

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI ARTERIAL İSKEMİK İNMELERİ VE
SİNOVENÖZ TROMBOZLARINDA İLİŞKİLİ FAKTÖRLER,
ETİYOLOJİNİN BELİRLENMESİ VE NÖROLOJİK SONUÇLAR**

**Dr. Hatice BEKTAŞ
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır
ANKARA
2017**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI ARTERİAL İSKEMİK İNMELERİ VE
SİNOVENÖZ TROMBOZLARINDA İLİŞKİLİ FAKTÖRLER,
ETİYOLOJİNİN BELİRLENMESİ VE NÖROLOJİK SONUÇLAR**

**Dr. Hatice BEKTAŞ
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Dilek YALNIZOĞLU**

**ANKARA
2017**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tasarımında ve yürütülmesinde her aşamada katkıda bulunan, sabrını, vaktini, bilgisini, desteğini esirgemeyen sevgili tez hocam Prof. Dr. Dilek Yalnızoğlu'na teşekkür ederim.

Çalışma sürecinde bana destek olup yol gösteren Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Öğretim Üyeleri, değerli hocalarım Prof. Dr. Haluk Topaloğlu, Prof. Dr. Meral Topçu, Prof. Dr. Banu Anlar, Prof. Dr. Göknuur Haliloğlu ve Yrd. Doç. Dr. Bahadır Konuşkan'a ve Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Şule Ünal ve Prof. Dr. Fatma Gümrük'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Dr. Rahşan Göçmen'e radyolojik görüntülemelerinin yorumlanmasındaki yardımları ve hasta verilerine katkısından dolayı teşekkür ederim.

Psikolog Gökçen Düzgün Konuşkan'a hastaların psikometrik değerlendirmelerindeki katkısı için teşekkür ederim.

Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda tüm çalışan ekip arkadaşlarıma, aylardır birlikte çalıştığımız, kendilerinden çok şey öğrenip birlikte çok eğlendiğim yan dal Uzm. Dr. Didem Ardıçlı, Uzm. Dr. Ceren Günbey, Uzm. Dr. Miraç Yıldırım, Uzm. Dr. Esra Serdaroğlu ve Uzm. Dr. Nesibe Eroğlu'na teşekkür ederim.

Bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşarak çocuk hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, beraber çalışma fırsatı bulduğum ve güzel anılar biriktirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca sevgilerini, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem, babam ve kardeşim Tuğçe'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice Bektaş

Ankara, 2017

ÖZET

Bektaş, H., Çocukluk çağı arterial iskemik inmeleri ve sinovenöz trombozlarında ilişkili faktörler, etiolojinin belirlenmesi ve nörolojik sonuçlar, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017. Pediatrik inme, erişkin yaş grubuna göre nadir görülmekle birlikte hastaların uzun yıllar nörolojik defisitlerle yaşamasına veya kaybına neden olmaktadır. Çalışmamızda 2002-2017 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde, yenidoğan dönemi dışında çocukluk çağında ve inmenin akut döneminde tanı almış, tedavi ve takipleri yürütülmüş hastalar retrospektif olarak incelenmiş; demografik özellikleri, sistemik ve nörolojik muayeneleri, risk faktörleri, etiyolojik faktörleri, nöroradyolojik bulguları ve izlemdeki özelliklerinin dökümünün yapılması, poliklinik kontrolüne gelen hastaların nörolojik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda 94 arterial iskemik inme (Aİİ) ve 27 serebral sinovenöz tromboz (SSVT) vakasına ulaşılmıştır. Aİİ hastalarının ortanca tanı yaşı 4 yaşı. Hastaların %82'si fokal nörolojik bulgular (en sık hemiparezi) ile başvurmuş; %30'u prezentasyonda nöbet geçirmişti. Aİİ hastalarının etiolojisinde en çok kardiyak nedenler (%39) ve arteriopati (%33) saptandı; enfarktler sıklıkla tek taraflı ve anterior dolaşımında idi, en çok bazal gangliyon tutulumu gözlemlendi. Hastaların %90'ına antitrombotik tedavi verilmiş, hiçbirinde tedavi ilişkili majör komplikasyongörülmemişti. Hastaların takip süreleri sonunda %59'unda nörolojik defisit vardı, %15 hastada epilepsi gelişmişti. SSVT hastalarının ortanca tanı yaşı 10 yaş bulundu. Hastalarının %78'i diffüz nörolojik semptom ve bulgular ile başvurmuş (en sık semptom baş ağrısı ve kusma); %22 hasta prezentasyonda nöbet geçirmişti. Etiyolojide en çok kronik sistemik hastalıklar (%63) ve enfeksiyonlar (%43) yer aldı. Radyolojik olarak yüzeysel dolaşım tutulumu ön plandaydı, en çok transvers sinüs ve süperior sagittal sinüs tutulmuştu. Hastaların %93'üne antitrombotik tedavi verilmiş, hiçbirinde tedavi ilişkili majör komplikasyon görülmemişti. Hastaların takip süreleri sonunda %64'ünde nörolojik defisit yoktu, %19 hastada epilepsi gelişmişti. Çalışmamızda pediatrik inme etiyojisi ve risk faktörlerinin çok geniş bir spektruma sahip olduğu sonucuna varılmıştır. İnme, çocukluk çağında sık görülmemekle birlikte ciddi sonuçları olan bir nörolojik hastalıktır. İnme tanısının zamanında konulması hayati önemdedir; tanı konulduktan sonra etiolojinin aydınlatılması, tedaviyi yönlendirmede, hastalık seyrini ve rekürrensleri öngörmeye belirleyici olacaktır.

Anahtar kelimeler: Pediatrik inme, serebrovasküler hastalık, arteriopati, enfarkt.

ABSTRACT

Bektaş, H., Identification of underlying risk factors, etiology and neurological outcomes in childhood arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. Hacettepe University Medical Faculty, Thesis on Pediatrics. Ankara 2017. Pediatric stroke is rare compared to adults, however causes long term morbidity and mortality. We retrospectively analysed children beyond newborn period, diagnosed with acute stroke and followed up at Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital between 2002 and 2017. We reviewed demographic features, physical and neurological examination findings risk factors, etiologic factors, neuroradiological findings, and and outcome. We evaluated current outcome in patients who were seen at follow up visit. There were 94 arterial ischemic stroke (AIS) patients and 27 cerebral sinovenous thrombosis (CSVT) patients in our study. Median age of AIS patients was 4 years. 82% of the AIS patients presented with focal neurological deficits, hemiparesis being the most common focal sign. 30% of AIS patients had seizures during the onset of stroke. Cardiac abnormalities (39%) and arteriopathies (33%) were the most common etiologies. AIS mostly involved unilateral and anterior circulation. Basal ganglions were the main sites of acute infarcts. 90% of the AIS patients were administered antithrombotic therapy and no major complications related to therapy was recorded. During follow-up, 59% of the AIS patients had neurological deficits and 15% had epilepsy. Median age of CSVT patients was 10 years. 78% of the CSVT patients presented with diffuse neurological signs and symptoms, headache and vomiting were the most common symptoms. 22% of the CSVT patients presented with seizures. Chronic systemic disorders (63%) and infections (43%) were the most common etiologic factors. Radiological findings mostly involved superficial venous system; transverse sinus and superior sagittal sinus were the most common locations. 93% of the CSVT patients received antithrombotic therapy and no major complications related to therapy were recorded. During follow-up, 64% of the CSVT patients didn't suffer from neurological deficits and 19% had epilepsy. We concluded that pediatric stroke has a wide spectrum of etiology and risk factors. Although rare in childhood, stroke is a neurological disorder with severe outcome. Timely diagnosis of stroke is crucial; which will then lead to identification of underlying etiology, guide the treatment plan and predict the disease course and recurrences.

Key words: Pediatric stroke, cerebrovascular disease, arteriopathy, infarct.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Çocukluk Çağında Serebrovasküler Hastalıklar: Tanım, Epidemiyoloji ve Tarihçe	2
2.2. Arterial İskemik İnme	4
2.2.1. Epidemiyoloji, Mortalite, Hastalık yükü.....	5
2.2.2. Patofizyoloji	5
2.2.3. Klinik Özellikler, Tanı Gecikmesi, Ayırıcı Tanı.....	11
2.2.4. Risk Faktörleri.....	15
2.2.5. Tanı.....	33
2.2.6. Tedavi.....	36
2.2.7. Nörolojik Sonuçlar	45
2.2.8. Tekrarlama Riski.....	48
2.3. Serebral Sinovenöz Tromboz	48
2.3.1. Epidemiyoloji.....	48
2.3.2. Patofizyoloji	49
2.3.3. Klinik Özellikler.....	51
2.3.4. Risk Faktörleri.....	52
2.3.5. Tanı.....	54
2.3.6. Tedavi.....	55
2.3.7. Nörolojik Sonuçlar	58
3. GEREÇ VE YÖNTEM	59
3.1. Çalışma Verileri	59

3.1.1. Hasta Demografik Özellikleri	59
3.1.2. İskemik İnme İlişkili Risk Faktörleri	59
3.1.3. Başvuru Semptom ve Bulguları	59
3.1.4. Laboratuvar İncelemeleri	60
3.1.5. Nöroradyolojik İncelemeler	60
3.1.6. Tedavi.....	61
3.1.7. Hasta Sonuçları	61
3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	62
3.3. Dışlanma Kriterleri	62
3.4. Arterial İskemik İnme Hastalarının Risk Faktörlerinin Gruplandırılması	62
3.5. Serebral Sinovenöz Tromboz Hastalarının Risk Faktörlerinin Gruplandırılması	64
3.6. Tanımlar	64
3.6.1. Arterial İskemik İnme	64
3.6.2. Serebral Sinovenöz Tromboz.....	64
3.6.3. Hastanın Başvurudaki Nörolojik Semptom ve Bulgularının Sınıflandırılması.....	65
3.6.4. Antitrombotik Tedavi Sınıflandırılması.....	65
3.6.5. Fonksiyonel Sonuçların Sınıflandırılması.....	65
3.6.6. Epilepsi İle İlgili Tanımlar	67
3.7. Çalışma Kaynakları.....	68
3.8. İstatistiksel Yöntemler	68
4. BULGULAR.....	69
4.1. Aİİ Hastalarının Genel Özellikleri.....	69
4.2. Aİİ Hastalarının Taniya Ulaşma Süreleri.....	70
4.3. Aİİ Hastalarının İnme İlişkili Risk Faktörleri.....	71
4.4. Aİİ Hastalarının Başvuru Semptom ve Bulguları.....	74
4.4.1. Fokal Nörolojik Bulgu ile Prezente Olan Hastaların Genel ve Nöroradyolojik Özellikleri	76
4.4.2. Diffüz Nörolojik Bulgu ile Prezente Olan Hastaların Genel ve Nöroradyolojik Özellikleri	77
4.4.3. Nöbet ile Prezente Olan Hastaların Genel ve Nöroradyolojik Özellikleri	78
4.5. Aİİ Hastalarının Nöroradyolojik İncelemeleri	80

