Diğer başvuru yakınmaları; yüz felci (fasyal paralizi), konuşmada bozukluk (afazi), başağrısı, görme bozukluğu-şaşıklık, kusma ve bilinç değişikliği idi. Bu yakınmalardan başağrısı ve görme bozukluğu-şaşıklık SVT grubunda anlamlı olarak sıkı. Diğer yakınmaların sıklığı açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Olguların %67,7'sinde inmeye eğilim yaratabilecek bir hastalık veya durum mevcuttu. İnme alt tiplerine göre olgularda altta yatan hastalık oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı. İnme alt tipi Aİİ olan olgularda altta yatan hastalık oranı Hİ ve SVT inme grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktü. Hİ ve SVT grupları

arasında ise altta yatan hastalık sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Aİİ'li olguların %52'sinde altta yatan bir durum saptanmış olup; en sık kardiyak nedenler, özellikle kompleks konjenital kardiyak anomaliler kaydedildi. Aİİ grubunda kardiyak anomali saptanan 12 hastadan 6'sında kompleks kardiyak anomali mevcuttu. Olguların 2'sinde fallot tetralojisi, 1 olguda romatizmal kalp hastalığına ikincil mitral yetersizlik, 1 olguda dilate kardiyomiyopati ve buna bağlı mitral yetersizlik, 1 olguda triküspit atrezisi nedeniyle düzeltme operasyonu hikayesi, 1 olguda aort koarktasyonu saptandı. Travma hikayesi arteriyel iskemik inmeli olguların %13'ünde saptanmış olup en sık 2. nedendi. Romatolojik hastalık 3. sıklıkta saptanmış olup; 1'er olguda Takayasu arteriti, Sneddon sendromu, sarkoidoz ve Fibromuskuler displazi olarak kaydedildi. Aİİ olgularında saptanan diğer nedenler; santral sinir sistemi enfeksiyonları (menenjit, ensefalit), Moyamoya hastalığı, metabolik hastalıklar (etil malonik asidemi, glikojen depo hastalığı tip 1), akut lösemi, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği, dehidratasyondur.

Hİ'li olguların %96'sında inmeye yol açabilecek bir durum saptandı. Bu grupta en sık neden olguların %43'ünde saptadığımız yenidoğanın geç hemorajik hastalığıydı. Çalışmamıza travmaya ikincil inme vakaları da dahil edilmiş olup, travma 2. en sık hemorajik inme nedeniydi (%35). Yoğun bakımda yatış hikayesi, geçirilmiş suçiçeği enfeksiyonu, faktör IX eksikliği ve arteriyovenöz malformasyon 1'er olguda saptandı.

SVT grubunun %81'inde altta yatan inmeye eğilim yaratabilecek bir durum mevcuttu. Akut otitis media-mastoidit en sık neden olup olguların %27'sinde saptandı. Ülkemiz için önem arz eden Behçet hastalığı 2. en sık nedendi ve 4 hastada (%14) kaydedildi. SVT olgularında saptadığımız diğer nedenler; akut lösemi, konjenital kalp hastalığı (fallot tetralojisi), geçirilmiş suçiçeği enfeksiyonu, Ailevi tip 1 hiperlipidemi, menenjit, sepsis, kateter uygulanması ve travmaydı.

Tanıya yönelik görüntüleme tetkiklerinden BT, MRG, MRA, MRV, konvansiyonel anjiyografi belli hasta gruplarında daha sık olmak üzere uygulanmıştı. Aİİ'li olguların %33,3'üne (n=23) ilk görüntüleme yöntemi olarak BT yapıldı, %97,1'inde (n=67) MR görüntüleme yapıldı. Olguların %68,1'inde (n=47) ilk görüntüleme olarak MR uygulanmıştı. %46,3'üne (n=32) MR anjiyografi, %8,6'sına (n=6) MR venografi ile ileri inceleme yapıldı. Olguların %15,9'una (n=11) konvansiyonel anjiyografi uygulandı. Hİ'li olgularının %82,6'sında (n=19) BT yapıldı, %52,1 MR yapıldı, olguların sadece %17,3'ünde (n=4) ilk görüntüleme yöntemi olarak MR tercih edildi. Bu grupta 2 hastaya MR anjiyografi, 1 hastaya MR venografi yapıldı. Konvansiyonel anjiyografi hiçbir olguya uygulanmadı. SVT'lu grupta olguların %30,7'sine (n=8) ilk görüntüleme yöntemi olarak BT uygulandı. SVT grubunda tüm

hastalara MR görüntüleme yapıldı. Sadece 2 hastaya MR anjiyografi uygulanırken venöz dolum defektini gösteren MR venografi olguların %50'sine (n=13) uygulandı. Çalışmaya katılan olguların görüntüleme bulgularında %32,2'sinin (n=38) sağ tarafta, %31,4'ünün (n=37) sol tarafta ve %36,4'ünün (n=43) her iki tarafta (bilateral) tutulum gözlemlendi. İnme alt tiplerine göre olgularda inme tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Olgular hiperkoagülabilité eğilimi yaratabilecek durumlar olan; Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin 20210A mutasyonu, MTHFR A1298C ve MTHFR C677T mutasyonları, protein C, protein S ve antitrombin III eksiklikleri, faktör VIII ve faktör IX yükseklikleri, homosistein yüksekliği ve antikardiyolipin antikor pozitifliği açısından değerlendirildi.

Çalışmaya katılan olguların %15'inde (n=9) faktör 5 Leiden, %3,3'ünde (n=2) protrombin 20210A, %43,1'inde (n=25) MTHFR C677T ve %12,3'ünde (n=16) MTHFR A1298C mutasyonu saptandı. Aİİ ve SVT grupları arasında Faktör 5 Leiden, Protrombin 20210A, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonlarının görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hemorajik inmeli hastalar protrombotik mutasyonlar açısından değerlendirilmedi.

