

Çocukluk Çağında İnme: Son 6 Yıldaki Vakaların Değerlendirilmesi¹

CHILDHOOD STROKE: EVALUATION OF CASES IN THE LAST 6 YEARS

Özgür OLUKMAN*, Türkay SARITAŞ*, Hakan BALIM*, Esra BİLGER*, Tuncay ÖZFİDAN*,
Tülin HIZLI**, Nedret URAN**, Aysel AYDOĞAN**, Canan VERGİN***

* Asis.Dr., Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği,

** Dr., Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Nöroloji Kliniği,

*** Dr., Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Hematoloji Kliniği, İZMİR

Özet

Amaç: Çocukluk çağı immelerinde rol oynayan etyolojik nedenlerin ve risk faktörlerinin saptanması, klinik ve laboratuvar özelliklerin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: 1995-2001 yılları arasında hastanemizin nöroloji ve hematoloji polikliniklerinde "inme" tanısı ile izlenen 58 hasta yaş, cinsiyet, inmenin tipi, klinik ve laboratuvar bulgular, etyolojik nedenler ve risk faktörleri açısından geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş dağılımı 1 gün-13 yıl (ortalama 3 yaş) arasında değişmekte olup, kız/erkek oranı 0.48 olarak bulundu. %86.1 hastada iskemik, %13.9 hastada hemorajik inme saptandı. Hastaların %91.4'ünde karotid sistem etkilenmişti. İlk başvuru yakınmaları %37.4 olguda konvülsiyon, %35.1 olguda akut hemiparezi olarak belirlendi. Etiyolojik neden 36 hastada (%62) belirlenemedi. Geriye kalan 22 hastanın 8'inde (%36.4) meningoensefalit, 4'ünde (%18.2) akut bakteriyel meninjit, 4'ünde (%18.2) moyamoya hastalığı, 2'sinde (%9.2) akut lenfoblastik lösemi, 1'er hastada ise (%4.5) amegakaryositik trombositopeni, antifosfolipid antikor sendromu, homosistinüri ve idiyopatik trombositopenik purpura tanılarına ulaşıldı. Risk faktörleri arasında trombositopeni, protein-C, protein-S ve antitrombin-III eksiklikleri, aktive protein-C rezistansı, homozigot faktör-V Leiden mutasyonu, homosistinüri, antifosfolipid antikor pozitifliği, L-asparaginaz tedavisi, miyokardit, hiperkolesterolemi, Tip 1 diabetes mellitus ve akut sitomegalovirus enfeksiyonu tespit edildi.

Sonuç: Akut serebrovasküler bozukluklara bağlı olarak beyin parankimine geri dönüşümsüz, bölgesel, iskemik veya hemorajik hasar veren nörolojik kayıp olarak tanımlanan inmenin çocukluk çağındaki sıklığı yılda 2.5-2.7/100000 olarak bildirilmiştir. %20 oranında tekrarlama ve ağır sekellerle seyretme riski olan bu hastalığın etyolojisinde rol oynayan kalıtsal ve akkiz risk faktörlerinin araştırılması, prognoza ve tıbbi tedavinin planlanmasına yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: İnme, Çocukluk çağı, Risk faktörleri

T Klin Pediatri 2003, 12:213-221

Summary

Purpose: To characterize the etiology and risk factors and to evaluate the clinical and laboratory findings of childhood stroke.

Materials and Methods: 58 pediatric patients hospitalized with the diagnosis of "stroke" in the Haematology and Neurology Departments of Dr. Behçet Uz Children's Hospital between 1995 and 2001, were evaluated retrospectively with respect to age, sex, type of stroke, clinical and laboratory findings, etiology and risk factors.

Results: The age range of the cases was 1 day-13 years (median age 3 years). Female/male ratio was 0.48. 86.1% of the cases had ischemic stroke, whereas 13.9% had hemorrhagic stroke. Convulsions (37.4%) and acute hemiparesis (35.1%) were the most frequent symptoms in admission. We were not able to determine the etiological cause in 36 patients (62%). Among the remaining 22 patients we found meningoencephalitis in 8 patients (36.4%), acute bacterial meningitis in 4 patients (18.2%), moyamoya disease in 4 patients (18.2%), acute lymphoblastic leukemia in 2 patients (9.2%), amegakaryocytic thrombocytopenia in 1 patient (4.5%), antiphospholipid antibody syndrome in 1 patient (4.5%), homocystinuria in 1 patient (4.5%), and idiopathic thrombocytopenic purpura in 1 patient (4.5%). Thrombocytopenia, protein-C, protein-S and antithrombin-III deficiency, activated protein-C resistance, homozygote factor-V Leiden mutation, antiphospholipid antibody positivity, homocystinuria, L-asparaginase treatment, myocarditis, hypercholesterolemia, thrombocytosis, IDDM, and acute CMV infection were the risk factors which we were able to determine in our patients.

Conclusion: Stroke, is a neurologic deficit resulting from irreversible, focal, ischemic or hemorrhagic damage to the brain parenchyma secondary to an acute cerebrovascular disorder. Childhood stroke affects 2.5-2.7 per 100000 children per year and is known to recur in up to 20%. Detection of hereditary and acquired risk factors playing role in the etiology of the disease, can modify the prognosis and medical treatment.

Key Words: Stroke, Childhood, Risk factors

T Klin J Pediatr 2003, 12:213-221

İnme; ani gelişen, nöbetlere bağlanamayan, akut serebrovasküler bozukluklara sekonder olarak beyin parankimine geri dönüşümsüz, bölgesel, iskemik veya hemorajik hasar veren nörolojik kayıp olarak tanımlanır (1). Çocukluk çağındaki sıklığı yılda 2.5-2.7/100000 olarak bildirilmiştir (2). %20 oranında tekrarlama riski vardır (3). Etiyolojide akut serebrovasküler yırtılma %15, tıkanma ise %85 oranında rol oynar (4). Sonuçta oluşan parankimal hasar daha çok iskemik alanlarda görülür. İnme multifaktöriyel bir hastalıktır (5). Genellikle, kalıtsal ve akkiz risk faktörlerinin bir arada olması ile gelişir. Çocukluk çağında bu risk faktörlerinin saptanması prognozun belirlenmesi ve tıbbi tedavinin planlanmasında yardımcı olur.