4.5.1. Aİİ Hastalarının Beyin MRG Özellikleri	80
4.5.2. Aİİ Hastalarının MR Anjiyografi Özellikleri.....	82
4.5.3. Lezyon Özellikleri ile Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması	82
4.5.4. Lezyon Özellikleri ile Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması	82
4.6. Aİİ Hastalarında Kullanılan Tedaviler	85
4.6.1. Aİİ Hastalarında Kullanılan Antitrombotik Tedavilerin Özellikleri.....	85
4.6.2. Aİİ Hastalarında Risk Faktörlerine Göre Başlangıçta Verilen Antitrombotik Tedaviler.....	86
4.6.3. Aİİ Hastalarında Kullanılan Antiepileptik Tedavilerin Özellikleri.....	89
4.6.4. Aİİ Hastalarında Antitrombotik Dışı Tedaviler	90
4.7. Aİİ Hastalarında Sonuçlar	90
4.7.1. Aİİ Hastalarında Fonksiyonel Sonuçlar	91
4.7.2. Aİİ Hastalarında Epilepsi	94
4.7.3. Aİİ Hastalarında Rekürrens.....	97
4.8. Aİİ Hastalarının Kardiyak ve Arteriopati Etiyolojilerine Göre Hasta Özellikleri ve Karşılaştırılması.....	98
4.9. Aİİ Hastalarından Herhangi Risk Faktörü Saptanmayan veya Sadece Protrombotik Risk Faktörü Olan Hastaların Özellikleri	100
4.10. SSVT Hastalarının Genel Özellikleri.....	102
4.11. SSVT Hastalarının Tanıya Ulaşma Süreleri.....	103
4.12. SSVT Hastalarının İnme İlişkili Risk Faktörleri.....	105
4.13. SSVT Hastalarının Başvuru Semptom ve Bulguları	107
4.14. SSVT Hastalarının Nöroradyolojik İncelemeleri	108
4.15. SSVT Hastalarında Kullanılan Tedaviler	108
4.16. SSVT Hastalarında Sonuçlar	110
4.17. Aİİ ve SSVT Hastalarının Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	112
5. TARTIŞMA.....	116
6. SONUÇLAR.....	131
7. KAYNAKLAR	134

EK-1: Arterial İskemik İnme Hastaları Listesi

EK-2: Serebral Sinovenöz Tromboz Hastaları Listesi

EK-3: PSOM ve Psikometrik Değerlendirme Sonuçları

KISALTMALAR

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
ACA	: Anterior Serebral Arter
ADA2	: Adenozin Deaminaz-2
ADEM	: Akut Demiyelinizan Ensefalomyelopati
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AICA	: Anterior İnférieur Serebellar Arter
Aİİ	: Arterial İskemik İnme
AKoA	: Anterior Koroidal Arter
ASD	: Atrial Septal Defekt
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DEA	: Demir Eksikliği anemisi
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
ECMO	: Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu
EEG	: Elektroensefalogram
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
FLAIR	: <i>Fluid-attenuated Inversion Recovery</i>
FSA	: Fokal Serebral Arteriopati
ICA	: İnternal Karotid Arter
İBH	: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
KKH	: Konjenital Kalp Hastalığı
MCA	: Orta Serebral Arter (<i>Middle Cerebral Artery</i>)
MELAS	: Mitokondrial Miyopati, Ensefalopati, Laktik Asidoz, ‘ <i>Stroke-Like</i> ’ Epizodlar
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRS	: Modifiye Rankin Skalası
MRV	: Manyetik Rezonans Venografi
MS	: Multiple Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
OHA	: Orak Hücreli Anemi
PAN	: Poliarteritis Nodoza

PCA	: Posterior Serebral Arter
PC-V	: Faz-kontrast (<i>Phase Contrast</i>) Venografi
PFO	: Patent Foramen Ovale
PICA	: Posterior Inferior Serebellar Arter
PACNS	: Primer MSS Anjiiti (<i>Primary angiitis of the central nervous system</i>)
PSOM	: Pediatrik <i>Stroke Outcome Measure</i>
PVA	: Post-varisella Anjiopati
SCA	: Süperior Serebellar Arter
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SSS	: Süperior Sagital Sinüs
SSVT	: Serebral Sinövenöz Tromboz
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TIA	: <i>Transient</i> iskemik atak
TKD	: Transkranial Doppler
TOF-MRV	: Time-of-flight Magnetik Rezonans Venografi
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü (<i>Tissue Plasminogen Activator</i>)
TSA	: <i>Transient</i> Serebral Arteriopati
UFH	: <i>Unfractionated</i> Heparin

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Willis Çemberi	6
Şekil 2.2 Ana serebral arterlerin sulama alanları.	8
Şekil 2.3. Serebral Sinovenöz Sistemin Lateralden Görünümü.	50
Şekil 4.1. Aİİ Hastalarının Tanı Yaşlarının Dağılımı	69
Şekil 4.2. Fokal Nörolojik Bulgu ile Prezente Olan ve Olmayan Hastaların Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması	76
Şekil 4.3. Diffüz Nörolojik Bulgu ile Prezente Olan ve Olmayan Hastaların Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması	77
Şekil 4.4. Nöbet Geçirerek ile Prezente Olan ve Olmayan Hastaların Tanı Anındaki Yaşlarının Karşılaştırılması.....	79
Şekil 4.5. Aİİ Hastalarında İyi ve Kötü Sonuçları Olanların Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması	92
Şekil 4.6. Aİİ Hastalarından Kesin Epilepsi Tanısı Alan ve Olmayanların Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması	95
Şekil 4.7. SSVT Hastalarının Tanı Yaşlarının Dağılımı	103
Şekil 4.8. Aİİ ve SSVT Hastalarının Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması	113

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Çocuklarda inme benzeri atakların ayırıcı tanısı	13
Tablo 2.2. Çocukluk Çağı Arterial İskemik İnmelerinde Risk Faktörleri	16
Tablo 2.3. CASCADE Kriterleri	19
Tablo 2.4. Genetik Arteriopatilerde Genetik Defektin Türüne Göre Etkilenen Arter Kısmı ve Hasar Mekanizmaları	26
Tablo 2.5. Arterial İskemik İnme ile İlişkili Trombofilik Faktörlerinin Odds Oranları	29
Tablo 2.6. İskemik İnmeli Hasta Tanısında Kullanılan İncelemeler	33
Tablo 2.7. tPA Kontraendikasyonları	39
Tablo 2.8. Çocukluk Çağı Serebral Sinovenöz Trombozlarında Risk Faktörleri	52
Tablo 2.9. Serebral Sinovenöz Trombozla İlişkili Trombofilik Faktörlerinin Odds Oranları	53
Tablo 3.1. Çocuklar İçin Modifiye Rankin Skalası	65
Tablo 3.2. PSOM'da Alt Grup Skorlarına Göre Defisitinin Şiddeti ve Nörolojik Sonuçların Sınıflandırılması	67
Tablo 4.1. Aİİ Hastalarının Demografik Özellikleri	69
Tablo 4.2. Aİİ Hastalarının Tanıya Ulaşma Süreleri	70
Tablo 4.3. Aİİ Hastalarının Semptom Başlangıcında Hastanede Yatma ve Ayaktan Başvurma Durumuna Göre Tanı Alma Sürelerinin Karşılaştırılması	70
Tablo 4.4. Aİİ Hastalarında İlk Tercih Edilen Nöroradyolojik İnceleme ve BT ile Tanı Konulma Oranları	71
Tablo 4.5. Aİİ Hastalarında İlk Görüntüleme Yöntemi Olarak BT veya MRG Çekilmesine Göre Tanı Konulma Sürelerinin Karşılaştırılması	71
Tablo 4.6. Aİİ Hastalarında Risk Faktörü Varlığı	72
Tablo 4.7. Aİİ Hastalarının Risk Faktörlerinin Dağılımı	72
Tablo 4.8. Aİİ Hastalarının Başvurudaki Semptomları ve Patolojik Muayene Bulguları	75
Tablo 4.9. Fokal Nörolojik Bulgu ile Prezente Olan ve Olmayan Hastaların Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması	76

Tablo 4.10. Aİİ Hastalarının Arteriopatisi Olup Olmama Durumuna Göre, Prezentasyonda Fokal Nörolojik Bulgu Varlığının Karşılaştırılması	77
Tablo 4.11. Diffüz Nörolojik Bulgu ile Prezente Olan ve Olmayan Hastaların Tanı Anındaki Yaşlarının Karşılaştırılması	77
Tablo 4.12. Aİİ Hastalarının Küçük veya Büyük Damar Sahası Tutulumuna Göre, Prezentasyonda Diffüz Nörolojik Bulgu Varlığının Karşılaştırılması.....	78
Tablo 4.13. Nöbet Geçirerek ile Prezente Olan ve Olmayan Hastaların Tanı Anındaki Yaşlarının Karşılaştırılması.....	78
Tablo 4.14. Aİİ Hastalarının Bazı Özelliklerinin Prezentasyonda Nöbet Varlığı Açısından Karşılaştırılması.....	79
Tablo 4.15. Aİİ Hastalarının Beyin MRG Özellikleri	81
Tablo 4.16. Aİİ Hastalarının MR Anjiyografi Özellikleri	82
Tablo 4.17. Risk Faktörlerine Göre Lezyonların Tek veya Multifokal Olma Durumu	83
Tablo 4.18. Risk Faktörlerine Göre Enfarktın Tek veya Çift Taraflı Olma Durumu	83
Tablo 4.19. Risk Faktörlerine Göre Enfarktın Küçük veya Büyük Damar Sahasını Tutma Durumu	83
Tablo 4.20. Risk Faktörlerine Göre Enfarktın Anterior veya Posterior Dolaşımında Bulunma Durumu	84
Tablo 4.21. Risk Faktörlerine Göre Enfarkta Kanama Eşlik Etmesi Durumu	84
Tablo 4.22 Risk Faktörlerine Göre MRA Bulgularının Dağılımı	85
Tablo 4.23. Aİİ Hastalarında Akut Dönemde Kullanılan Antitrombotik ve Trombolitik Tedaviler	85
Tablo 4.24. Aİİ Hastalarında Kullanılan Antitrombotik Tedaviler	86
Tablo 4.25. Risk Faktörlerine Göre İlk Verilen Tedavi Türlerinin Dağılımı .	87
Tablo 4.26. Risk Faktörlerine Göre Başlangıçta Antikoagülan ve Antitrombotik Tedavinin Birlikte Başlanması Durumu	87
Tablo 4.27. Risk Faktörlerine Göre Başlangıçta Sadece Antikoagülan Tedavi Başlanması Durumu.....	88
Tablo 4.28. Risk Faktörlerine Göre Başlangıçta Herhangi Antikoagülan Tedavi Başlanması Durumu.....	88