Protein C ve protein S; Aİİ grubunda 48 hastada tetkik edilmiş olup olguların hiçbirinde eksikliğine rastlanmadı. Antitrombin III; 43 hastada tetkik edilmiş olup Aİİ grubunda eksikliği saptanan hasta yoktu. SVT grubunda ise tetkik edilen 20 olgudan 3 olguda protein C eksikliği, 3 olguda protein S eksikliği ve tetkik edilen 18 olgudan 2 olguda antitrombin III eksikliği saptandı. Hiperhomosisteinemi açısından Aİİ grubunda 37 olgu, SVT grubunda 16 olgu değerlendirilmiş olup her iki grupta da 2'ser hastada yüksek homosistein düzeyleri saptandı. Aİİ grubunda faktör VIII yüksekliği tetkik edilen 35 olgudan 7'sinde, faktör IX yüksekliği 36 olgudan 3'ünde saptandı. SVT grubunda ise tetkik edilen 11 olgunun 3'ünde faktör VIII yüksekliği, 9 olgunun 2'sine faktör IX yüksekliği vardı.

Protrombotik durumlar açısından değerlendirilmiş olan 78 olgudan 19'unda birden fazla protrombotik durum bir arada saptandı.

Olguların değerlendirilmesinde yapılan diğer incelemeler EEG ve EKO idi. Çalışmaya katılan olguların %35'inde (n=41) EEG'de bozukluk saptanırken, %16,3'ünde (n=19) sonucu normal saptandı. Olguların %48,7'sine EEG incelemesi yapılmamıştı. İnme alt tiplerine göre olgularda EEG sonucu bozuk olma oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı. Sinovenöz tromboz grubundaki olgularda EEG sonucu bozuk olma oranı arteriyel iskemik inme ve hemorajik inme grubu olgularına göre anlamlı düzeyde düşüktü.

Arteriyel iskemik inme ve hemorajik inme grubu olgularda EEG sonucu bozuk olma oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ekokardiyografik incelemede olguların, %12,7'sinde (n=15) patolojik bulgu saptanırken, %28,8'inde (n=34) normal EKO bulguları izlenmiş, olguların %58,5'ine (n=69) EKO yapılmamıştı. İnme alt tiplerine göre EKO'da patoloji saptanma sıklığı açısından alt gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda olgular inmenin en önemli 2 morbidite nedeni olan epilepsi ve fokal nörolojik kayıplar açısından da değerlendirildi. 118 olgunun 25'inde olguda epilepsi gelişimi kaydedildi. SVT olgularından sadece birinde epilepsi gelişimi saptanmış olup, bu grupta epilepsi görülme oranı arteriyel iskemik inme ve hemorajik inme grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktü. Yaşa göre epilepsi gelişimi açısından değerlendirilen hastalarda epilepsi gelişen olguların yaş ortalamasının gelişmeyenlere göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Epilepsi gelişiminde olduğu gibi fokal nörolojik kayıpların da SVT olgularında anlamlı olarak daha az olduğu saptandı. Aİİ ve Hİ alt gruplarında fokal nörolojik kayıp gelişimi açısından fark saptanmadı. Yaş ve defisit gelişimi açısından değerlendirildiğinde fokal nörolojik defisiti gelişen olguların yaşları gelişmeyenlere göre anlamlı olarak düşüktü. Subakut dönemde Aİİ olgularının %37,6'sı, Hİ olgularının %39,1'si fizik tedavi alırken SVT grubunda hiçbir hasta almadı.

Tekrarlamayı önlemek için tedavide 3 grup ilaç kullanıldı; antiagregan(aspirin), antikoagülan(heparin, DMAH, varfarin) ve trombolitik. Aİİ olgularının %28,9'una (n=20) aspirin tedavisi verilirken bu oran SVT grubunda %1,4(n=1) olup oldukça düşüktü. Anfraksiyone heparin tedavisi Aİİ bulunan 1 hastaya uygulandı. Aİİ grubunda olguların %40,5'inde (n=28) DMAH tedavisi tercih edilirken bu oran SVT grubunda %84,6 (n=22) idi. Aİİ'liilerin %4,3'ü (n=3), SVT'luların %7,6'sı (n=2) varfarin tedavisi aldı. Trombolitik tedavi Aİİ grubunda 3,5 yaşında bir erkek olguda uygulandı. Sol bazal ganglion ve internal kapsül düzeyinde enfarktı olan hasta kompleks kardiyak anomali nedeniyle operasyon sonrası erken dönemde serebrovasküler olay geçirmişti. Aİİ grubunda 35 olguya, SVT grubunda 4 olguya çeşitli nedenlerle bu tedavilerin hiçbirisi uygulanmadı. Tedavi almayanlar çoğunlukla kliniğimize SVO sonrası geç (>14 gün) dönemde takip ve tetkik amacıyla yönlendirilmiş olgulardı. Hiçbir hastamızda tedaviye sekonder major kanama kaydedilmedi. Destek tedavilerin bir parçası olan antiepileptik ilaçlar hemorajik inmelerde diğer gruplara göre daha sık kullanılmıştı. Cerrahiye giden hastalarda çoğunlukla hemorajik inme grubundaydı, bu hastalara çoğunlukla kafa içi basıncı azaltmaya yönelik cerrahi mdahaleler ve ventriküloperitoneal şant uygulamaları yapılmıştı.

Tanıya yönelik yapılan bazı laboratuvar tetkikleri açısından değerlendirildiğinde; Aİİ olgularının %35,8'inde d-dimer yüksekliği saptanırken SVT grubunda %68,4, fibrinojen düzeyleri Aİİ olgularının %26,4'ünde yüksek saptanırken SVT grubunda bu oran %71,4 idi. Ciddi trombositopeni (trombosit sayısı<20 000/mm³) hemorajik inmeli olgulardan sadece 1 hastada kaydedilirken, bu olgu grubunda saptanan en sık hematolojik bozukluk INR uzunluğuuydu (%36,8). Vaskülit açısından bakılan antikardiyolipin Ig M; SVT grubunun %33,3'ünde (n=3), Aİİ grubunun %7,6'sında (n=2), antikardiyolipin Ig; SVT grubunda %11,1 (n=1), Aİİ grubunda %11,5 (n=3) olguda saptandı. Doğru bir kıyaslama yapabilmek için hasta sayılarımız yeterli değildi. Pediatrik inme konusundaki 12 yıllık deneyimimizi retrospektif olarak değerlendirdik. Demografik bulgular ve risk faktörleri, tedavi seçenek ve sonuçlarımız literatür ile uyumluydu. Tedavide diğer merkezlerden farklı olarak çocuklarda kullanımı sık olan varfarin yerine genellikle DMAH tercih etmekteyiz ve hastalarımızın hiçbirinde tedaviye bağlı major kanama kaydedilmedi. Mortaliteyi literatüre göre düşük saptadık, sebebinin destek tedavisinin yoğun uygulanması yanında kliniğimizin 3. basamak sağlık hizmeti veren bir kuruluş olması ve yaşayan olguların bize bize sevk edilmesi olabileceği kanaatindeyiz.