Gereç ve Yöntem

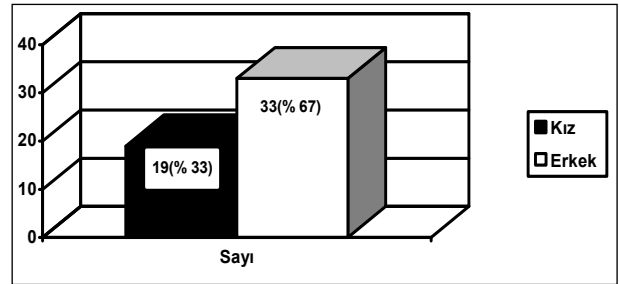
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin nöroloji ve hematoloji polikliniklerinde 1995-2001 yılları arasında "inme" tanısı ile izlenen 58 hasta yaş, cinsiyet, inmenin tipi, klinik ve laboratuvar bulgular, etyolojik nedenler ve risk faktörleri açısından geriye dönük olarak değerlendirildi. Yapılan laboratuvar incelemeleri arasında hemogram, periferik yayma, C-reaktif protein (CRP), açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ürik asit, karaciğer fonksiyon testleri, total lipid, trigliserid, total kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), kanama zamanı, protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), fibrinojen, D-dimer, fibrin yıkım ürünleri (FYÜ), protein-C, protein-S, antitrombin-III, aktive protein-C rezistansı (APCR), antifosfolipid antikor (AFLA), faktör-V Leiden, faktör-VIII, faktör IX, protrombin 20210 G-A mutasyonu, antinükleer antikor (ANA), anti-DNA, romatoid faktör, kompleman 3 (C₃), idrar ve kan aminoasit kromatografisi, laktik asit, pirüvik asit, homosistein, viral seroloji (sitomegalovirus, hepatit A, B, C, HIV), bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), manyetik rezonans anjiyografi (MRA), elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) bulunmaktadır.

Bulgular

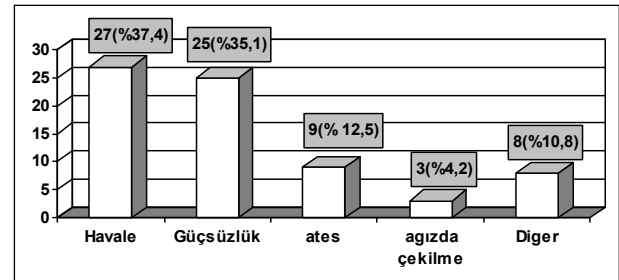
Çalışmamızda hastalarımızın yaş dağılımı 1 gün ile 13 yıl arasında değişmekle birlikte, ortalama 3 yaş olarak belirlendi ve hafif erkek cins üstünlüğü (kız/ erkek oranı 0.48) saptandı (Şekil 1).

Olguların özgeçmişlerinde özellik saptanmadı. Soy geçmişlerinde ise üç hastanın ebeveynlerinin ikinci dereceden akraba oldukları öğrenildi. Bu üç olgudan birinde etyoloji tespit edilemezken, olguların birinde moyamoya hastalığı diğerinde ise amegakaryositik trombositopeni mevcuttu.

İnme tipine bakılmaksızın olgularımızın hastaneye başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde, %37.4 ile ilk sırayı konvülsiyonların aldığı görüldü. Bu yakınmayı sırasıyla akut hemiparezinin yol açtığı güçsüzlük (%35.1), ateş (%12.5), ağızda çekilme (%4.2) ve diğer yakınmaların (büyüme gelişme geriliği, kusma, konuşamama, ishal, iştahsızlık) izlediği belirlendi (Şekil 2). Kraniyal sinir tutulumu olan olgularda en sık santral fasiyal paralizi ile karşılaşılrken (%50), daha az oranda 3., 6., 12. kraniyal sinir tutulumları ya da kombine tutulumlar gözlemlendi. Parezi türlerine göre olguların dağılımı incelendiğinde %51.7 ile ilk sırada akut hemiparezinin yer aldığı, bunu %5.1 ile tetraparezi



Şekil 1. Cinsiyetlerine göre olguların dağılımı



Şekil 2. Geliş yakınmalarına göre olguların dağılımı

ve %1.7 ile alternan hemiparezinin takip ettiği görüldü (Şekil 3). Moyamoya hastalığı olan bir olguda motor afazi tespit edildi. Duyusal afazisi olan olgu yoktu.

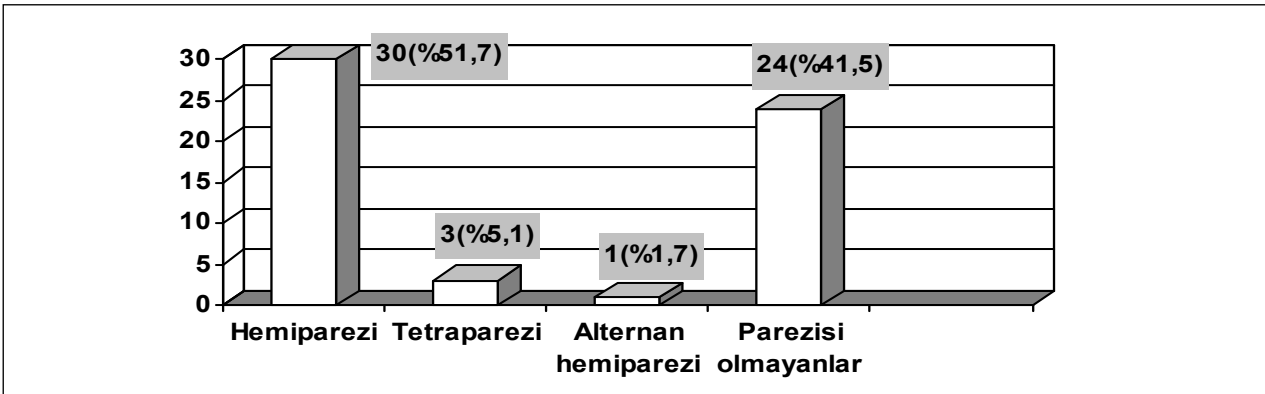
Çalışmamızdaki hastaların %86.1'i iskemik, %13.9'u hemorajik inme tanıları ile izlenmekteydi. Kraniyal görüntüleme yöntemleriyle iskemik inme tanısı almış 50 hastanın 46'sında (%92) karotid sistemin, 2'sinde (%4) vertebrobaziler sistemin, 2'sinde (%4) ise sinovenöz sistemin etkilenmiş olduğu gözlemlendi. Hemorajik inme tanısı almış 8 hastanın ise 7'sinde (%88.5) karotid sistemden, 1'inde (%12.5) vertebrobaziler sistemden köken alan patolojiler mevcuttu (Şekil 4).