Tablo 4.29. Risk Faktörlerine Göre Başlangıçta Herhangi Antitrombosit Tedavi Başlanması Durumu.....	89
Tablo 4.30. Aİİ Hastalarında Taburculukta Antiepileptik İlaç Tedavileri.....	89
Tablo 4.31. Aİİ Hastalarında Antitrombotik Dışı Tedaviler.....	90
Tablo 4.32. Aİİ Hastalarında Sonuçlar	91
Tablo 4.33. Aİİ Hastalarında Sonuçlar (Modifiye Rankin Skalası).....	91
Tablo 4.34. Aİİ Hastalarında İyi ve Kötü Sonuçları Olanların Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması	92
Tablo 4.35. Aİİ Hastalarının Bazı Özelliklerinin İyi ve Kötü Sonuçlar Açısından İncelenmesi.....	93
Tablo 4.36. Aİİ Hastalarında İzlemde Nöbet Varlığı.....	94
Tablo 4.37. Aİİ Hastalarında İzlemde Epilepsi Tanıları	94
Tablo 4.38. Aİİ Hastalarından Kesin Epilepsi Tanısı Alan ve Almayanların Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması	95
Tablo 4.39. Aİİ Hastalarının Bazı Özelliklerinin Kesin Epilepsi Tanısı Açısından İncelenmesi.....	96
Tablo 4.40. Aİİ Hastalarının Bazı Özelliklerinin Rekürrens Açısından İncelenmesi	97
Tablo 4.41. Aİİ Hastalarının Kardiyak ve Arteriopati Etiyolojilerine Göre Hasta Özellikleri ve Karşılaştırılması	99
Tablo 4.42. Herhangi Risk Faktörü Saptanmayan veya Sadece Protrombotik Risk Faktörü Olan Hastaların Özellikleri	101
Tablo 4.43. SSVT Hastalarının Demografik Özellikleri.....	102
Tablo 4.44. SSVT Hastalarının Taniya Ulaşma Süreleri	104
Tablo 4.45. SSVT Hastalarında İlk Tercih Edilen Nöroradyolojik İnceleme ve BT ile Tanı Konulma Oranları	104
Tablo 4.46. SSVT Hastalarında İlk Görüntüleme Yöntemi Olarak BT veya MRG Çekilmesine Göre Taniya Ulaşma Sürelerinin Karşılaştırılması.....	104
Tablo 4.47. SSVT Hastalarında Risk Faktörü Varlığı	105
Tablo 4.48. SSVT Hastalarının Risk Faktörlerinin Dağılımı.....	105
Tablo 4.49. SSVT Hastalarının Başvurudaki Semptomları ve Patolojik Muayene Bulguları.....	107
Tablo 4.50. SSVT Hastalarının Nörogörüntüleme Özellikleri	108

Tablo 4.51. SSVT Hastalarında Akut Dönemde Kullanılan Antitrombotik ve Trombolitik Tedaviler.....	109
Tablo 4.52. SSVT Hastalarında Kullanılan Antitrombotik Tedaviler	109
Tablo 4.53. SSVT Hastalarında Taburculukta Antiepileptik İlaç Tedavileri	110
Tablo 4.54. SSVT Hastalarında Antitrombotik Dışı Tedaviler	110
Tablo 4.55. SSVT Hastalarında Sonuçlar	111
Tablo 4.56. SSVT Hastalarında Sonuçlar (Modifiye Rankin Skalası)	111
Tablo 4.57. SSVT Hastalarında İzlemde Nöbet Varlığı	112
Tablo 4.58. SSVT Hastalarında İzlemde Epilepsi Tanıları.....	112
Tablo 4.59. Aİİ ve SSVT Hastalarının Tanıya Ulaşma Sürelerinin Karşılaştırılması	113
Tablo 4.60. Aİİ ve SSVT Hastalarının Fokal Nörolojik Bulgu ile Başvurma Durumlarının Karşılaştırılması	114
Tablo 4.61. Aİİ ve SSVT Hastalarının Diffüz Nörolojik Bulgu ile Başvurma Durumlarının Karşılaştırılması	114

1. GİRİŞ

Çocukta inme insidans ve prevalansı görüntüleme tekniklerinin de gelişimi ile yıllar içinde artış göstermiştir. Ancak çocukluk çağında serebrovasküler olayların nadir görüldüğü düşünüldüğünden sıklıkla bu tanının gözden kaçırıldığı veya geç tanı konulduğu, bildirilen insidansların daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Tanının gecikmesi morbidite ve mortaliteyi büyük ölçüde etkilemektedir.

Çocukluk çağında inme, hastaların uzun yıllar ciddi nörolojik defisitlerle yaşamını sürdürmesine neden olabilen, uzun dönem fiziksel engelliliğin önemli bir sebebidir. Bu nedenle çocukluk çağı inmelerinin erken tanınması ve tedavisi çok önemlidir. Çocukluk çağında inme sebebi olabilecek faktörlerin saptanması prognozu belirlemede ve tedaviyi planlamada yardımcı olacaktır.

Pediyatrik inmeler tedavi açısından erişkindeki inmelerden farklılık göstermektedir. Çocukluk çağı inmelerinde etiyolojik alt tiplerin çeşitliliği, klinik çalışmaların kısıtlı olması, trombolitik tedavilerin kullanımı ile ilgili olarak çocuklarda yeterli güvenlik verisi olmaması gibi nedenlerle literatürde belirli bir tedavi önerisi bulunmamaktadır. Çocukluk çağında tanıda yaşanan gecikmeler, erken dönemde kullanılması halinde erişkinlerde olumlu yanıtların alındığı trombolitik tedavinin kullanımı ve bu konuda yapılan klinik çalışmaların dizaynını sınırlamaktadır.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Nöroloji ve Hematoloji bölümlerinde çocukluk çağı başlangıçlı arterial iskemik inme veya serebral sinovenöz tromboz tanıları ile izlenmiş olan hastalar incelenmiş, çocukluk çağında inme sebebi olduğu düşünülen faktörlerin tanınması, prognozu ve nörolojik sonucu öngörmeye kullanılabilecek klinik, radyolojik özelliklerin ortaya konulması hedeflenmiştir. Bu amaçla hastaların tanı yaşları, başvurudaki yakınmaları, yakınmanın başlangıcı ile tanı konulması arasında geçen zaman, hastalıkla ilişkili olabilecek (kardiyak, hematolojik, enfeksiyöz, vaskülopatik, travmatik, metabolik, genetik) faktörler, etkilenen beyin bölgesi veya vasküler yapının anatomik yerleşimi, büyüklüğü, tekrar edip etmediği, akut dönemde ve profilaksiste kullanılan tedaviler, izlemde epilepsi gelişimi, inme ilişkili ölüm veya defisit gelişip gelişmediği ve geliştirse defisit derecesinin belirlenmesi, böylelikle çocukluk çağında inme sebebi olduğu düşünülen faktörlerin tanınması ve prognozu ve nörolojik sonucu öngörmeye kullanılabilecek klinik, radyolojik bazı özelliklerin ortaya konulması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağında Serebrovasküler Hastalıklar: Tanım, Epidemiyoloji ve Tarihçe

İnme, serebral arter ve venlerdeki ani tıkanma veya rüptür sonucunda ortaya çıkan fokal serebral hasar ve klinikte görülen nörolojik defisitler veya nöbetler olarak tanımlanır.

İnme tipleri:

- | | | |
|-------------------------------|---|---------|
| 1. Arteriyel iskemik inme | } | İskemik |
| 2. Serebral sinovenöz tromboz | | İnme |
| 3. Hemorajik inme | | |

İnme sınıflandırması iskemi ve kanama ayrımı yapılarak başlar. Erişkindeki inmelerin %85'inin iskemik olduğu bilinmektedir, çocukta ise bu oran yarı yarıyadır.[1] İskemik inmeler arterial iskemik inme (Aİİ) ve serebral sinovenöz trombozdur (SSVT). Aİİ'de arterdeki tıkanıklık genellikle tromboemboliye bağlıdır ve belli bir arter sulama sahasında fokal enfarkta neden olur. SSVT'de serebral ven ve/veya dural sinüslerin semptomatik olan trombozu söz konusudur, bu durum parankimal venöz enfarkt ile sonuçlanabilir veya enfarkt gelişmez. Buna karşılık damarın yırtılmasına bağlı inmeler hemorajik inmelerdir. Bazı durumlarda iskemik ve hemorajik inme bir aradadır; başlangıçta sadece iskemik olan bir enfarktın hemorajik transformasyonu buna örnektir.

Erişkinde inme insidansı 175-200/100.000 olarak bilinmekte iken çocukta bu oranlar daha düşüktür.[2] Pediyatrik inme insidansı ise yenidoğanda daha fazla iken (25-40/100.000 doğum), prematür bebeklerde ise en siktir (100/100.000 doğum).

Çocuğun erişkinden biyolojik farklılıkları, çocuklarda inmenin patofizyolojisi, risk faktörleri, klinik prezentasyonları, tanı, tedavi ve sonuçlarına yansır. Erişkin inmesinin biyolojisi ve erişkinde yapılan çalışmalardan edinilen bilgilerin çoğu çocukta uygulanabilir görünse de bu kanıtlar pediatrik yaklaşımla tekrar ele alınmalıdır.

Tarih boyunca ileri yaşların hastalığı olarak görülmüş olan inme gibi dramatik hatta öldürücü bir hastalığın çocukta görülmesi dikkat çekmiş, tarihte inme (eski tanımlamalarla apopleksi veya hemipleji) geçirmiş çocuklar yaklaşık bir milenyum önce anlatılmış, tanımlanmıştır. Tarihsel perspektiften çocuktaki inmenin etiyolojisini

anlamak için önce 17. yüzyılda erişkin sistemik ve serebral dolaşımının kavranması, sonra üst ve alt motor lezyonlarının farkının anlaşılması gerekmiştir; böylelikle spinal bir lezyon (örn., poliomiyelit) ile serebral palsi ayrımı yapılabilmiş, 20. yüzyıla gelindiğinde ise çocuk ve erişkin hastalıkları arasındaki farklara yoğunlaşmaya başlanmıştır.[3] Viyana Üniversitesi'nde bir nöropatolojist 1895 yılında "çok sayıda infantil serebral palsinin, erişkinlerdeki serebral paraliziye neden olan aynı faktörlerle ortaya çıkıyor olabileceği" görüşünü öne sürmüştü.[4] Sigmund Freud psikiyatri kariyerine devam etse de çocukların da inme geçiriyor olabileceği gözlemi ile, çağdaş olan diğer doktorlarla birlikte çocukluk çağı serebrovasküler hastalıkları konusuna yeni bir bakış kazandırmıştır.