7. ÖZET

SOBU E. 2000-2011 Yılları Arasında Kliniğimizde Pediatrik İnme Tanısı ile Takip Edilen Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Bulguları. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul 2013.

İnme çocuklarda giderek artan sıklıkta tanı almakta olan, morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Ocak 2000-Aralık 2011 tarihleri arasında pediatrik hematoloji ve nöroloji polikliniklerinde tetkik ve tedavi edilmiş ve servislerde yatarak izlenmiş ilk atak inme olgularını retrospektif olarak değerlendirdik. Çalışmaya arteriyel iskemik inme (Aİİ), hemorajik inme (Hİ) ve serebral sinovenöz tromboz (SVT) tanılı olgular dahil edildi. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Fisher's Exact test ve Yates Continuity Correction test kullanıldı. Aİİ tanılı olgular çalışma grubumuzun çoğunluğunu oluşturmakta (n=69, %58,5) etiyolojide en sık kardiyak nedenler yer almaktadır (n=12, %17). Hİ olguların %19,5'inde (n=23), etiyolojide en sık yenidoğanın geç hemorajik hastalığı (n=10, %43), SVT olguların %22'sinde (n=26) ve etiyolojide en sık akut otitis media-mastoidit (n=7, %27) vardı. Kardiyak hastalığı olan Aİİ tanılı olguların yarısında kompleks konjenital kalp hastalığı, diğer olgularda Fallot tetralojisi (n=2), romatizmal mitral kapak hastalığı (n=1), dilate kardiyomiyopati (n=1), triküspit atrezisi (n=1), aort koarktasyonu (n=1) mevcuttu. Travma hikayesi Aİİ olgularının %13'ünde (n=9), romatizmal hastalıklar (Sneddon sendromu, sarkoidoz, fibromusküler displazi, Takayasu arteriti, primer serebral vaskülit) %7,5'inde (n=5) vardı. Behçet hastalığı SVT olgularının %14'ünde (n=4) altta yatan nedendi. Behçet hastalığı birden fazla venöz sinüs tutulumu ile seyrebilen, Türkiye'de SVT etiyolojisinde önemli bir hastalıktır. Başvuruda en sık saptanan bulgular 'hemipleji' (n=57, %48,3) ve 'konvülziyon' (n=43, %36,8) idi. Diğer bulgular; fasyal sinir felci (n=14, %11,8), afazi (n=12, %10,1), baş ağrısı (n=24, %20,3), kusma (n=9, %7,6), bilinç değişikliği (n=8, %6,7). Hemipleji sıklıkla Aİİ grubunda görülmekteyken, SVT olguları çoğunlukla baş ağrısı ve konvülziyon ile başvurmuştu. İnme ile ilişkilendirilmiş pek çok protrombotik durum tariflenmiştir. Çalışma grubumuzda olguların %15'inde (n=9) faktör V Leiden mutasyonu, %3,3'ünde (n=2) protrombin G2010A gen mutasyonu, %43,1'inde (n=25) MTHFR C677T mutasyonu ve %12,3'ünde (n=16) MTHFR A1298C mutasyonu vardı. İnme alt tipleri ile genetik mutasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Olguların %47,4'ünde (n=56) nörolojik defisit vardı. Nörolojik defisit ve epilepsi genç hastalarda daha sıklıkla. Toplam 95 Aİİ ve SVT tanılı olgudan 52'si (%53,6) antitrombotik tedavi (düşük molekül ağırlıklı heparin, anfraksiyone heparin, varfarin) almış olup, tedaviye bağlı ciddi komplikasyon saptanmadı. Konjenital kalp hastalığı olan Aİİ tanılı bir hasta ile Makrosefali-Telanjiyektazi sendromu tanılı bir SVT olgusu tromboembolik olay sonrası erken dönemde kaybedildi. Kliniğimizde antikoagülan tedavide sıklıkla DMAH kullanılmaktadır ve çalışma grubumuzda hiçbir hastada tedaviye bağlı ciddi kanama saptanmadı. Mortalite oranımızın düşük olması yaşayan olguların tarafımıza sevk edilmesine bağlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik inme, demografik bulgular, risk faktörleri.

8. ABSTRACT

SOBU E. The relationship between clinical, laboratory and radiological findings in pediatric stroke cases in our clinic between 2000-2011. Istanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Pediatrics. Speciality Thesis on Medicine. Istanbul. 2013.