Çalışmamızda 36 olguda (%62) planlanan tüm laboratuvar incelemeleri sosyal nedenlere bağlı olarak yapılamadığından etyolojik neden belirlenemedi. Geriye kalan 22 olgunun (%38) 8'inde (%36.4) meningoensefalit, 4 olguda (%18.2) akut

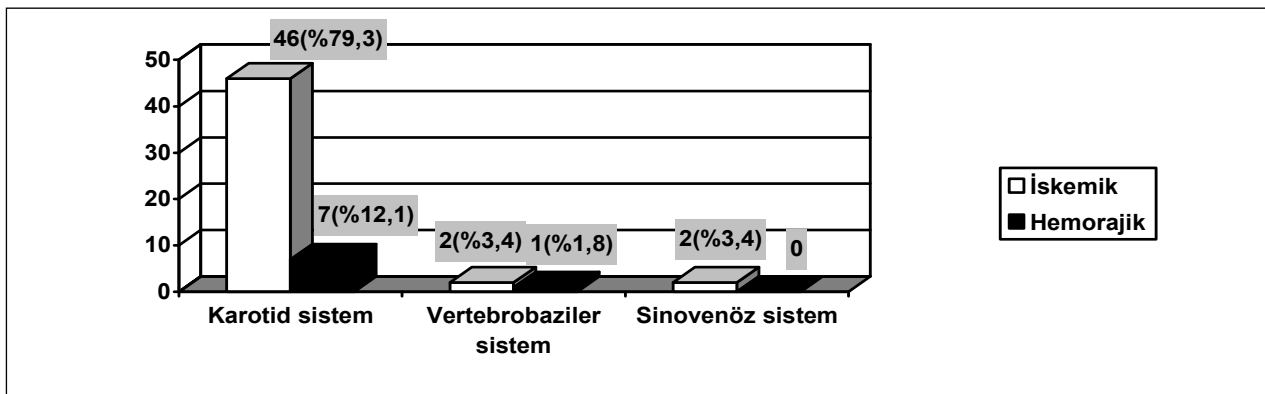
bakteriyel meninjit, 4 olguda (%18.2) moyamoya hastalığı, 2 olguda (%9.2) akut lenfoblastik lösemi (ALL), 1 olguda (%4.5) amegakaryositik trombositopeni, 1 olguda (%4.5) AFLA sendromu, 1 olguda (%4.5) homosistinüri ve 1 olguda (%4.5) idiyopatik trombositopenik purpura (İTP) tanılarına ulaşıldı (Tablo 1).

Çalışmamızda tromboza neden olan akkiz faktörlerden ALL ve buna bağlı L-asparaginaz tedavisi 2 hastada (%3.4), Tip 1 diabetes mellitus 1 hastada (%1.7), hiperkolesterolemi 1 hastada (%1.7), akut CMV enfeksiyonu 1 hastada (%1.7), homosistinüri 1 hastada (%1.7), miyokardit 1 hastada (%1.7), AFLA sendromu 1 hastada (%1.7), trombositoz 1 hastada (%1.7), trombositopeni 6 hastada (%10.3) saptandı (Tablo 2).

Hereditör risk faktörü olarak 6 hastada (%10.3) protein-S eksikliği, 6 hastada (%10.3) protein-C eksikliği, 2 hastada (%3.4) antitrombin-



Şekil 3. Parezi türlerine göre olguların dağılımı



Şekil 4. İnme tipleri ve anatomik yerleşimlerine göre olguların dağılımı

Tablo 1. Olguların etyolojik nedenlere göre dağılımı

Etyoloji	Sayı	Yüzde (%)
Meningoensefalit	8	36.4
Bakteriyel meninjit	4	18.2
Moyamoya hastalığı	4	18.2
ALL	2	9.2
Amegakaryositik trombositopeni	1	4.5
AFLA sendromu	1	4.5
Homosistinüri	1	4.5
İTP	1	4.5
Toplam	22	100

III eksikliği, 1 hastada (%1.7) homozigot faktör-V Leiden mutasyonu ve 1 hastada (%1.7) APCR saptandı (Tablo 2).

AFLA bakılabilen olgulardan birinde AFLA değerleri 2 defa normalden yüksek bulundu. Konvülsiyon geçirme nedeniyle başvuran ve kraniyal MRG ve MRA incelemesinde karotid sistem sulama alanında infarkt ve dallarında oklüzyon saptanan 9 aylık kız olguya AFLA sendromuna sekonder beyin infarktı tanısı konuldu.

Akut hemiparezi yakınmasıyla gelen ve MRG'de karotid sistem sulama alanında geniş bir infarktı olan ALL pre B cell tanılı 9 yaşındaki bir erkek olguda faktör-V Leiden mutasyonu incelemesi homozigot pozitif bulundu. Zaman zaman hastalığına ve almakta olduğu kemoterapiye (L-asparaginaz dahil) sekonder trombositopenileri olan olgunun o dönemdeki protein S ve C değerleri de düşük bulundu.