1990'lara kadar pediatrik inme ile ilgili çok az gelişme olmuştur. Nörolog ve hematologlar tarafından ilk pediatrik inme grupları Londra'da toplanmıştır. Hematolog Maureen Andrew ve Nörolog Gabrielle deVeber bu kadar nadir görülen bir hastalıkta daha çok olguyu gözlemlemek amacıyla 1992'de '*Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry*' adlı kayıt sistemini kurmuş, telefon ile danışmayı başlatarak binlerce vakaya ulaşabilmiştir.

International Pediatric Stroke Study (IPSS-Uluslararası Pediatrik İnme Çalışması) 2003 yılında başlatılmıştır. Şu an bu veritabanı 54 ülkeden 215 merkezden yaklaşık 5000 pediatrik inme vakasına ulaşmıştır.[5] Ayrıca IPSS 22 yayın ve NIH (National Institute of Health) destekli çok sayıda çalışma yapmıştır.

Pediatric Stroke Outcome Measure (PSOM-Pediatrik İnme Sonuç Ölçeği) 1995 yılında geliştirilmiş ve bununla erişkindeki modifiye Rankin Skalasında olduğu gibi hastaların sonuçlarının karşılaştırılmasında merkezler arası standart bir yaklaşıma ulaşmak amaçlanmıştır.[6, 7] İnmenin akut döneminde hastalık şiddetini değerlendirmeye yarayan ve erişkindeki *National Institutes of Health Stroke Scale*-NIH İnme Ölçeği'nin (NIHSS) pediatrik versiyonu olan PedNIHSS 2011 yılında kabul edilmiş ve değerlendiriciler arası güvenilirliği kanıtlanmıştır.[8] Bu ölçek ile erişkinde başlangıçtaki inme şiddeti ile enfarkt hacmi ve nörolojik sonuçların öngörülebildiği gösterilmiştir, çocuklardaki değeri bu açıdan henüz bilinmemektedir ancak yapılacak çalışmalarda standardizasyonu sağlamak açısından önemli olmuştur.

Şu ana kadar üç kılavuz yayınlanmış ve bununla mevcut kanıtlar ışığında pediatrik inmenin tanısı ve yönetimi hakkında öneriler verilmesi amaçlanmıştır. Bu kılavuzlar:

- Royal College of Physicians, UK (2004)[9]
- American Heart Association/ American Stroke Association (2008)[10]
- American College of Chest Physicians (2012)[11]

Çocukluk çağı serebrovasküler hastalıkları ile ilgili klinik çalışmalar ve araştırmaların sayısı giderek artmaktadır. Son 15 yılda bu konuda 1.500 üzerinde yayın vardır. Çocuklar için erişkindeki primer tam teşekküllü inme merkezlerine benzer merkezler geliştirilmektedir. Günümüzde en az 17 merkez pediatrik inmeyi standardize edilmiş bazı protokollere göre tanıyıp tedavi etmeyi amaçlamaktadır.[12] Akut ve uzun dönem tedavi için klinik çalışmalar günümüzde devam etmektedir. Hala cevaplanmamış sorular olsa da, son 10 yılda pediatrik serebrovasküler hastalıklarla ilgili çalışmaların sayısında belirgin artış olmuş, edinilen bilgilerle klinik yaklaşımlar daha sağlamlaşmış ve kanıta dayalı hale gelmiştir.

2.2. Arterial İskemik İnme

Aİİ, akut nörolojik defisitle birlikte, bu kliniğe uyan anatomik arterial sulama sahasında BT veya MRG ile gösterilen parankimal enfarkt varlığıdır.

Aİİ yaşa göre iki grupta sınıflandırılır:

1. Çocukluk çağında inme, 29 gün ile 18 yaş arasındaki çocuklarda kabul edilmektedir.

2. Perinatal inme ise NIH (National Institute of Health) tanımına göre “fetal yaşamın 20. haftası ile postnatal 28. gün arasında, arterial veya serebral venöz tromboz veya embolizasyona sekonder serebral kan akımında fokal bozukluğun olduğu ve bunun nörogörüntüleme veya nöropatolojik yöntemlerle desteklendiği heterojen bir hastalık grubu”dur.[13] Perinatal inme yenidoğan döneminde akut seyir gösterir, fokal nörolojik defisitlerden çok semptomatik nöbetlerle gelir. Diğer bir grup ise yaşamın ilk yılının sonlarına doğru, sıklıkla yeni farkedilen hemiparezi ile başvurur (*‘presumed perinatal infarct’*/ perinatal dönemde olduğu varsayılan/farzedilen inme). Bu hastalarda Aİİ tanısı retrospektif olarak görüntüleme kronik enfarktın görülmesi ile konur.[14] Perinatal ve çocukluk çağı inmelerinin patofizyolojisi oldukça farklıdır. Bu da tekrarlama riski, hasta sonuçları ve tedavi stratejisi arasında büyük farklara yol açmaktadır. Bu nedenle doğru terminolojinin kullanılması önemlidir.

2.2.1. Epidemiyoloji, Mortalite, Hastalık yükü

Çok sayıda toplum bazlı çalışma çocukluk çağında Aİİ insidansını yılda 1,3-1,8/100.000 çocuk olarak bulmuştur.[15] Ancak bu insidans tahminleri değişkendir, toplumdan topluma ve arama stratejisine göre değişiklik gösterdiği düşünülmektedir. Kalifornia’da yapılmış bir retrospektif kohort çalışmasında tanı kodları yanında radyoloji raporları da anahtar kelimeler ile taranmış ve çocukluk çağı Aİİ insidansı daha önceki çalışmaların yaklaşık iki katı olan yılda 2,4/100.000 olarak bulunmuştur.[16]

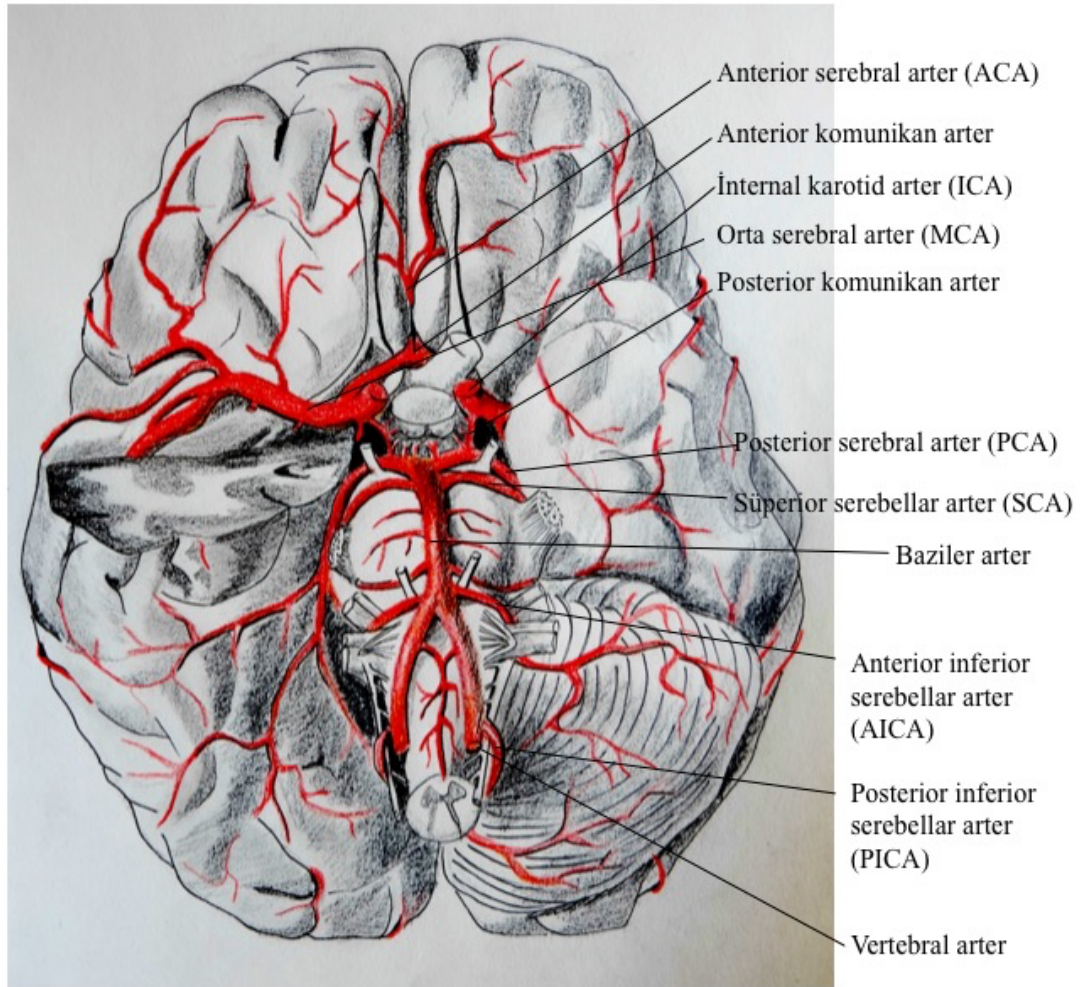
İnsidansdaki yıllar içindeki artış, tanısal testlerin özellikle de MRG’nin günümüzde daha hassas olması ve inmeye yatkınlık yaratan, önceleri daha ölümcül seyreden konjenital kalp hastalığı, orak hücreli anemi, malignite gibi hastalıkların hayatta kalım sürelerinin artmış olması ile ilişkilidir. İnsidans süt çocuğu döneminde, erkeklerde, siyah ırkta ve Asyalılarda daha yüksek rapor edilmiştir.[1, 17] Çocukluk çağında inme %5 ila 10 arası mortaliteye sahiptir ve çocuk ölümü nedenleri arasında ilk 10 sırada yer almaktadır ancak bu oran giderek azalmaktadır. Çocukluk çağı inmesi, hayatta kalanların uzun yıllar engelli yaşaması nedeniyle önemli derecede ekonomik ve sosyal yüke neden olur.

2.2.2. Patofizyoloji

Arterial Dolaşım, Anatomi

Beynin arterial dolaşımı, bilateral internal karotid arterlerin oluşturduğu “**anterior**” ve vertebral arter çiftinin birleşerek oluşturduğu baziler arterden (vertebrobaziler sistem) köken alan “**posterior**” dolaşım aracılığı ile sağlanır. Anterior ve posterior komunikan arterler bu iki sistemi birleştirerek **Willis Çemberini** oluşturur (Şekil 2.1). Willis Çemberi’nden birer çift halinde anterior, orta ve posterior serebral arterler çıkar. Anterior ve orta serebral arterler internal karotid arterlerin ana dalları iken posterior serebral arterler vertebrobaziler sistemin ana dallarıdır. Bu ana serebral arterlerden derin beyin yapılarını sulamak üzere küçük “perforan” arterler çıkar. Anterior dolaşımın perforan arterleri lentikülostriat arterler, posterior dolaşımın perforan arterleri ise talamostriat arterler olarak adlandırılır. Bu perforan arterler tarafından sulanan derin beyin yapıları bazal ganglionlar, talamus ve orta hat beyin sapı yapılarıdır. Beyin sapının laterali ve serebellum, posterior inferior serebellar arter (PICA), anterior inferior serebellar arter (AICA) ve süperior serebellar arter tarafından

beslenir. Proksimalde Willis Çemberi ve distalde küçük leptomeningeal arterler kollateral dolaşıma olanak veren anastomozlar oluşturur. Kollateral kan akımı, vazookluzif inmelerde beyin perfüzyonunun devam ettirilmesinde önem taşır. Willis Çemberi anatomisinde kişiler arası varyasyonlar sık görülür; bu durum klinikte farklı bulgulara yol açabilir.