Stroke has been recognized more frequently in children and represents a major cause of morbidity and mortality. We reviewed the medical records of cases with first-ever pediatric stroke in both pediatric neurology and pediatric hematology department in our center between January 2000-December 2011. Patients were eligible for analysis if they had been diagnosed with arterial ischemic stroke (AIS), hemorrhagic stroke (HS) or cerebral sinovenous thrombosis (CSV T). NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size), 2008 Statistical Software (Utah, USA) were used for statistical analysis. Pearson χ^2 test, Fisher's Exact test and Yates Continuity Correction were used to exam relationships between stroke types, gender, age, neuroradiological images, treatment and prothrombotic disorders. AIS accounted for the majority of cases (n=69, 58.5%) and the major etiology was cardiac diseases (17%), HS accounted for 19.5% (n=23) and late hemorrhagic disease of the newborn was the major etiology (43%, n=10), CSV T accounted for 22% (n=26) of the cases and the major etiology was otitis media-mastoiditis (27%, n=7). In AIS group about half of the patients with cardiac diseases had complex congenital heart lesions and the other cardiac diseases in this group were Fallot tetralogy (n=2), rheumatic mitral valve disease (n=1), dilated cardiomyopathy (n=1), tricuspid atresia (n=1), aortic coarctation (n=1). Trauma history was found 13% (n=9) in patients with AIS and rheumatic diseases (Sneddon syndrome, sarcoidosis, fibromuscular dysplasia, Takayasu arteritis, primary cerebral vasculitis) were found in 7.5% of AIS group. Behcet's disease was the etiology in 14% (n=4) patients with CSV T. Behcet's disease is an important clinical entity for CSV T in Turkey and commonly effects multiple venous sinuses. The most frequent finding at presentation was 'hemiplegia' (n=57, 48.3%) and 'convulsion' (n=43, 36.8%). The other symptoms were; facial nerve palsy (n=14, 11.8%), aphasia (n=12, 10.1%), headache (n=24, 20.3%), vomiting (n=9, 7.6%) and unconsciousness (n=8, 6.7%). Hemiplegia was more common in the AIS group (n=48, 69.6%). Childen with CSV T commonly presented with headache or seizures. Various hypercoagulable states have been documented in childen with ischemic stroke. We identified 15% (n=9) of patients factor V Leiden mutation, 3.3% (n=2) prothrombin gene mutation (G20210A), 43.1% (n=25) MTHFR C677T mutation and 12.3% (n=16) MTHFR A1298C mutation. Any statistical relationship between stroke subtypes and gene mutations were not found. Neurological sequel was found 47.4% (n=56) of the cases. Neurological deficits and epilepsy were more common in younger patients. In total, 52 (53.6%) of the patients with CSV T and/or AIS received antithrombotic treatment (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, warfarin); no major complications were observed. Two patients expired due to thrombosis; 1 had AIS and congenital heart disease and the other had CSV T and macrocephaly telangiectasia syndrome. We reviewed our experience of 12 years in diagnosis and treatment of pediatric stroke. We mainly use LMWH for anticoagulation and in our experience none of our patients had hemorrhage due to the treatment. We had a low mortality rate probably because only the survivors were referred to our center.

Key Words: Pediatric stroke, demographic findings, risk factors.

9. KAYNAKLAR

1. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasma K, et al. Stroke incidence, case fatality and mortality in the WHO MONICA Project. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Stroke* 1995;26: 361-7.
2. Schonberg BS, Mellinger JF, Schonberg DG. Cerebrovascular disease in infants and children: a study of incidence, clinical features and survival. *Neurology* 1978;28: 763-8.
3. Brobeck BR, Grant PE. Pediatric stroke: the child is not merely a small adult. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15: 589-607.
4. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N 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.
5. 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.
6. Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol* 2004;3:150–8.
7. Andrew A, Mallick, Finbar J.K. O’Callaghan The Epidemiology of Childhood Stroke *European Journal of Pediatric Neurology* 2010;14: 197-205.
8. Sudlow CL, Warlow CP. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke* 1996;27: 550–8.
9. Earley CJ, Kittner SJ, Feaser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA, et al. Stroke in children and sickle-cell disease: Baltimore–Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 1998;51:169–76.
10. 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.
11. Satoh S, Shirane R, Yoshimoto T. Clinical survey of ischemic cerebrovascular disease in children in a district of Japan. *Stroke* 1991;22:586–9.
12. Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, Johnston SC. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology* 2003;61:189–94.
13. DeVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001;345: 417–23.

14. Silman AJ. Studies of disease occurrence. In: Epidemiological studies: a practical guide. Cambridge: Cambridge University Press; 1995. p. 29–33.
15. DeVeber G, Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors, *Curr Opin Neurol* 2002;15: 133-8.
16. Kirkham FJ, Prengler M, Hewes DK, Ganesan V. Risk factors for arterial ischemic stroke in children. *J Child Neurol* 2000; 15: 299-307.
17. Grotta J. Cerebrovascular disease in young patients. *Thromb Haemostasis* 1997; 78:13–23.
18. 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.
19. Lanthier S, Carmant L, David M, et al. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000;54: 371–8.
20. 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 Paediatr* 1994; 83:762–5.
21. Lanska MJ, Lanska DJ, Horwitz SJ, Aram DM. Presentation, clinical course, and outcome of childhood stroke. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 333-41.
22. Ercan T, Uysal S, et al. Childhood Stroke. *Türk Pediatri Arşivi* 2007; 42: 6-12.
23. 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.
24. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000; 31:1283–8.
25. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Key N, et al. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. *J Pediatr* 1996; 128: 319-23.
26. Montes de Oca MA, Babron MC, Bletry O, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: a French collaborative study. *Arch Dis Child* 1991; 66: 713.
27. Ravelli A, Martini A, Burgio GR. Antiphospholipid antibodies in paediatrics. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 472-9.
28. Obama MT, Dongmo L, Nkemayim C, et al. Stroke in children in Yaounde, Cameroon. *Indian Pediatrics* 1994; 31:791–5.

29. 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.
30. Askalan R, Laughlin S, Mayank S, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke* 2001; 32: 1257-62.
31. Roach, E. S. 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.
32. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on Perinatal and Childhood Stroke. *Pediatrics* 2002; 109: 116-23.
33. DeVeber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischaemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2000;15: 316-24.
34. DeVeber GA, Monagle P, Chan A, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998; 55: 1539-43.
35. 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.
36. 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.
37. Zuber M, Toulon P, Marnet L, Mas JL. Factor V Leiden mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1996; 27: 1721-23.
38. 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.
39. Ameri A, Bousser M. Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin* 1992; 10: 87- 111.
40. 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.
41. Rivkin MJ, İnme ve Serebrovasküler Hastalık. Rudolph C, Rudolph A, Lister G, First L, Gershon A. *Rudolph's Pediatrics 22. Edition* 2011;2165-74.
42. Zimmerman RA, Haselgrove JC, Wang Z, et al. Advances in pediatric neuroimaging. *Brain Dev* 1998; 20: 275-89.