Olguların kardiyovasküler risk faktörleri yönünden incelemesinde meningoensefalitli bir vaka da miyokardit, homosistinüri bir vakada da reaktif perikardit dışında kardiyopatolojik bulguya rastlanmadı.

Çalışmamızda akut hemiparezi ile gelen, 4 yaşındaki bir erkek olgunun serum total kolesterol ve trigliserid düzeyleri normalin 2.5 katı kadar yüksek bulundu. İleri incelemelerle familial hiperlipoproteinemi tanısına ulaşılan olgunun MRG'de solda sentrum semiovale ve kapsüla internanın posterior bacağına uzanım gösteren infarkt sahası tespit edildi.

APCR yönünden olguların incelemesinde MRG'de karotid sistem sulama alanında infarkt tespit edilen 13 yaşındaki bir erkek hastada APCR'na rastlandı.

Hemiparezi ve santral fasiyal paralizi ile gelen 11 yaşındaki bir erkek olgunun yapılan tetkiklerinde idrar homosistin düzeyi artmış, idrarda nitroprussid testi pozitif, kan metiyonin düzeyi artmış, serum B₁₂ vitamini ve folik asit düzeyleri düşmüştü. Bilateral inferonazal lens sublüksasyonu saptanan olgunun, MRG ve MRA'de karotid sistemde oklüzyon ve sulama alanında infarkt tespit edilerek homosistinüri tanısı konuldu.

Çalışmamızda olguların BBT sonuçlarının dağılımı incelendiğinde, 51 olguda (%89.5) karotid sistem sulama alanında iskemik infarkt saptandığı görüldü. Kraniyal MRG incelemesinde de karotid sistem tutulumu için benzer sonuçlar elde edildi (%89.7). Öte yandan vertebobaziler sistem ve

Tablo 2. Risk faktörlerinin etyolojik nedenlere göre dağılımı

Risk faktörleri Etyoloji	Sayı	FV												
		Trombo- sitopeni	Trombo- sitoz	PS eks.	PC eks.	AT3 eks.	Leiden mut.	AFLA	APCR	Miyokardit	CMV inf.	L-asparaginaz	Tip 1 DM	Hiperkolesterolemi
Meningoensefalit	8	1	-	-	2	1	-	-	-	1	-	-	-	-
Bakteriyel meninjit	4	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Moyamoya hastalığı	4	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALL	2	2	-	2	2	1	1	-	-	-	-	2	-	-
Amegakaryositik trombositopeni	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
AFLA sendromu	1	1	-	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Homosistinüri	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İTP	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Belirsiz etyoloji	36	-	-	3	-	-	-	-	1	-	-	-	1	1
Toplam	58	6	1	6	6	2	1	1	1	1	1	2	1	1

ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AFLA: antifosfolipid antikor, İTP: İdiyopatik trombositopenik purpura, PS: Protein-S, PC: Protein-C, AT3: Antitrombin-3, FV: Faktör-V, APCR: Aktive protein-C rezistanı, CMV: sitomegalovirus, DM: Diabetes mellitus, L-asparaginaz

kavernöz sinüsün çok daha düşük bir oranda (%1.8) etkilendiği görüldü. İki olguda karotid sistem sulama alanında hemoraji, 1 olguda karotid sistem sulama alanında infarkt ile beraber kavernöz sinüs trombozu, 1 olguda karotid sistem sulama alanında infarkt ile beraber vertebro baziler sistem sulama alanında infarkt, 1 olguda sadece kavernöz sinüs trombozu ve 1 olguda da normal tomografik bulgular tespit edildi. Semptomların ortaya çıkmasından sonraki altıncı saatte çekilen BBT bulguları tamamen normal olan, akut hemiparezi yakınması ile gelen ve meningoensefalit ve miyokardit tanısı alan bu olgunun onuncu saatte çekilen MRG'de karotid sistem sulama alanında iskemik infarkt saptandı.

MRA incelemesi yapılabilen 6 olgunun 4'ünde (%66.6) moyamoya hastalığı, 1'inde (%16.7) sağ arteria serebri media'da (MCA) oklüzyon, 1'inde (%16.7) sağ arteria serebri posterior'da (PCA) oklüzyon saptandı.

Tartışma

Akut serebrovasküler beyin hasarı sonucu ortaya çıkan nörolojik kayıp olarak tanımlanan inme, her yıl 100000 çocuktan 2.5-2.7'sini etkiler. Geçmiş yıllarda yapılan bir çok çalışmada tüm inmelerin %45'inin 5 yaşından önce ortaya çıktığı vurgulanmıştır (6,7). Çalışmamızda hastalarımızın yaş dağılımı 1 gün ile 13 yıl arasında değişmekteydi. Ortalama yaş 3 yaş olarak belirlendi. Serimizdeki hafif erkek cins üstünlüğü (kız/ erkek oranı 0.48), Satoh (7) ve deVeber'in (5) bildirdiği 1:1 ve Williams'ın (8) bildirdiği 1:1.2 gibi kız/ erkek oranlarıyla benzerlik göstermekteydi.

İnmelerin %85'i iskemik, %15'i hemorajik karakterdedir (4). Çalışmamızdaki hastaların %86.1'i iskemik, %13.9'u hemorajik inme tanıları ile izlenmekteydi. Bu oranlar Lanthier ve ark.'larının bildirdiği oranlarla da uyumlu görünmektedir (9).

İskemik inme, karotid arter veya vertebro baziler arterlerde ani başlangıçlı, iskemik mekanizma ile oluşan, 24 saatte sona eren, akut nörolojik fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır. BBT ve/ veya MRG ile tanı konulur. Kraniyal görüntüleme yöntemleriyle iskemik inme tanısı almış 50 hastamızın 46'sında (%92) karotid sistemin, 2'sinde (%4)

vertebro baziler sistemin, 2'sinde (%4) ise sinovenöz sistemin etkilenmiş olduğu gözlemlendi. Lanthier ise bu oranları %90 karotid sistem, %10 sinovenöz sistem olarak bildirmektedir (9).