Şekil 2.1. Willis Çemberi ([18] numaralı kaynaktan yararlanılarak çizilmiştir.)

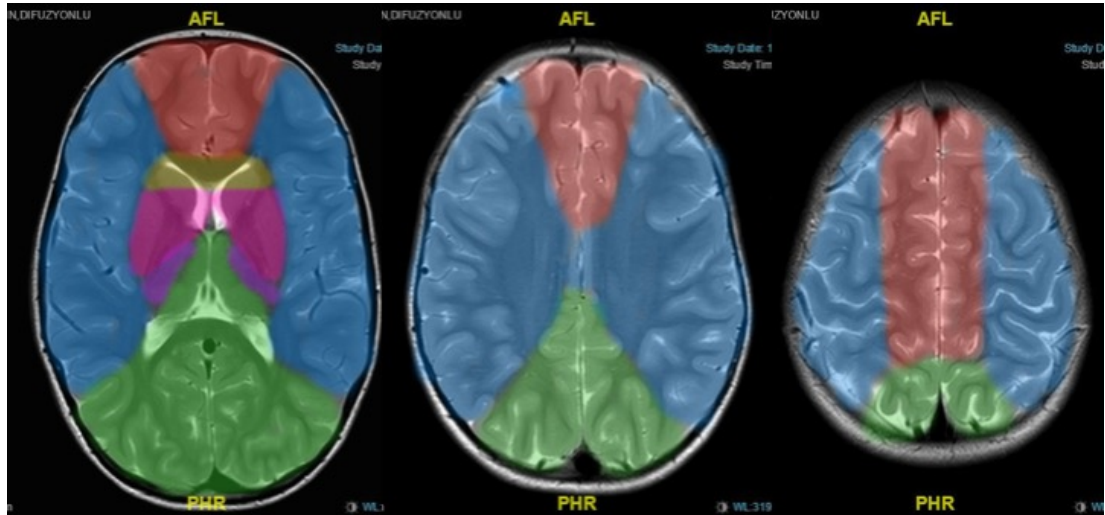
AİS'de vasküler paternler büyük ve küçük damar enfarktları olarak sınıflandırılabilir. Büyük çaplı arter tıkanıklıklarında tabanı periferi gösteren, korteks ve beyaz cevheri içine alan enfarkt alanları karakteristiktir. Aİİ'lerin çoğu MCA'yı tutar. Tıkanıklığın yerine göre daha önceden tanımlanmış vasküler paternler ortaya çıkar:

1. Proksimal M1 oklüzyonu: tüm MCA sulama sahası enfarktı
2. Distal M1: Bazal ganglionlar korunur.

3. Anterior veya posterior gövde/M2 oklüzyonu: sırasıyla frontal veya parietal/temporal
4. Sadece lentikülostriat arterler: sadece bazal ganglionlar ve derin beyaz cevher

Lentikülostriat arterler en distaldeki arter grubu olduğundan kollateralleri yoktur. Bu durum kalıcı enfarkt riskini artırır. Küçük olmalarına rağmen bu lezyonlar internal kapsül benzeri daha kritik yapılar ve fonksiyonel yolları tutma eğilimindedir. Buna benzer özgün yerleşimler bazen altta yatan patolojiyi tahmin etmede yardımcı olabilir. Örneğin lentikülostriat Aİİ genellikle fokal (paraenfeksiyöz veya inflamatuvar) arteriopati ilişkilidir. Bu şekildeki küçük damar enfarktları çocukluk çağı AİS'lerin %50'sini oluşturmaktadır.

Posterior dolaşımında Aİİ beyin sapı, serebellum, talamus ve oksipital ve mezial temporal lobu tutar (Şekil 2.2). P1 (proksimal PCA) tıkanıklığı oksipital ve mezial temporal loblarda büyük damar enfarktı ile talamus ve spleniumda perforan arter sahalarında küçük damar enfarktı ile sonuçlanır. Baziler arter trombozları beyin sapı perforanları, serebellar dallar ve PCA'yı tutarak hayati tehlikeye yol açabilecek olan multifokal enfarktlara neden olur.



- | | |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| ■ Anterior serebral arter | ■ Orta serebral arter |
| ■ Medial lentikülostriat arter | ■ Lateral lentikülostriat arter |
| ■ Anterior koroidal arter | ■ Posterior serebral arter |

Şekil 2.2 Ana serebral arterlerin sulama alanları, 54 nolu hastanın beyin aksial T2 ağırlıklı MR görüntülemelerinde gösterilmiştir. MCA frontal lobun bir kısmını, bazal ganglionları, temporal, parietal ve oksipital lobu sular. Frontal lobun mediali, parietal lobun bir kısmı ve kaudat nukleus başı ACA tarafından sulanır. İnternal kapsülün ön bacağı MCA, arka bacağı Anterior Koroidal arter tarafından sulanır. PCA posterior dolaşımın bir parçası olarak baziler arterden çıkar ve oksipital ve temporal lobların inferior kısımlarını, perforanları aracılığı ile de talamusun medial kısmını sular.

Anterior ve posterior dolaşımında diseksiyonlar sıklıkla servikal bölge düzeyinde görülür. Servikal diseksiyonlar ‘arterden artere emboli’ mekanizması ile enfarkta yol açar. Yaygın hipoperfüzyon durumunda, anterior, orta ve/veya posterior ana serebral arter bileşkelerinde “sınır zonu” enfarktleri görülür. Sınır zonu enfarktleri tipik olarak bilateraldir ancak bazen vazookluziv Aİİ’den ayırt edilmesini gerektiren asimetrik veya tek taraflı şekilde de olabilir. Moyamoya gibi proksimal arter stenozları veya oklüzyonları ile giden durumlarda azalmış akım nedeniyle tipik olarak periventriküler beyaz cevherde görülen sınır zonu enfarktleri ortaya çıkar.

Tromboemboli Mekanizmaları

Aİİ’de serebral arterin trombotik tıkanıklığı fokal iskemiye neden olan temel mekanizmadır. Patolojik trombüs:

1. Lokal olarak serebral arter lümeninde oluşabilir.
2. Embolik bir kaynaktan buraya gelebilir.

Arterde lokal tromboz ise arter (örn., damarın inflamasyonu), kan (örn., protrombotik durumlar), kan akımı (örn., darlığa bağlı olarak yavaş akım) veya bunların herhangi kombinasyonu sonucu oluşabilir. Tromboz koagülasyon sistemi ve trombosit hemostazının bir ürünüdür.

Venöz sistem gibi yavaş kan akımı veya staz söz konusu olduğunda koagülasyon sistemi ağır basar, bu da fibrinden zengin bir trombüsle sonuçlanır.

Arterde trombosit aktivasyonu ve trombositten zengin trombüs oluşumu ön plandadır. Bununla birlikte arterial trombozda koagülasyon sistemi de etkilidir. Hangi sistemin baskın olacağı akımın hızı, *shear stress* (kan akımının damarlara uyguladığı mekanik kayma kuvveti, çapraz basınç), endotel bütünlüğü, dolaşımdaki

antikoagülanların konsantrasyonu (örn., protein C ve S) ve diğer bazı faktörler ile değişir. Fizyolojik şartlarda arter endoteli antikoagülasyonu destekleyen bir yüzey sağlar, böylelikle kanın sıvı fazda kalması amaçlanır. Arter duvarı hasarlandığında tromboz birkaç mekanizmayla gelişir. Örneğin vaskülit durumunda kanın endotel hasarı ile birlikte ortaya çıkan kollajen ve doku faktörü ile karşılaşması hem trombositleri hem de fibrin oluşumunu aktive edecektir. Arterde tıkanıklık veya şiddetli darlık olması örneğinde kan stazı veya yavaş akım söz konusu olduğundan koagülasyon sistemi ağır basar. Buna karşılık arterde hızlı kan akımı ve yüksek shear stress trombosit aktivasyonunu başlatır. Sonuç olarak Aİİ’de koagülasyon ve trombosit aracılı trombotik süreçler bir arada bulunur, ancak altta yatan spesifik hastalığa bağlı olarak bu denge değişebilir. Ayrıca primer ve sekonder hemostaz sistemlerinin yenidoğan, süt çocukluğu ve çocukluk dönemleri arasındaki gelişimsel farklılıkları da önemlidir.[19]

İkinci mekanizma olan emboli aracılığı ile arterin tıkanıdığı durumda ise emboli genellikle kalpten (kardiyojenik emboli) ya da daha proksimalde başka bir arterden (arterden artere emboli) gelir. Serebral tromboemboli venöz sistemden de kaynaklanabilir. Bu durumda emboli arterial dolaşıma intrakardiyak sağdan sola şantlar (örn., PFO, ASD, düzeltilmiş veya düzeltilmemiş kompleks KKH) aracılığı ile gelir. Soldan sağa şantlar da bazen Valsalva manevrası veya diğer intratorasik basınç değişikliklerinden etkilenecek şekilde aralıklı olarak tersine dönebilir. Bu da paradoksal venöz tromboemboliye neden olur. Kardiyak veya paradoksal venöz tromboemboliler temelde koagülasyon sistemi aktivasyonu ile ilişkili olduğundan fibrinden zengin olmaya eğilimlidir.

Ayrıca endokarditteki enfeksiyöz emboli, yağ embolisi, damar içi işlemlerde inorganik materyaller, amniyotik sıvı gibi trombotik olmayan serebral emboliler görülür.