43. Gadian DG, Calamante F, Kirkham FJ, et al. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in childhood stroke. *J Child Neurol* 2000; 15: 279 -83.
44. Leys D, Lucas C, Gobert M, Deklunder G, Pruvo JP. Cervical artery dissections. *Eur Neurol* 1997; 37: 3-12.
45. Ganesan V, Savvy L, Chong WK, Kirkham FJ. Conventional cerebral angiography in children with ischemic stroke. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 38-42.
46. Gürgey A, Özyürek EH. Tromboza neden olan herediter faktörler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2001; 22:170-7.
47. De Stefona V, Finazzi G, Manucci PM. Inherited thrombophilia patogenesis, clinical syndrome and management. *Blood* 1996;87:3531-44.
48. Andrew M, Monagle PT, Brooker L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. In: Andrew M (ed). *Congenital Prothrombotic Disorders: Presentation During Infancy And Childhood*. London: B.C.Decker Hamilton; 2000.p 51-102.
49. Gürgey A. Çocukluk çağı tromboembolilerinde klinik bulgular. 21. *Pediatri Günleri*, 1999, İstanbul, Bildiri Özet Kitabı, s.149-54.
50. Bolaman Z. Aktive protein C Direnci. XXIX. *Türk Hematoloji Kongresi*, 2002, Antalya, VI. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kurs Kitabı, s.81-92.
51. 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.
52. Dahlback B. Inherited thrombophilia: Resistance to activated PC as a pathologic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995;85: 607-14.
53. Goodnight SH, Griffin JH. Hereditary Thrombophilia. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (ed.). *Williams Hematology*. 6th edition. McGraw-Hill; 2001: 1697-707.
54. Uçar F, Ovalı E, Önder E, Değer O, Özdemir F. Faktör V Leiden biyokimyası, genetiği, risk grupları ve moleküler düzeyde tayini. *İbni Sina Tıp Dergisi* 2001;6: 60-5.
55. Kavaklı K, Özkayın N, Mir S. Hypercoagulability and preventive mechanism in childhood nephrotic syndrome. *Thromb Haemost* 1999; 82: 317-8.
56. Spannagl M, Dick A, Asman A. Resistance to activated protein C in women using oral contraceptives. *Sem Thromb Hemost* 1998; 24:423-30.

57. Kavaklı K. Çocukluk çağı trombozları. XXXVII.Türk Pediatri Kongresi 2001, İzmir, Bildiri Özet Kitabı: 81-92.
58. Rosendaal FR. Trombosis in the young: Epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 2: 41-57.
59. Gul A, Ozbek U, Oztürk C. Coagulation factor V leiden mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1996;35:1178-80.
60. Oner AF, Gurgey A, Gurler A. Factor V Leiden mutation in patients Behçet's disease. *J Rheumatol* 1998;25:496-8.
61. Conroy J.M, Trivedi G, Sovd T, Caggana M. The allele frequency of mutations in four genes that confer enhanced susceptibility to venous thromboembolism in an unselected group of New York State newborns. *Thromb Research* 2000;99: 317-24.
62. Aschka I, Aumann V, Bergmann F, Budde U, Eberl W et all. Prevalence of factor V Leiden in children with thrombo-embolism. *Eur J Pediatr* 1996;155:1009-14.
63. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995;346:1133-41.
64. Haida C, Gialeraki A, Tsoukala C, Mandalaki T. Prevalance of FVQ506 mutation in Hellenic population. *Thromb Haemost* 1996;76:124-8.
65. Shen MC, Lin JS, Tsay W. High prevalance of antithrombin III, protein C and Protein S deficiency, but no factor V Leiden mutation in venous thrombophilic Chinese patients in Taiwan. *Thromb Research* 1997;87:377-85.
66. Ben-Tal O, Zivelin A, Seligsohn U. The relative frequency of hereditary thrombotic disorders among 107 patients and thrombophilia in Israel. *Thromb Haemost* 1999;61:50-4.
67. Ozbek U, Tangün Y. Frequency of factor V Leiden in Turkey. *Int J Hematol* 1996;64: 291-2.
68. Akar N, Akar E, Dalgın G. Frequency of factor V 1691 G-A in the Turkish population. *Thromb Haemost* 1997;39:313-5.
69. Gurgey A, Mesci L. The prevalance of factor V Leiden (1691 G-A) mutation in Turkey. *Turk J Pediatr* 1997;39:213-7.
70. Vurkun M, Vural Ö, Demir M. The prevalance of activated protein C resistance and F V Leiden in healthy population of Edirne. *Turk J Haematol* 2002;19:287-91.
71. Güneş ve ark. Çocukluk Çağında Kalıtsal Tromboz. *Güncel Pediatri* 2004;2: 91-7.

72. Bertina RM. Molecular risk factors for thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;82:601-9.
73. Celkan T. Çocukluk çağında kalıtsal nedenli tromboz. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38:131-45.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Mahasandana C, Suvatte V, Chuansumvita A, et al. Homozygous protein S deficiency in an infant with purpura fulminans. *J Pediatr* 1990;117:750–3.
78. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994;87:106–12.
79. Heijboer H, Brandjes D, Buller H, et al. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990;323: 1512–6.
80. Malm J, Laurell M, Nilsson I, Dahlback B. Thromboembolic disease critical evaluation of laboratory investigation. *Thromb Haemost* 1992;68: 7–13.
81. 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.
82. Kemahlı S. Çocuklarda trombozlar. XXXVI.Türk Pediatri Kongresi, 1999, Ankara, Bildiri Özet Kitabı: 43-54.
83. Tokgözlüoğlu SL, Alikaşifoğlu M, Atalar E. Homosistein ve MTHFR genotipinin koroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27:598-603.
84. Clarke R, Daly R, Robinson K. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.