Hemorajik inme daha çok karotid sistem, vertebro baziler sistem veya sinovenöz sistemde görülen arteriyovenöz malformasyonlar (AVM), anevrizmalar, kavernomalar ya da travma sonucu gelişir. Bazen hemofili, İTP, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gibi hemostaz bozuklukları ya da ağır sistemik enfeksiyonlar ve hipertansiyona sekonder olarak da ortaya çıkabilir (10). Çalışmamızda hemorajik inme tanısı almış 8 hastamızın 7'sinde (%88.5) karotid sistemden, 1'inde (%12.5) vertebro baziler sistemden köken alan patolojiler mevcuttu. Giroud ve ark.'larının bildirdiği seride hemorajik inmeli olguların %70'inde karotid sistem tutulumu vardır (11).

İskemik inme sıklıkla karşımıza unilateral sensorimotor kayıp, hemianopsi, izole saf motor hemipleji, afazi, serebellar sendrom, motor nöbet, erken koma, dirençli konvülsiyonlar, baş ağrısı ve hemidistoni gibi akut nörolojik semptomlarla çıkar (12). Bulguların görülme yaşı sıklıkla 3 yaşın altındadır (1). Hemorajik inmede ise çok şiddetli baş ağrısı, derin koma, dirençli konvülsiyonlar ve distoni gibi bulgular vardır (12). Galen malformasyonu yenidoğan döneminde konjestif kalp yetmezliği bulguları ile seyreder. Anevrizma rüptürleri ise kraniyal sinir ve beyin sapı tutulumu bulguları ile kliniğe yansır (1). İnme tipine bakılmaksızın olgularımızın hastaneye başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde %37.4 ile ilk sırayı konvülsiyonların aldığı görüldü. Bunu sırasıyla akut hemiparezi (%35.1), kraniyal sinir tutulumu (%24.1) ve ateş (%12.5) izlemekteydi. Kraniyal sinir tutulumu olan olgularda en sık santral fasiyal paralizi ile karşılaşılırken (%50), daha az oranda 3., 6., 12. kraniyal sinir tutulumları ya da kombine tutulumlar gözlemlendi. Giroud ve ark.'larının serisinde unilateral sensorimotor kayıp %48 ile en sık görülen semptom olurken, motor nöbetler %35 ile ikinci sırayı almıştır (11). Parezi türlerine göre olguların dağılımı incelendiğinde %51.7 ile ilk sırada akut hemiparezinin yer aldığı, bunu %5.1 ile

tetraparezi ve %1.7 ile alternan hemiparezinin takip ettiği görüldü. Dusser ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada akut hemiparezi %48 olarak bildirilmiştir (13). Olgularımızdan yalnızca birinde afazi saptandı ve motor karakterdeydi. Bu hastanın MRG'sinde orta serebral arterin suladığı frontal lobda iskemik infarkt saptandı. Aynı hastanın MRA'de moyamoya hastalığı tanısına ulaşıldı. Giroud ve ark.'larının serisinde afazi sıklığı %45 olarak bildirilmekte ve bunların da %85'nin Wernicke afazisi olduğu vurgulanmaktadır (11). Van Dongen'e göre çocukluk çağı inmesine bağlı gelişen afazinin klinik seyri iyidir (14). Afaziyle başvuran tek olgumuzun konuşma yeteneğinin tedavi sonrası tamamıyla düzeldiği görüldü.

Kraniyal görüntüleme yöntemlerinden MRG ilk 24 saatte infarktın saptanmasında BBT'den daha duyarlı bulunmuş, ancak kanama için eş duyarlı olduğu saptanmıştır. MRA ise, inme tanısında yardımcı olan girişimsel olmayan bir yöntem olarak son yıllarda sıkça kullanılmaya başlanmıştır (15). Çalışmamızda olguların BBT sonuçlarının dağılımı incelendiğinde, 51 olguda (%89.5) karotid sistem sulama alanında iskemik infarkt saptandığı görüldü. Bu oran, MRG sonuçlarında elde edilen karotid sistem tutulumuyla (%89.7) uyumluydu. Öte yandan vertebrobaziler sistem ve kavernoöz sinüsün çok daha düşük bir oranda (%1.8) etkilendiği tespit edildi. Akut hemiparezi yakınmasıyla gelen, meningoensefalit+miyokardit tanısı alan ve altıncı saatte çekilen BBT bulguları tamamen normal olan bir olgunun ise, onuncu saatte çekilen MRG'de karotid sistem sulama alanında iskemik infarkt saptandı. Bu durum MRG'nin ilk 24 saatte, özellikle de ilk 6 saatte, infarktın saptanması açısından daha duyarlı olduğunu yansıtabilir. Bu hastaya ilk 6 saat içerisinde MRG yapılabilsydi lezyonun yeri ve niteliği daha erken tanınabilirdi düşüncesindeyiz. MRA yapılabilen 6 olgunun 4'ünde (%66.6) moyamoya hastalığı, 1'inde (%16.7) sağ arteria serebri media'da (MCA) oklüzyon, 1'inde (%16.7) sağ arteria serebri posterior'da (PCA) oklüzyon saptandı. BBT ve MRG bulgularımız Lanthier ve ark.'larının serisindekilere benzerlik göstermektedir (9).