Enfarkt Mekanizması

Aİİ’de serebral doku hasarının şiddeti ve sonuçta ortaya çıkan nörolojik defisit birçok faktörün bir araya gelmesi ile oluşur. Bunlar:

1. İskemi süresi ve re-perfüzyon zamanlaması
2. Kollateral kan akımı olup olmaması
3. Etkilenmiş beyin kısımlarının hacmi ve fonksiyonelliği

4. Beynin matürasyon durumu
5. Eşlik eden hastalıklar ve iskemik beyin dokusunun metabolik ihtiyaçları

İskeminin süresi, derecesi ve nöronal metabolik hız arttıkça, başlangıçtaki iskemik nöron disfonksiyonu yerini geri dönüşsüz enfarkta bırakır. Örneğin geçici iskemik atakta (*transient ischemic attack*, TIA) semptomlar tipik olarak 60 dakika içinde düzelir ve bunun radyolojik sonucu olarak MRG’de kalıcı parankimal lezyon görülmez. Buna karşılık Aİİ’de klinikte defisit daha uzun süre devam eder ve radyolojik olarak enfarkt görülür. Bu klinik ve radyolojik korelasyonla beraber doku düzeyinde patolojik süreçler daha çok faktöre bağlı olarak devam etmektedir. Aİİ’de fokal iskemi alanlarının merkezinde geri dönüşsüz olarak hasar almış bir kor bulunur. Bu korun çevresinde ise fonksiyonunu kaybetmiş ancak kollateral dolaşım tarafından canlılığı sağlanmaya devam edilebilecek bir “penumbra” alanı vardır. Penumbra dokuya sağlanan oksijen ve glukoz ile nöronal metabolik hız arasında denge sağlanamazsa doku hasarı artacak ve bu doku da hücre ölümüne gidecektir. Nöbetler, sıcaklık değişiklikleri, kan basıncı, serum glukozu bu dengeyi bozabilecek diğer etkenlerdir. Akut nöron koruyucu ve fibrinolitik tedavilerin temel amacı bu risk altındaki penumbra dokusunu kurtarmaktır.

Fokal beyin iskemisinde dokuya gelen oksijen ve glukozun azalması ile hipoksi olur ve yüksek enerjili bileşikler (adenozin trifosfat) azalır. Metabolik hızı yüksek (3,5 ml O₂/100 gr/dk) bir doku olan beyinde hipoksi halinde nöron fonksiyonları hızla bozulur. Oksijenin azalması ile oksidatif sistemler kapanarak glikolize geçilir, glukoz laktata metabolize olur, doku asidozu ise hasarı daha da artırır.

Serebral otonöregülasyon, perfüzyon basıncındaki değişikliklere, karbondioksit seviyelerine ve diğer bazı metabolik faktörlere, serebral dolaşımın vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon ile cevap vererek beyin kan akımını sabit tutmasıdır. Çocukta serebral otonöregülasyonun yaşa göre değişiklik gösterdiği, term yenidoğanda normal kan basıncı sınırları içinde otonöregülasyon yapıldığı, prematürlerde otonöregülasyonun bozulmuş olduğu, adolesan döneme doğru ise bu matürasyonun tamamlandığı bilinmektedir. Dengesiz bir otonöregülasyon sistemi enfarkt sahasının genişlemesine neden olabileceği için önemlidir.

Hücresel düzeyde fokal iskemi sonucu oluşan nörotoksisite, saatler içinde oluşan akut nekroz ve günler içinde oluşan apoptoz olmak üzere iki şekilde meydana gelir. Apoptoz yenidoğanda haftalar sürebilir. Bu süreçlerde sitoplazmik kalsiyum

artışı, ekstraselüler glutamat artışı ve glutamat reseptörlerinin aktivasyonu, nitrik oksit, serbest radikal oluşumu rol oynar. Bu tür nöroinflamatuvar süreçler nöron koruyucu tedavilerde potansiyel hedefler haline gelmiştir.

2.2.3. Klinik Özellikler, Tanı Gecikmesi, Ayırıcı Tanı

Çocuk hastada akut fokal nörolojik defisit aksi ispat edilene kadar inme olarak kabul edilmelidir. En sık geliş bulgusu akut hemiparezidir; bu bulgu inmeyi taklit eden diğer durumlarla karıştırılabilir (örn., migren, Todd parezisi, menenjit/ensefalit, demiyelinizasyon, tümörler). Diğer fokal bulgular arasında dizartri, disfazi, fasial güçsüzlük, vertigo, anormal göz hareketleri, duyuusal bozukluklar, ataksi ve ihmal fenomeni sayılabilir.[15] Pek çok çalışmada nöbet, erişkinlerden (%2-4) farklı olarak pediatrik Aİİ'de daha sık görülen bir başvuru şekli olarak gösterilmiştir (%11-52).[15, 20, 21] Bu durum yaşla ilişkili kortikal hipereksitabilite ve gelişmekte olan beyinde daha az inhibitör etkinin varlığı ile açıklanmıştır.

Başvuruda nöbet küçük çocuklarda daha sık görülür.[22] Nörolojik defisitler bu hastalarda postiktal bulgu olarak kabul edilebilmektedir. Yaş küçüldükçe bulgular silikleşir, sık görülen irritabilite ve letarji nedeniyle fokal defisitler maskelenir. Baş ağrısı, huzursuzluk ve bilinç değişikliği gibi fokal olmayan nörolojik bulgular çocukta özellikle bebeklerde daha sık görülür. Bebeklerde konuşma bozuklukları anlaşılacak için ve küçük çocuklar şikayetlerini ifade edemedikleri için tanı zorlaşmaktadır.

İnme ile ilişkili defisitler genellikle aniden başlar ve başlangıçta en şiddetli halindedir. Bu, migren veya demiyelinizan hastalık gibi inmeyi taklit eden durumlardan ayırıcı bir özellik olmakla birlikte semptomlar bazen dalgalı seyir gösterebilir; bu şekilde dalgalı klinik seyir arteriopatiye bağlı inmelerde daha çok görülür. Bir çalışmada başvurudan önceki hafta içerisinde genel durumun iyi olması, yüz ve kolda güçsüzlükle uyumlu muayene bulguları ve yürüyememe, erişkindeki çalışmalarla uyumlu olarak çocukta da inme tanısını koymaya daha yardımcı olarak bulunmuştur.[23] Çocuklarda inme benzeri atakların ayırıcı tanısı, klinik ve radyolojik ayırıcı özellikler Tablo 2.1'de verilmiştir.

TIA, çocukta iyi çalışılmamış olmakla birlikte bazı çocuklarda Aİİ öncesi görüldüğü düşünülmektedir. TIA, önceleri sadece 24 saatten kısa süreli defisitinin olması olarak tanımlanırken; 24 saatten kısa süreli bazı iskemilerin de MRG'de akut

enfarkta yol açabildiği bilindiğinden, bu tanıma görüntülemelerin normal olması şartı eklenmiştir. TIA güncel tanımı “fokal beyin veya retina iskemisi sonucu ortaya çıkan, tipik olarak bir saatten kısa süren semptomların olduğu, görüntüleme yöntemleri (MRG) ile akut enfarktın gösterilemediği kısa süreli nörolojik disfonksiyon” şeklindedir.[24] Erişkinde TIA nedene bağlı olarak 2 gün içinde %1-10 oranında, 3 ay içinde %15 oranında inme ile sonuçlanabilmektedir.[24, 25] Bazı çalışmalarda çocuklarda TIA sonrası Aİİ riskinin daha az olduğu düşünülmekle birlikte bu konuda veri azdır.[26] Yakın zamanda pediatrik Aİİ hastalarından oluşan retrospektif bir kohortta ortalama 4,5 yıllık takip süresinde hastaların %13’ünün TIA sonrası inme geçirdiği bulunmuştur.[27] TIA geçiren erişkinlerin %27-40’ında semptomları sırasında MRG’de difüzyon anormallikleri olduğu görülmüştür.[28, 29] TIA sırasında difüzyon anormallikleri olan erişkinlerin ise izleyen 7 gün içerisinde inme geçirme risklerinin artmış olduğu belirtilmiştir. Aİİ ve TIA’nın aynı beyin iskemisi spektrumunun farklı noktalarında olduğu unutulmamalıdır. TIA tanısının konulması ve doğru bir şekilde tedavi edilmesi daha sonra gerçekleşebilecek bir inmeyi önleyebileceğinden önemlidir.

Çocuklarda inme tanısı sıklıkla gecikmektedir. Pek çok çalışma Aİİ’de semptom başlangıcı ile tanı konulması arasındaki sürenin uzun olduğunu göstermiştir ve bu süre çoğunlukla 24 saati geçmektedir.[30, 31] Bu süre erişkinde tromboliz ve embolektomi gibi faydası kanıtlanmış hiperakut tedaviler için önerilen 4,5-6 saatlik zaman penceresini aşmaktadır. Etkilenmiş çocuk hastaneye daha kısa sürelerde getirilmekte, gecikmenin büyük kısmı ise hastanede yaşanmaktadır.[30] Bu durum birinci basamak hekimlerin pediatrik inme farkındalığının az olması, çocukta başlangıç semptom ve bulgularının erişkin inmesinden farklı olabilmesi, çocukta inmeyi taklit eden hastalıkların ayırıcı tanısının geniş ve karmaşık olması ile ilgilidir. Bir çalışmada semptomların ani başlamaması, bilinç değişikliğinin eşlik etmesi, inme semptomlarının daha hafif olması veya posterior dolaşımın tutulması gibi durumların tanı gecikmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.[30] Ayrıca ilk görüntüleme olarak seçilmiş olan beyin BT görüntülemesinin normal olması da ortanca tanıya ulaşma süresini 44 saate kadar uzatmıştır. [31] Doğru ve erken tanı konulması, nöron koruyucu önlemlerin hemen alınmasını, seçilmiş vakalarda hiperakut tedavilerin verilebilmesini, erken rekürrenslerin önlenmesini sağlar. Erişkin inme merkezlerinde kapsamlı inme protokolleri oluşturulması inme tedavisini kolaylaştırmakta, maliyetleri azaltmakta ve

hasta sonuçlarını iyileştirmektedir. Günümüzde çocuk merkezlerinin de akut inme protokolleri oluşturması ve inme hastalarının bu merkezlere yönlendirilmesi önerilmektedir.[32] TIPS (Thrombolysis in Pediatric Stroke-Pediatric İnmede Tromboliz) çalışması, inme tanısını koymada hazırlıklı pediatrik inme merkezlerinin oluşturulmasının önünü açmıştır.[12] Hasta sayısı azlığı nedeniyle çalışma erken sonlandırılrsa da bu merkezler akut inme protokolleri ile çalışmaya devam etmişlerdir. Bir merkezde protokol oluşturulduktan sonra acil başvurudan MRG çekilmesine kadar geçen sürenin 17 saatten 4 saate kadar düştüğü gösterilmiştir.[33]