85. Akar N. Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke. *Thromb Res* 2001;22:75-9.
86. Loscalzo J: The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98:5-7.
87. Brattstorm L, Wilcken DE, Ohrvick J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia about not to vascular disease: the result of a metaanalysis. *Circulation* 1998; 24:24-9.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. Balta G, Gurgey A. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677 CT mutation in Turkish patients with thrombosis. *Turk J Pediatr* 1999;41:197-9.
92. 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;274:1049-57.
93. Akar N: Trombozda moleküler değişimler. In: Neonatal Hemostaz ve Tromboz. Ed: O. Ulutin, fi. Cin. Ankara: Ankara Tıp Fakültesi Basımevi: 1999. s.175-85.
94. Kurekci E. Factor VIII levels in children with thrombosis. *Ped. Int.* 2003;2:25-9.
95. Van Cott EM. Laboratory evaluation of hypercoaguable states. *Hematol Oncol Clin Nort Am* 1998; 6: 1141-66.
96. June H. Wu: Studies of apolipoprotein (a) promoter from subject with different plasma Lipoprotein (a) concentrations. *Clin. Biochemistry* 2003;16:14-9.
97. Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust. Stroke and Neurovascular Disorders, Investigation and Management, (online) 2011.
98. Monagle, P. 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.

99. DeVeber, G. & Kirkham, F. Guidelines for the treatment and prevention of stroke in children. *Lancet Neurol* 2008; 7: 983–5.
100. Eleftheriou, D. & Ganesan, V. Controversies in childhood arterial ischemic stroke and cerebral venous sinus thrombosis. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther* 2009; 7: 853–61.
101. Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric stroke, *Nature Reviews Neurology* 2011; 7: 199–208.
102. Broderick, J. P. 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.
103. Weir, C. J., Murray, G. D., Dyker, A. G. & Lees, K. R. Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ* 1997; 314: 1303–6.
104. Jordan, L. C. & Hillis, A. E. Hemorrhagic stroke in children. *Pediatr. Neurol.* 2007;36: 73–80.
105. Beslow, L. A. et al. Predictors of outcome in childhood intracerebral hemorrhage: a prospective consecutive cohort study. *Stroke* 2010; 41: 313–8.
106. Pongvarin, N. et al. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N. Engl. J. Med* 1987; 316: 1229–33.
107. Tellez, H. & Bauer, R. B. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. 1. A controlled study in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1973; 4: 541–6.
108. Passero, S., Ciacci, G. & Ulivelli, M. The influence of diabetes and hyperglycemia on clinical course after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2003; 61: 1351–6.
109. Miner J, Hoffhines A. The discovery of aspirin's antithrombotic effects. *Tex Heart Ins J* 2007; 34: 179–86.
110. Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook* 2008; 15. Ed: p1986.
111. Lanzkowsky P. *Lanzkowsky Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 2005; 4. Ed: p352–68.
112. deVeber G, Andrew M, Adams M, et al. Treatment of pediatric sinovenous thrombosis with low molecular weight heparin (Abstract). *Ann Neurol* 1995; 38: 532.

- 113.Hirsh, J, Dalen, J, Warkentin, T. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 1995; 108(suppl):258-75.
- 114.Murdoch IA, Beattie RM, Silver DM Heparin-induced thrombocytopenia in children. *Acta Paediatr* 1993;82;495-7.
- 115.Adams, R. J. et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N. Engl. J. Med* 1998; 339: 5–11.
- 116.Adams, R. J. et al. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N. Engl. J. Med* 2005; 353: 2769–78.
- 117.Enninful-Eghan, H., Moore, R. H., Ichord, R., Smith-Whitley, K. & Kwiatkowski, J. L. 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.
- 118.Hulbert, M. L. 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.
- 119.Goldenberg, N. A. et al. Antithrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood-onset arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1120-7.
- 120.DeVeber G. In pursuit of evidence-based treatments for paediatric stroke: the UK and Chest guidelines. *Lancet Neurol* 2005; 4: 432–6.
- 121.Ruf, B. et al. Early decompressive craniectomy and duraplasty for refractory intracranial hypertension in children: results of a pilot study. *Crit. Care* 2003; 7: 133–8.
122. Robertson S. C., Lennarson P., Hasan D. M. & Traynelis, V. C. Clinical course and surgical management of massive cerebral infarction. *Neurosurgery* 2004; 55: 55–61.
- 123.Vahedi, K. 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.

124. Smith, S. E. et al. Outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in children. *Dev. Med. Child Neurol* 2011; 53: 29–33.
125. 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.
126. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, von Eckardstein A. 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.
127. deVeber G, Chan A, Monagle P, Marzinotto V, Armstrong D, Massicotte P, Leaker M, Andrew M. Anticoagulation therapy in pediatric patients with sinovenous thrombosis: a cohort study. *Arch Neurol* 1998; 55:1533–7.
128. Johnson MC, Parkerson N, Ward S, de Alarcon PA. Pediatric sinovenous thrombosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:312–5.
129. Barnes C, Newall F, Furmedge J, Mackay M, Monagle P. Cerebral sinus venous thrombosis in children. *J Paediatr Child Health* 2004;40: 53–5.
130. Griesemer DA, Theodorou AA, Berg RA, Spera TD. Local fibrinolysis in cerebral venous thrombosis. *Pediatr Neurol.* 1994;10:78–80.
131. Soleau SW, Schmidt R, Stevens S, Osborn A, MacDonald JD. Extensive experience with dural sinus thrombosis. *Neurosurgery* 2003;52: 534–44; discussion 542–4.
132. Liebetrau M, Mayer TE, Bruning R, Opherck C, Hamann GF. Intra-arterial thrombolysis of complete deep cerebral venous thrombosis. *Neurology* 2004;63:2444–5.
133. Chahlavi A, Steinmetz MP, Masaryk TJ, Rasmussen PA. A transcranial approach for direct mechanical thrombectomy of dural sinus thrombosis. Report of two cases. *J Neurosurg.* 2004;101:347–51.
134. 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;45:626–9; discussion 629–30.