Çocukluk çağı inmelerinin %25'inde neden saptanamaz (15). Etiyolojik olarak kesin bir sınıflandırma yapmak da olası değildir (16). Ancak genel olarak kardiyembolik nedenler (siyanotik konjenital kalp hastalıkları, valvüler kalp hastalıkları, atriyal fibrilasyon), hematolojik bozukluklar (hemoglobinoopatiler, koagülasyon bozuklukları, malign hastalıklar), vaskülopatiler (vaskülitler, anevrizmalar, AVM, moyamoya hastalığı), enfeksiyonlar (meninjit, meningoensefalit) ve diğer nedenler (kollajenozlar, travma, radyasyon, metabolik hastalıklar, dehidratasyon, ilaçlar, karaciğer hastalıkları, hipertansiyon) etyolojide en çok suçlananlardır. Çalışmamızda 36 olguda (%62) planlanan tüm laboratuvar incelemeleri yapılamadığından etyolojik neden belirlenemedi. Geriye kalan 22 olgunun (%38) 8'inde (%36.4) meningoensefalit, 4'ünde (%18.2) akut bakteriyel meninjit, 4'ünde (%18.2) moyamoya hastalığı, 2'sinde (%9.2) ALL, 1'inde (%4.5) amegakaryositik trombositopeni, 1'inde (%4.5) AFLA sendromu, 1'inde (%4.5) homosistinüri ve 1'inde (%4.5) İTP tanılarına ulaşıldı. Lanthier ve ark.'larının yürüttüğü çalışmada inme nedenleri azalan sıklık sırasına göre vasküler nedenler, hematolojik ve metabolik nedenler, enfeksiyonlar ve dehidratasyon olarak sıralanmıştır (9). Çalışmamızda etyolojik nedenin belirlenemediği hastaların yüksek oranda bulunması, çeşitli sosyoekonomik yetersizlikler nedeniyle özellikle kalıtsal risk faktörlerine yönelik ileri laboratuvar incelemelerin yapılamamasına bağlandı. Bu nedenle bu 36 hastadan kaçının gerçekten hiçbir etyolojik nedenin bulunmadığı "idiyopatik" grupta yer aldığı, kaçının ise aslında bir etyolojik nedeni varken tespit edilemediği bilinmemektedir. Bu nedenle değerlendirmelerimiz temel olarak kalan 22 hasta üzerinde yürütülmüştür. Etiyolojisi belirlenemeyen 36 hasta içinde ise yalnızca 6'sında çeşitli herediter (3'ünde protein-S eksikliği, 1'inde APCR) veya akkiz (1'inde Tip 1 DM, 1'inde hiperkolesterolemi) risk faktörlerine rastlanabilmiştir. Meninjit, meningoensefalit gibi enfeksiyon hastalıkları Giroud'un serisinde de bizimkine benzer oranlarda tespit edilmiştir (11). Japon olmayan serilerde (8) iskemik inmeli olguların %10'unda moyamoya hastalığı saptanırken, bizim serimizde

bu oran % 8'di. AFLA sendromu ve homosistinüri gibi nedenler açısından literatür bilgileri ile farklı sonuçlar elde edilmedi. Hemorajik inme için belirlenen AVM, anevrizma, kavernoma gibi anatomik patolojiler hastalarımızın hiçbirisinde saptanamadı. Ancak İTP, ALL, trombositopeni gibi kanama diyatezi yaratan hastalıklar açısından literatür bilgileriyle fark bulunmadı. Giroud ve ark.'larının serisinde konjenital kalp hastalıkları %19 oranında tespit edilirken (11), çalışmamızda meningoensefalitli bir vakada miyokardit, homosistinüri bir vakada da reaktif perikardit dışında kardiyopatolojik bulguya rastlanmadı.

Günümüzde yapılan pek çok araştırma sayesinde akut iskemik inmeye neden olan trombotik hastalıkların özelliklerinin yanısıra, genetik ve çevre faktörleriyle olan ilişkileri de aydınlatılmıştır. Bu sayede inmenin tekrarlama riskini ortadan kaldıracak uygun antitrombotik tedavinin uygulanması, tedavi süresinin belirlenmesi, aile taramaları ile kalıtsal bozuklukların saptanması ve önleyici tedavi programlarının geliştirilmesi mümkün olmuştur (17). Trombozlu hastalarda sık rastlanan kalıtsal bozukluklar faktör-V Leiden mutasyonu, APCR, protein-C, protein-S ve antitrombin-III eksiklikleri, protrombin G20210A mutasyonu olarak sıralanabilir (18,19). Ayrıca son yıllarda güncellenen lipoprotein a, faktör VIII ve faktör XIII yükseklikleri de tromboza zemin hazırlayan önemli kalıtsal bozukluklar arasında sayılabilir (20). Kürekçi ve ark.'ları yüksek faktör VIII (>150 IU/dl) düzeylerine sahip olan çocuklarda tromboz riskinin 5-6 kat arttığını bildirmişlerdir (21). Gözdaşoğlu ve ark.'ları ise 14 yaşında Behçet hastalığı tanısı alan ve sağ bacağına derin ven trombozu olan bir erkek çocukta yüksek lipoprotein a ve faktör VIII düzeylerinin yanısıra faktör-V Leiden için heterozigot taşıyıcılık tespit etmişlerdir (22). Yürüttüğümüz çalışmada hiçbir hastanın özgeçmişinde özellik yoktu. Soy geçmişlerinde ise 3 hastanın ebeveynlerinin ikinci dereceden akraba oldukları öğrenildi. Ancak tromboz veya kanamaya yönelik belirgin aile öyküsü alınamadı. Herediter risk faktörü olarak 6 hastada (%10.3) protein-S eksikliği, 6 hastada (%10.3) protein-C eksikliği, 2 hastada (%3.4) antitrombin-III eksikliği, 1 hastada