Tablo 2.1. Çocuklarda inme benzeri atakların ayırıcı tanısı[34, 35]*

Hastalık	İnmeden Klinik Ayrımı	İnmeden Radyolojik Ayrımı
Migren	5dk-1 saat süren aura (tamamen düzelir) İnmeye göre yavaş ilerleyen nörolojik defisit ve tam düzelme Duyu kaybı veya güçsüzlük dakikalar içerisinde yayılır. Baş ağrısı (Akut enfarkta da baş ağrısı olabilir.) Bazı nadir migren alt tiplerinde baş ağrısı olmayabilir : ailesel hemiplejik migren, baziler migren, baş ağrısı olmadan migren aurası. Kişide veya ailede migren öyküsü	Tipik olarak normal Nadiren migrenöz enfarkt
Nöbet	Pozitif semptomlar negatif semptomlardan daha çok görülür. Ancak fokal nöbetler nadiren akut başlangıçlı fokal nörolojik defisit oluşturan “negatif” semptomlarla gelebilir. Todd paralizi nöbet sonrasında olur ve tipik olarak 1 saat içerisinde düzelmesi beklenir. Bilinç düzeyi değişikliği olabilir.	Normal veya nöbet kaynağını gösterir (örn., malformasyon, eski hasar vb.)
Enfeksiyon	Ateş Ensefalopati Semptomların başlangıcı daha yavaş ve daha az fokal Meningismus	Normal veya tipik olarak bilateral ve diffüz olan ensefalit/serebrit bulguları. Bakteriyel menenjitte Aİİ ve SVT görülebilir.
Demyelinizasyon	Semptom başlangıcı ve ilerleme daha yavaş (saatler/günler) Multifokal defisitler veya ensefalopatinin eşlik etmesi (ADEM) Optik nörit veya transvers miyelitin eşlik etmesi (MS)	Multifokal lezyonlar, karakteristik görünüm (örn., ADEM’de yama tarzı, MS’te ovoid), tipik yerleşim (örn., MS’te perikallosal bölgede), kısıtlanmış difüzyon göstermesi düşük olasılık
Hipoglisemi	Bilateral, simetrik Kan şekerinde akut düşüşler fokal nörolojik defisit yaratabilir.	Bilateral, simetrik Posteriorda baskın sınırlı difüzyon görülebilir

	Sağlıklı çocukta nadir ancak insülin bağımlı DM, adrenal yetmezlik, steroid kesilmesi ve ketojenik diyet durumlarında düşünülmelidir. Ek nöroglukopenik semptomlar	
Global hipoksik-iskemik ensefalopati nedeniyle oluşan sınır zonu enfarktı	Risk faktörü olması (örn., hipertansiyon, sepsis, kalp hastalığı) Bilateral defisit Asimetrik/tek taraflı olabilir. (Bu durumda vazookluzif Aİİ'den ayırmak gerekir.)	Ana arterler arasındaki sınır zonlarında bilateral, simetrik kısıtlanmış difüzyon
Hipertansif ensefalopati (Posterior Reversible Lökoensefalopati)	Gösterilmiş hipertansiyon, bilateral görsel semptomlar, ensefalopati	Posteriorda hakim, bilateral, gri ve beyaz cevheri tutan yama tarzında lezyonlar, genellikle difüzyon kısıtlılığı yok
Doğuştan metabolik hastalıklar	MELAS ve diğer mitokondrial hastalıklar Daha önceden var olan gelişim geriliği/regresyon, multisistem hastalık, anormal biyokimyasal profil Bu metabolik enfarktlerden ayrı olarak Fabry hastalığı ve homosistinüride gerçek iskemik inme riski vardır.	Kısıtlanmış difüzyonu olan lezyonlar olabilir ancak bunlar bilateral, simetrik ve arter sulama sahasına uymaz. MRS değişiklikleri (örn., yüksek laktat)
Vestibulopati	Semptomlar vertigo ve denge sızlıkla sınırlı (örn., güçsüzlük yok) Yavaş başlangıç Pozisyonel Nistagmus Beyin sapı muayenesi normalken vestibüler muayene anormal	Normal
Akut serebellar ataksi	Ani başlangıçlı bilateral simetrik ataksi Postviral	Normal veya yaygın olarak ödemli serebellum
Kanalopati	Tek lezyona yönlendirmeyen semptom kümeleri Taraf değiştirir. Aile öyküsü	Normal
Alternan hemipleji	Bebeklik döneminde başlangıç İki taraf arasında yer değiştiren akut intermittan hemipleji atakları Dakika veya haftalar sürebilir, kendiliğinden düzelir. Hemiparetik ekstremitede koreatetoz ve distonik hareketler gözlenebilir. Bulgular uykuyla kendiliğinden düzelir ancak uyanınca tekrarlar. MRA ile Moyamoya dışlanmalıdır. ATP1A3 geni mutasyonları	Normal

*(34 ve 35 numaralı kaynaklardan alınarak yeniden düzenlenmiştir.)

2.2.4. Risk Faktörleri

Çocukta Aİİ nedenleri, çoğunluğu atrial fibrilasyon ve ateroskleroz bağlı olan erişkin inmelerinden çok daha farklı ve geniş bir gruba oluşturur. Çocukta Aİİ'ye neden olan faktörlerin kanıt derecesi günümüzde çok değişken olduğundan ve bir çocukta Aİİ nedeni olarak çoğu zaman birden fazla risk faktörü olduğundan Aİİ "nedenleri" yerine "risk faktörleri" terimi kullanılmaktadır. Günümüzde çok sayıda toplum bazlı ve vaka-kontrol çalışmasında çocukluk çağı Aİİ ile vaskülopatiler, enfeksiyon, travma, kardiyak ve hematolojik hastalıklar arasında belirgin ilişki bulunmuştur.[20, 36, 37] Çocukta Aİİ'ye yol açan mekanizmanın belirlenmesi, rekürrens olasılığını tahmin etme ve en uygun tedaviyi verme açısından çok önemlidir.

Öykü ve muayenedeki bazı bulgular inme etiyojisi hakkında fikir verici olabilir. Enfeksiyon, aşılama öyküsü, özellikle son bir yılda suçiçeği geçirme öyküsü sorgulanmalıdır. Baş-boyun travması veya önceki haftalarda geçirilmiş herhangi ameliyatta baş pozisyonu verilmiş olması diseksiyonu düşündürülebilir. Taraf değiştiren semptomlar proksimal embolik bir kaynağı ya da Moyamoya gibi bilateral arteriopatileri düşündürülebilir. Ailede ve çocukta migren öyküsü önemli olabilir. Baş-boyun radyoterapisi, oral kontraseptifler, kemoterapiler, semptomimetik ajanlar, uyuşturucu madde kullanımı sorgulanmalıdır. Aile öyküsü erken yaşta geçirilen SVH, miyokard enfarktüsü ve genetik hastalıklar açısından sorgulanmalıdır. Fizik muayenede kan basıncı, periferik nabızlar, baş ve boyunun üfürüm açısından muayenesini içeren kardiyovasküler muayene önemlidir. Göz dibi muayenesi kafa içi basınç artışını gösterebilir. Cilt lezyonları nörofibromatozis, Fabry hastalığı veya PHACES (posterior fossa anomalileri, hemanjiom, arterial serebroservikal anomaliler, kalp, göz anomalileri, sternum defekti ve/veya supraumbilikal rafe) sendromu, tüberoskleroz, inkontinentia pigmenti, psödoksantoma elastikum gibi nörokütanöz bulgulara sahip genetik vaskülopatileri düşündürülebilir.

Çocukluk çağı Aİİ için ayrıntılı etiyojistik faktörler Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Çocukluk Çağı Arterial İskemik İnmelerinde Risk Faktörleri [3, 34, 35]**

Kategori	Örnekler
Arteriopati	<p>Enflamatuvar/para-enfeksiyöz Çocukluk çağı primer MSS anjiiti (cPACNS) Transient serebral arteriopati Fokal serebral arteriopati Post-varisella (PVA) ve diğer virus anjiopatileri</p> <p>Enfeksiyöz Bakteriyel menenjit Tüberküloz İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV) Mikoplazma, toksoplazmozis, Rocky Mountain benekli ateşi, Lyme hastalığı, kriptokokkozis, klamidy, Japon ensefaliti, koksaki B4 ve A9, Influenza A, enterovirus, parvovirus B19</p> <p>Diseksiyon Spontan/Travmatik İnternal karotid arter/vertebral arter/intrakranial arterler</p> <p>Moyamoya hastalığı (idiopatik) Moyamoya sendromu NF-1, Down sendromu, Noonan sendromu, tüberoskleroz,</p> <p>Sistemik vaskülitler/Sekonder MSS vaskülitleri SLE, PAN, IBH, HSP, Behçet, Kawasaki ADA2 eksikliği Takayasu arteriti</p> <p>Postradyasyon vaskülopati 'Reversible' segmental serebral vazokonstriksiyon (örn., Call-Fleming sendromu) Migren (migrenöz enfarkt?) Bağ dokusu hastalıkları (Marfan, Ehlers-Danlos) Genetik vaskülopatiler (PHACES, progeria, Alagille sendromu, Majewski osteodisplastik primordial cücelik (MOPD II), COL4A1 mutasyonu, ACTA2 mutasyonu, CADASIL (<i>Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy</i>), CARASIL, Schimke immüno-osseöz displazi, fibromusküler displaziler, psödoksantoma elastikum)</p>
Kardiyak	<p>Kompleks konjenital kalp hastalıkları (siyanotik »asiyanotik) Kalp kateterizasyonu/işlem (örn., balon atrial septostomi) Kalp ameliyatı (örn., Fontan)</p> <p>Ventriküler destek cihazı Aritmi Kalp kapak hastalığı (örn., romatizmal ateş, yapay kapaklar) Endokardit Miyokardit Kardiyomiyopati Ağır ventrikül disfonksiyonu Kalp içinde lezyon (örn., atrial miksoma) Septal defektler* (atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, patent foramen ovale [muhtemel paradoksik emboli])</p>

	<p>Venöz tromboz+sağdan sola şant ECMO Serebral anjiyografi Emboli (hava, yağ, amniyon sıvısı)</p>
Protrombotik	<p>Faktör V Leiden Protrombin gen 20210 MTHFR, hiperhomosisteinemi PAI gen polimorfizmi Lipoprotein (a) yüksekliği Protein C eksikliği Protein S eksikliği Antitrombin III eksikliği Lupus antikoagulanı Antikardiolipin antikorları FA/B12 eksikliği Böbrek/karaciğer hastalıkları (örn., nefrotik sendrom) Gebelik, lohusalık Faktör VII/IX/XI* Disfibrinojenemi* Plazminojen eksikliği*</p>
Hematolojik	<p>Orak hücreli anemi Demir eksikliği anemisi Lösemi Talasemiler* Trombositoz* Polisitemi* Hemolitik üremik sendrom İmmün trombositopenik purpura Trombotik trombositopenik purpura</p>
İlaçlar	<p>Oral kontraseptifler Kemoterapi (L-asparajinaz) Kokain, metamfetamin, ekstazi, ergot alkaloidler, triptanlar, steroid</p>
Metabolik hastalıklar	<p>Kalıtılabilir dislipoproteinemiler (örn., ailesel hipoalfalipoproteinemi, ailesel hiperkolesterolemi, Tip IV, tip III hiperlipoproteinemi, Tangier hastalığı) Vasküler mekanizmayla inmeye sebep olan doğuştan metabolik hastalıklar: Fabry hastalığı (α-galaktozidaz A eksikliği) Homosistinüri (sistatyonin β-sentaz eksikliği veya 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliği) Menkes hastalığı Non-vasküler mekanizmayla inmeye sebep olan doğuştan metabolik hastalıklar: Mitokondrial hastalıklar (örn., MELAS, MERRF, Kearns-Sayre sendromu, subakut nekrotizan ensefalomiyelopati (Leigh hastalığı)) Yağ asidi oksidasyon defektleri Organik asidemiler (örn., metilmalonik asidemi, propionik asidemi, izovalerik asidemi, glutarik asidüri tip II) Üre siklus defektleri</p>

	Sülfit oksidaz eksikliği Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği
Diğer	Dehidratasyon Sepsis Diyabetik ketoasidoz Metabolik sendrom: hipertansiyon, diyabet, insulin direnci, dislipidemi, ateroskleroz Sigara
*Kesin değil. **3, 34 ve 35 numaralı kaynaklardan faydalanarak düzenlenmiştir.	