- 135.Keller E, Pangalu A, Fandino J, Könü D, Yonekawa Y. Decompressive craniectomy in severe cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;94:177–183.
- 136.Ciccone A, Canhão P, Falcão F, Ferro JM, Sterzi R. Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD003693.
- 137.Lanni G, Catalucci A, Conti L, et al. Pediatric stroke clinical findings and radiological approach. *Stroke Res Treat* 2011;172168.
- 138.Broderick J, Talbot GT, 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.
- 139.Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, Morgenstern LB. Is it time for a large, collaborative study of pediatric stroke? *Stroke* 2005; 36: 1825–1829.
- 140.Chung B, Wong V. Pediatric stroke among Hong Kong Chinese subjects. *Pediatrics* 2004; 114: e206–e212.
141. Ling-ling Xie, Li Jiang, arterial ischemic stroke and hemorrhagic stroke in Chinese children:A retrospective analysis. *Brain Dev* 2013;e Pub.
- 142.Golomb MR, Fullerton HJ, Nowak-Göttl U, deVeber G. Male predominance in childhood ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis: findings from the International Pediatric Stroke Study. *Stroke* 2009;40:52–7.
- 143.Role of Endogenous Testosterone Concentration in Pediatric Stroke Sandra Normann, Gabrielle de Veber, Manfred Fobker, Claus Langer, Gili Kenet, Timothy J. Bernard, Barbara Fiedler, Ronald Straeter, Neil A. Goldenberg, Ulrike Nowak-Göttl. 2009, *Annals Neurology* online published.
- 144.McNutt RA, Ferencick GS, Kirlin PC, Hamlin NJ. Acute myocardial infarction in a 22-year-old world class weight lifter using anabolic steroids. *Am J Cardiol* 1988;62:4.
- 145.Frankle MA, Eichberg R, Zachariah S. Anabolic-androgenic steroids and a stroke in an athlete: case report. *Arch Phys Med Rehabil* 1988;69:632– 3.
- 146.Lowe GD, Thompson JE, Reavey MM, et al. Mesterolone: thrombosis during treatment and a study of its prothrombotic effects. *Br J Clin Pharmacol* 1979;7:107–9.
- 147.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.

- 148.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.
- 149.Pilo R, Aharony D, Raz A. Testosterone potentiation of ionophore and ADP induced platelet aggregation: relationship to arachidonic acid and metabolism. *Thromb Haemost* 1981;46: 538–42.
- 150.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.
- 151.Winkler UH. Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas* 1996;24:147–55.
- 152.Anderson RA, Ludlam CA, Wu FCW. Haemostatic effects of supraphysiological levels of testosterone in normal men. *Thromb Haemost* 1995;74:693– 7.
- 153.Balci K, Utku U, Asil T, Celik Y. Ischemic stroke in young adults, risk factors, subtypes and prognosis. *Neurologist* 2011;17:16-20.
- 154.Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology* 1999;53: 1537–42.
- 155.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.
- 156.Sébire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C, Husson B, Williams AN, Wade A, Kirkham FJ. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005;128:477-89.
- 157.Huisman TA, Holzmann D, Martin E, Willi UV. Cerebral venous thrombosis in childhood. *Eur Radiol* 2001;11:1760 –5.
- 158.Davies RP, Slavotinek JP. Incidence of the empty delta sign in computed tomography in the paediatric age group. *Australas Radiol.* 1994;38:17–19.
- 159.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.
- 160.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.

161. Ganesan V, Prengler M, McShane MA, Wade AM, Kirkham FJ. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2003; 53: 167–173.
162. 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.
163. 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* 2002; 73: 13–6.
164. Heller C, Heinecke A, Junker R, Knöfler R, Kosch A, Kurnik K, Schobess R, von Eckardstein A, Sträter R, Zieger B, Nowak-Göttl U; Childhood Stroke Study Group. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation* 2003; 108: 1362–7.
165. 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: 613–623.
166. Cottrill CM, Kaplan S. Cerebral vascular accidents in cyanotic congenital heart disease. *Am J Dis Child*. 1973; 125: 484–7.
167. Fibromuscular dysplasia and childhood stroke. Adam Kirton, Megan Crone, Susanne Benseler, Aleksandra Mineyko, Derek Armstrong, Andrew Wade, Guillaume Sebire, Ana-Maria Crous-Tsanaclis, Gabrielle deVeber. *Brain* 2013 doi: 10.1093.
168. Suzuki J, Kodama N. Moyamoya disease—a review. *Stroke* 1983; 14: 104–9.
169. Wakai K, Tamakoshi A, Ikezaki K, Fukui M, Kawamura T, Aoki R, Kojima M, Lin Y, Ohno Y. Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997; 99 (suppl 2): S1–S5
170. Yonekawa Y, Ogata N, Kaku Y, Taub E, Imhof HG. Moyamoya disease in Europe, past and present status. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997; 99 (suppl 2): 58–60.
171. Uchino K, Johnston SC, Becker KJ, Tirschwell DL. Moyamoya disease in Washington State and California. *Neurology* 2005; 65: 956–8
172. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, et al. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol* 1985; 42:909-17.

173. Brown MM, Thompson AJ, Wedzicha JA, et al. Sarcoidosis presenting with stroke. *Stroke* 1989; 20: 400-5.
174. 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.
175. Keane S, Gallagher A, Ackroyd S, McShane MA, Edge JA. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child*. 2002; 86:204 –5.
176. Packer RJ, Rorke LB, Lange BJ, Siegel KR, Evans AE. Cerebrovascular accidents in children with cancer. *Pediatrics* 1985;76:194 –201.
177. Kao A, Dlugos D, Hunter JV, Mamula P, Thorarensen O. Anticoagulation therapy in cerebral sinovenous thrombosis and ulcerative colitis in children. *J Child Neurol*. 2002;17:479–82.
178. Uziel Y, Laxer RM, Blaser S, Andrew M, Schneider R, Silverman ED. Cerebral vein thrombosis in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 1995;126:722–7.
179. Siebert CE, Smelt AH, de Bruin TW. Superior sagittal sinus thrombosis and thyrotoxicosis. Possible association in two cases. *Stroke* 1995;26: 496–7
180. 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.
181. Shiozawa Z, Ueda R, Mano T, Tsugane R, Kageyama N. Superior sagittal sinus thrombosis associated with Evans' syndrome of haemolytic anaemia. *J Neurol* 1985;232:280 –2.
182. Incorpora G, Di Gregorio F, Romeo MA, Pavone P, Trifiletti RR, Parano E. Focal neurological deficits in children with beta-thalassemia major. *Neuropediatrics* 1999;30:45– 8.
183. Oğuz M, Aksungur EH, Soyupak SK, Yildirim AU. Vein of Galen and sinus thrombosis with bilateral thalamic infarcts in sickle cell anaemia: CT follow-up and angiographic demonstration. *Neuroradiology* 1994;36:155–6.
184. van Mierlo TD, van den Berg HM, Nievelstein RA, Braun KP. An unconscious girl with sickle-cell disease. *Lancet* 2003;361:136.
185. Belman AL, Roque CT, Ancona R, Anand AK, Davis RP. Cerebral venous thrombosis in a child with iron deficiency anemia and thrombocytosis. *Stroke* 1990;21:488–93.