(%1.7) homozigot faktör-V Leiden mutasyonu ve 1 hastada APCR saptandı. Homozigot faktör-V Leiden mutasyonu tespit edilen olgu 9 yaşında, ALL pre B cell tanısıyla izlenen bir erkek hastaydı. MRG'de karotid sistem sulama alanında geniş bir infarktı vardı. Zaman zaman hastalığına ve almakta olduğu kemoterapiye sekonder trombositopenileri olan olgunun, o dönemdeki protein-C ve protein-S değerleri de düşüktü. Ülkemizdeki sıklığı yaklaşık %7 olan bu mutasyonun homozigot prevalansı, 1/5000 ile 1/8000 arasında bildirilmektedir (18, 23). Mutasyonun heterozigot taşıyıcılarında venöz tromboz geliştirme riski normal popülasyona göre 5-10 kat fazlayken, homozigot olan bireylerde tromboz geliştirme riski 50-100 kat artmıştır. Bu bağlamda hastamızın mutasyon açısından homozigot olması, kliniğinin ağır seyretmesi ile doğrudan ilişkili bulundu. Çalışmamızda MRG'de karotid sistem sulama alanında infarkt tespit edilen 13 yaşındaki bir erkek hastada APCR'na rastlandı. APC, aktive faktör V ve VIII'i proteolizis yoluyla inaktive ederek pıhtı oluşumunu engelleyen bir faktördür. 1993 yılında Dahlbäck ve ark.'ları ailevi venöz trombozu olan hastaların plazmasında APC'ye yanıtın düşük olduğunu tespit ederek tromboz etiolojisinin aydınlatılmasında yeni bir çığır açmışlardır (24). Faioni ve ark.'ları serilerinde APCR'nı %15 sıklıkta bildirmişlerdir (25). İlginç olarak Deda ve ark.'ları 10 yaşında iskemik inmeli bir erkek hastada protein-S eksikliği, faktör-V Leiden heterozigot mutasyonu ve yüksek faktör VIII düzeylerinden oluşan üç kalıtsal risk faktörüne birarada rastlamışlardır (26).

Tromboza neden olan akkiz faktörler, genellikle altta yatan sistemik hastalıklar sonucu oluşan artmış tromboz riski ile birliktedirler. Örneğin malign hastalıklar, viral enfeksiyonlar (varisella, HIV), postoperatif dönem, gebelik, oral kontraseptifler, miyeloproliferatif hastalıklar, hiperlipidemi, diyabet, nefrotik sendrom, trombositoz, polisitemi, vaskülopatiler, homosistinüri, ilaçlar, hiperviskozite, trombotik trombositopenik purpura sonucu tromboz riski belirgin artış gösterir. Çalışmamızda tromboza neden olan akkiz faktörlerden ALL ve buna bağlı L-asparaginaz tedavisi 2 hastada, Tip 1 diabetes mellitus 1 hastada, hiperkolesterolemi 1

hastada, akut CMV enfeksiyonu 1 hastada, homosistinüri 1 hastada, miyokardit 1 hastada, AFLA sendromu 1 hastada, trombositoz 1 hastada, trombositopeni 6 hastada saptandı. Saptanan akkiz risk faktörleri Lanthier ve ark.'larının bildirdikleri ile yakın benzerlik göstermektedir (9). Hemiparezi ve santral fasiyal paralizi ile gelen 11 yaşındaki bir erkek olgunun yapılan tetkiklerinde idrar homosistin düzeyi artmış, idrarda nitroprussid testi pozitif, kan metiyonin düzeyi artmış, serum B₁₂ vitamini ve folik asit düzeyleri düşmüştü. Bilateral infernazal lens sublüksasyonu saptanan olgunun, MRG ve MRA'de karotid sistemde oklüzyon ve sulama alanında infarkt tespit edilerek homosistinüri tanısı konuldu. Lanthier ve ark.'larının çalışmasında, metilen tetrahidrofolat redüktaz geninin C677T nokta mutasyonu için homozigot olan ve renal yetmezlik, hiperkolesterolemi ve folat eksikliği ile beliren bir homosistinüri vakası bildirilmiştir (9). Öte yandan Akar ve ark.'ları metilen tetrahidrofolat redüktaz 677 C-T ve 1298 A-C, metilen tetrahidrofolat dehidrogenaz 1958 G-A ve metiyonin sentaz redüktaz 66 A-G allellerinin dağılımı açısından pediatrik inmeli hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında fark saptamamışlardır (27). Çalışmamızda AFLA bakılabilen olgulardan birinde, AFLA değerleri 2 kez normalden yüksek bulundu. Konvülsiyon geçirme nedeniyle başvuran, 9 aylık bu kız olgunun MRG ve MRA'de karotid sistem sulama alanında infarkt ve dallarında oklüzyon saptandı. Bonduel ve ark.'ları çalışmalarında hemiparezi ile başvuran 2 AFLA olgusu bildirmişlerdir (28). Uysal ve ark.'ları da 8 yaşında tekrarlayan arteriyel tromboz atakları ile başvuran bir kız hastada AFLA sendromu tanısına ulaşmışlardır (29). Çalışmamızda akut hemiparezi ile gelen, 4 yaşındaki bir erkek olgunun serum total kolesterol ve trigliserid düzeyleri normalin 2.5 katı kadar yüksek bulundu. İleri incelemelerle familial hiperlipoproteinemi tanısına ulaşılan olgunun MRG'de solda sentrum semiovale ve kapsüla internanın posterior bacağına uzanım gösteren infarkt sahası tespit edildi. Abram ve ark.'ları çalışmalarında artmış serum lipid düzeylerini, akut iskemik serebrovasküler olay için önemli bir risk faktörü olarak göstermişlerdir (30). Gürgey ve

ark.'larına göre altta yatan kalıtsal bozuklukların ve çeşitli tetikleyici faktörlerin (enfeksiyonlar, hiperlipidemi, diyabet, malign hastalıklar vb.) birarada bulunması çocukluk çağı trombozlarında yüksek komplikasyon ve ölüm oranlarına neden olmaktadır (31).