- 186.Hartfield DS, Lowry NJ, Keene DL, Yager JY. Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children. *Pediatr Neurol* 1997;16:50 –3.
- 187.Benedict SL, Bonkowsky JL, Thompson JA, Van Orman CB, Boyer RS, Bale JF Jr, Filloux FM. Cerebral sinovenous thrombosis in children: another reason to treat iron deficiency anemia. *J Child Neurol* 2004; 19:526 –31.
- 188.İdil A, Gürler A, Boyvat A, et al. The prevalence of Behcet’s disease above the the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophtalmic Epidemiology* 2002; 9:325-31.
- 189.Azizlerli G, Akdağ Köse A, Sarıca R, et al. Prevalence of Behcet’s disease in Istanbul, Turkey. *International Journal of Dermatology* 2003; 42:803-6.
- 190.Meyer-Heim AD, Boltshauser E. Spontaneous intracranial haemorrhage in children: aetiology, presentation and outcome. *Brain Dev* 2003;25:416–21.
- 191.Barnes C, deVeber G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. *Thromb Res* 2006; 118: 67–74.
- 192.Sträter R, Becker S, von Eckardstein A, Heinecke A, Gutsche S, Junker R, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Göttl U. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood—a 5-year follow-up study. *Lancet* 2002; 360: 1540-5.
- 193.Lidegaard O, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 197–205.
- 194.Lidegaard O. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. *BMJ* 1993; 306: 956–63.
- 195.Lidegaard O. Smoking and use of oral contraceptives: impact on thrombotic diseases. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 357–63.
- 196.Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood* 2003;102: 1363–6.
- 197.Eeg-Olofsson O, Ringheim Y. Stroke in children. Clinical characteristics and prognosis. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 391–5.
- 198.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; 15: 290–4.
- 199.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.

200. Pavlovic J, Kaufmann F, Boltshauser E, Capone Mori A, Gubser Mercati D, Haenggeli CA, Keller E, Lutschg J, Marcoz JP, Ramelli GP, Roulet Perez E, Schmitt-Mechelke T, Weissert M, Steinlin M. Neuropsychological problems after paediatric stroke: two year follow-up of Swiss children. *Neuropediatrics* 2006; 37: 13–9.
201. Salih MA, Abdel-Gader AG, Al-Jarallah AA, Kentab AY, Al-Nasser MN. Outcome of stroke in Saudi children. *Saudi Med J*. 2006; 27 (suppl 1): S91–S96.
202. Blom I, De Schryver EL, Kappelle LJ, Rinkel GJ, Jennekens-Schinkel A, Peters AC. Prognosis of haemorrhagic stroke in childhood: a long-term follow-up study. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 233–239.
203. De Schryver EL, Blom I, Braun KP, Kappelle LJ, Rinkel GJ, Peters AC, Jennekens-Schinkel A. Long-term prognosis of cerebral venous sinus thrombosis in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46: 514–19.
204. Ganesan V, Chong WK, Cox TC, Chawda SJ, Prengler M, Kirkham FJ. Posterior circulation stroke in childhood: risk factors and recurrence. *Neurology* 2002; 59: 1552–6.
205. 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.
206. Max JE, Mathews K, Manes FF, Robertson BA, Fox PT, Lancaster JL, Lansing AE, Schatz A, Collings N. Attention deficit hyperactivity disorder and neurocognitive correlates after childhood stroke. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 815–29.
207. Max JE, Mathews K, Lansing AE, Robertson BA, Fox PT, Lancaster JL, Manes FF, Smith J. Psychiatric disorders after childhood stroke. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 555–62.
208. 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.
209. 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.
210. Delsing BJ, Catsman-Berrevoets CE, Appel IM. Early prognostic indicators of outcome in ischemic childhood stroke. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 283–9.

- 211.Boardman JP, Ganesan V, Rutherford MA, Saunders DE, Mercuri E, Cowan F. Magnetic resonance image correlates of hemiparesis after neonatal and childhood middle cerebral artery stroke. *Pediatrics* 2005; 115: 321–6.
- 212.Hurvitz EA, Beale L, Ried S, Nelson VS. Functional outcome of paediatric stroke survivors. *Pediatr Rehabil* 1999; 3: 43–51.
- 213.Imaizumi T, Hayashi K, Saito K, Osawa M, Fukuyama Y. Long-term outcomes of pediatric moyamoya disease monitored to adulthood. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 321–325.
- 214.Paediatric Stroke Working Group, Royal College of Physicians of London. Stroke in childhood: clinical guidelines for diagnosis management and rehabilitation. Available at: http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/childstroke/childstroke_guidelines.pdf. Accessed June 15, 2008.
- 215.Fox CK, Glass HC, Sidney S, Lowenstein DH, Fullerton HJ. Acute seizures predict epilepsy after childhood stroke, 2013 *Annals of Neurology*;73:5.
- 216.Blom I, De Schryver EL, Kappelle LJ, Rinkel GJ, Jennekens-Schinkel A, Peters AC. Prognosis of haemorrhagic stroke in childhood: a long-term follow-up study. *Dev Med Child Neurol*. 2003; 45: 233–239.
- 217.Ganesan V, Prengler M, Wade A, Kirkham FJ. Clinical and radiological recurrence after childhood arterial ischemic stroke. *Circulation*. 2006; 114: 2170-7.