Sonuç olarak, inme multifaktöriyel bir hastalıktır. İster iskemik, ister hemorajik karakterli olsun inme gelişen bir hastada tüm kalıtsal ve akkiz faktörler aranmalıdır. Kalıtsal risk faktörlerinden protein-C, protein-S ve antitrombin-III eksiklikleri, Faktör-V Leiden mutasyonu, APCR, protrombin 20210A mutasyonu, lipoprotein a, faktör VIII ve faktör XIII yükseklikleri; akkiz risk faktörlerinden ise malign hastalıklar, viral enfeksiyonlar, postoperatif dönem, gebelik, oral kontraseptifler ve kemoterapötikler gibi çeşitli ilaçlar, hiperlipidemi, diyabet, nefrotik sendrom, trombositoz, polisitemi, vaskülopatiler, homosistinüri, hiperviskozite, kalp ve karaciğer hastalıkları, dehidratasyon, metabolik hastalıklar vb. bir çok faktör mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Böylece uygun antitrombotik veya hemostatik tedavi programının yürütülmesi ile hastalığın tekrarlama riski ortadan kaldırılabilir ve prognoz değiştirilebilir. Ayrıca kalıtsal risk faktörü bulunan hastaların yakın akrabalarında yapılacak tarama testleri ile asemptomatik bireylerin erken dönemde profilaktik tedaviye alınması mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Menkes JH, Sarnat HB. Cerebrovascular disorders. In: Menkes JH, Sarnat HB, eds. Child Neurology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 885-919.
2. 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.
3. Isler W. Stroke in childhood and adolescence. Eur Neurol 1984; 23: 421-4.
4. Pavlakis SG, Gould RJ, Zito JL. Stroke in children. Adv Pediatr 1991; 38: 151-79.
5. deVeber G, Monagle P, Chan A. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. Arch Neurol 1998; 55: 1539-43.
6. Higgins JJ, Kammerman LA, Fitz ChR. Predictors of survival and characteristics of childhood stroke. Neuropediatrics 1991; 22: 190-3.
7. Satoh S, Shirane R, Yoshimoto T. Clinical survey of ischemic cerebrovascular disease in children in a district of Japan. Stroke 1991; 22: 586-9.

8. Williams LS, Garg BP, Cohen M, Fleck JD, Biler J. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. *Neurology* 1997; 49: 1541-5.
9. Lanthier S, Carmant L, David M, Larbrisseau A, deVeber G. Stroke in children :The coexistence of multipl risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000; 54: 371-8.
10. Golden GS. Stroke syndromes in childhood. *Neurol Clin* 1985; 1: 59-74.
11. Giroud M, Lemesle M, Madinier G, Manceau E, Osseby GV, Dumas R. Stroke in children under 16 years of age: Clinical and etiological difference with adults. *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 401-6.
12. Lanska MJ. Presentation, clinical course and outcome of childhood stroke. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 333-41.
13. Dusser A, Goutienes F, Aicardi J. Ischemic strokes in children. *J Child Neurol* 1986; 1: 131-6.
14. Van Dongen HR, Loonen CB, Van Dangen KJ. Anatomical basis for acquired fluent aphasia in children. *Ann Neurol* 1985; 17: 306-9.
15. Aydın N. Serebrovasküler Olaylar. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). *Pediatrici*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1364-7.
16. Gold AP. Stroke in children. In: Rowland LP (ed). *Merrit's Textbook of Neurology*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995: 264-72.
17. Kirkham FJ. Stroke in childhood. *Arch Dis Child* 1999; 81: 85-9.
18. Gürgey A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1691 G-A) mutation in Turkey. *Turk J Pediatr* 1997; 39(3): 313-5.
19. Sanson BJ, Simioni P, Tormene D, Moia M, Friederich P, Huisman M, et al. The incidence of venous thromboembolism in asymptomatic carriers of a deficiency of antithrombin, protein C, or protein S: a prospective cohort study. *Blood* 1999; 94(11): 3702-6.
20. Philippe De Moerloose, Henri RB, Pier MM. Screening tests for thrombophilic patients: which tests for which patient, by whom, when and why ?. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1998; 24: 321-7.
21. Kürekçi AE, Gökçe H, Akar N. Factor VIII levels in children with thrombosis. *Pediatrics International* 2003; 45(2): 159-62
22. Gözdaşoğlu S, Uysal Z, Ertem M, Akar N. Three risk factors-high lipoprotein (a), elevated FVIII, and FV Leiden-in a pediatric Behçet's disease patient with deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2002; 106: 263.
23. Akar N, Yılmaz E, Akar E, Deda G, Sipahi T. Factor V (His 1299 Arg) in young Turkish patients with cerebral infarct. *Haemostasis* 2000; 30(3): 118-22.
24. Dahlbäck B. Activated protein C resistance and thrombosis: Molecular mechanisms of hypercaagulable state due to FVR506Q mutation. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 273-90.
25. Faiconi EM, Razzari C, Martinelli I, Panzeri D, Franchi F, Manucci PM. Resistance to activated protein C in unselected patients with arterial and venous thrombosis. *Am J Hem* 1997; 55: 59-64.
26. Deda G, İçağasioğlu D, Caksen H, Akar N. Combined genetic defects in a child with ischemic stroke: case report. *J Child Neurol* 2002; 17(7): 533-4.
27. Akar N, Akar E, Özel D, Deda G, Sipahi T. Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke. *Thromb Res* 2001; 102(2): 115-20.
28. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Torres AF, Pieroni G, Frontroth UP. Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Arch Neurol* 1999; 56(8): 967-71.
29. Uysal Z, Doğu F, Kürekçi AE, Çulha VK, Deda G, Ekim M et al. Recurrent arterial thrombosis in a child: primary antiphospholipid antibody syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19(1): 59-66.
30. Abram HS, Knepper LE, Warty VS, Painter MJ. Natural history, prognosis, and lipid abnormalities of idiopathic ischemic childhood stroke. *Neurol* 1996; 11: 276-82.
31. Gürgey A, Aslan D. Outcome of noncatheter-related thrombosis in children: influence of underlying or coexisting factors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(3): 159-64.

Geliş Tarihi: 25.07.2002

Yazışma Adresi: Dr. Özgür OLUKMAN

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Pediatrici Kliniği, İZMİR
drolukman2002@yahoo.com

[¶]*Bu makale 38. Türk Pediatrici Kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.*