Pediyatrik Aİİ’de sınıflandırma, etiyolojiye göre prognozu ve rekürrens riskini öngörmeye, etiyolojiye özgü tedaviler geliştirmede ve bunlarla ilgili yürütülecek çalışmaların standardizasyonu için son derece önemlidir. Ancak standardizasyon için bu sınıflandırma tüm dünyada kabul görmeli ve tek tip olmalıdır. Erişkinde TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*), CISS (*Chinese Ischemic Stroke Subclassification*) kriterleri gibi, geçerliliği test edilmiş bazı sınıflandırmalar kullanılarak Aİİ konulu klinik çalışmalar arasında standardizasyon sağlanmış, böylelikle çok merkezli çalışmalar daha verimli bir şekilde yürütülmüştür.[38] Ancak pediyatrik Aİİ hastalarında inme patofizyolojisinde –özellikle arteriopati ile ilgili aydınlatılamamış noktalar olması ve çocukta sıklıkla birden fazla risk faktörünün bir arada olması genel geçer bir sınıflandırma yapmayı zorlaştırmakta; yapılacak her türlü sınıflamada kesişen grupların olmasının önüne geçilememektedir. Daha önce bu amaçla yapılmış sınıflandırmalar sık kullanılmamış ve bu sebeple IPSS 2012’de bir konsensusla CASCADE (*Childhood AIS Standardized Classification and Diagnostic Evaluation*) kriterlerini yayınlamıştır.[39] Bu sınıflama ile perinatal inme dışındaki Aİİ’lerin sınıflandırılması amaçlanmıştır. CASCADE primer ve sekonder kriterler olarak 2’ye ayrılır. Primer kriterlerde inme, patolojiyi yaratan anatomik bölgeye göre ayrılır; bu kalpten, boyun damarları ve serebral damarlara kadar herhangi bir yerde olabilir (Tablo 2.3). Hastalığa neden olan anatomik bölgeye klinik öykü, EKO, vasküler görüntülemeler (MRA, BTA ve/veya konvansiyonel anjiyografi) ve MRG veya BT’de enfarktın anatomik yeri değerlendirildikten sonra karar verilir. Eğer birden fazla bölgenin inmeye neden olmuş olabileceği düşünülüyorsa inme “multifaktöriyel” olarak sınıflandırılır. Kardiyak ve vasküler incelemeleri normal olan hastalar ile atipik anatomik etiyolojisi olanlar ise “diğer” kategorisinde sınıflandırılır. Akut dönemde

sınıflama, hasta öyküsü ve ilk 1 ayda yapılmış görüntülemeler ile yapılırken; kronik sınıflama 1 aydan sonra elde edilen bulguların birleştirilmesi ile yapılır. Kronik dönemde arteriopatının progresif, stabil, geri dönüşlü olması açısından değerlendirme yapılır. Sekonder kriterlerde ise genetik arteriopatiler, enfeksiyonlar, inflamatuvar nedenler ve hematolojik/protrombotik faktörler gibi ek bilgiler verilir. CASCADE kriterleri şu ana kadar üzerinde konsensusa varılmış tek pediatrik Aİİ sınıflamasıdır, ancak bu sınıflamanın değerlendiriciler arası güvenilirliği orta olarak belirlenmiş; özellikle arteriopati alt gruplarını belirlemede yeni düzenlemelere ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.[40]

Tablo 2.3. CASCADE Kriterleri [39, 40]

Primer Alt Gruplar Temel 7 Alt Grup (Sadece biri seçilir.)	Genişletilmiş 19 Alt Grup (Sadece biri seçilir.)
Küçük damar arteriopatisi	<ul style="list-style-type: none"> • Kesin • Radyolojik kanıt var. • Biyopsi kanıtı var. • Olası
Unilateral FSA	<ul style="list-style-type: none"> • Anterior dolaşım, kollateral var. • Anterior dolaşım, kollateral yok. • Posterior dolaşım • Diğer
Bilateral serebral arteriopati	<ul style="list-style-type: none"> • Kollateral var. • Kollateral yok. • Diğer
Aortik/servikal arteriopati	<ul style="list-style-type: none"> • Diseksiyon • Takayasu arteriti • Diğer
Kardiyoembolik	<ul style="list-style-type: none"> • Kesin • Olası
Diğer	<ul style="list-style-type: none"> • Bilinmeyen sebeple • Diğer
Multifaktöriyel	<ul style="list-style-type: none"> • Multifaktöriyel
Sekonder Alt Gruplar (Birden fazla seçilebilir.)	
Genetik: vaskülopati	PHACES sendromu, Williams sendromu, trizomi 21, nörofibromatozis, Alagille sendromu, OHA
Enfeksiyöz	Post-varisella arteriopatisi, menenjit, HIV vaskülopatisi
Hematolojik/ protrombotik	Hemoglobinopatiler, antifosfolipid antikor sendromu, protein C ve S eksiklikleri, antitrombin III eksikliği,

	homosistein yüksekliği, faktör V Leiden veya protrombin mutasyonları, protein kaybettiren durumlar (enteropati, nefropati), anemi
İnflamatuvar	İdiyopatik (primer MSS vaskülit), otoimmün hastalıklar (örn., SLE)
Genetik: metabolik	Mitokondrial sitopati
İlaç/toksin maruziyeti	İntravenöz immünglobulin, L-asparajinaz, post-radyasyon
Vazospazm	Geri dönüşlü vazospastik sendromlar

Aşağıda başlıca risk faktörleri olan arteriopatiler, enfeksiyonlar, kardiyak nedenler ve protrombotik/hematolojik hastalıklar 4 ana grupta ayrıntılı incelenmiş, diğer risk faktörlerinden de bahsedilmiştir.

Enfeksiyon

Bakteriyel menenjit, sepsis, endokardit gibi majör enfeksiyonlar Aİİ ile ilişkilidir. Aİİ’li çocuklarda ateş ve yakın zamanda enfeksiyon geçirme öyküsü sıktır. Son bir ayda üst solunum yolu enfeksiyonu, otitis media, gastroenterit gibi minör enfeksiyon geçirmiş olmanın Aİİ riskini 4 kat artırdığı gösterilmiştir.[41] Yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonların Aİİ ile ilişkisi gösterilmiş olsa da bu enfeksiyonların çoğu bilinen vasküler bir tropizmi olmayan yaygın çocukluk çağı üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır ve diğer bilinen risk faktörlerine bağlı gelişen Aİİ’lerde de benzer sıklıkta olduğu görülmektedir. Bu durum genel inflamatuvar veya paraenfeksiyöz bir süreci düşündürür.[42]

Yakın zamanda başlatılmış olan uluslararası, çok merkezli bir vaka-kontrol çalışması olan VIPS’te (*Vascular Effects of Infection in Pediatric Stroke*) tespit edilebilen ajanlardan -özellikle doğrudan damarları etkilediği bilinen- herpesvirüs grubunun subklinik prezentasyonlar dahil Aİİ’yi tetikleyebildiği gösterilmiştir.[42, 43] Bu enfeksiyonların enfeksiyon ve inflamasyon ile bir çeşit arteriopati oluşturduğu düşünülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz menenjiti önemli bir Aİİ nedenidir.[44] Aİİ ilişkili diğer enfeksiyon etkenleri Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Arteriopatiler

Kranioservikal arterleri doğrudan etkileyen hastalıklar olan arteriopatiler tüm Aİİ’lerin %18-64’lük bir kısmını oluşturmaktadır.[37, 45-48] Bu geniş aralık görüntüleme yöntemleri, sınıflandırmalar ve toplumlar arası farklılıklardan etkilenmektedir ancak arteriopatiler çocukluk çağı Aİİ’de önemli bir grubu

oluşturmaya devam etmektedir. Çünkü arteriopatiler hem inme rekürrensini öngörmede güçlü bir faktördür, hem de kötü sonuçlarla ilişkilidir[45, 47]; bu da arteriopatileri inmeden ikincil korunma konusunda önemli bir hedef haline getirmektedir. Arteriopati inme alt tipinde kötü sonuçların daha çok olması, rekürrenslerin kümülatif etkisi ile olabileceği gibi; kortikospinal traktın geçtiği internal kapsül ve hareketi düzenleyen bazal ganglionlar gibi hareket fonksiyonları için önemli ve kollateral dolaşımın olmadığı anatomik bölgelerin arteriopatilerde daha çok tutulması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.[49] Arteriopatik mekanizmalar temel olarak ikiye ayrılabilir:

1. Daha önceden sağlıklı, okul çağı çocuklarında enfeksiyon veya travmaya bağlı akut, edinilmiş arter hastalıkları,
2. Daha çok genetik olarak veya kronik sistemik hastalığı olan çocuklarda görülen kronik, kalıtsal arter hastalıkları.

Önemli bazı arteriopatiler şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. Fokal/Transient serebral arteriopati
2. MSS vaskülitleri
3. Diseksiyonlar
4. Moyamoya sendromu
5. Konjenital/genetik arteriopatiler

Arteriopatilerin tanısının koyulması ve sınıflandırılması için vasküler görüntüleme yapılması esastır. Bazı arteriopatilerin ilerleyici bazılarının düzelme eğiliminde olması kontrol vasküler görüntülemeyi de gerektirir ve bu durum spesifik tedavi olanakları nedeniyle önemlidir. Arteriopati tanısı koymanın zorlukları olduğu görülmüştür.[50] Bunun sebeplerinden ilki standart vasküler görüntülemelerin arter duvarı yerine lümeni görüntülemeye yönelik olmasıdır. Bu arter hastalığı ile trombüs ayırımının yapılmasını zorlaştırmaktadır. Arteriopati tanısı için damar duvarı düzensizliği ve stenoz daha az spesifik iken arterial bantlaşma, intimada flap, duvar içi hematoma, ektazi/anevrizma daha spesifiktir. Oklüzyon görülmesinin ise nonspesifik olduğu gözlenmiştir. Arteriopati tanısında klinik bilgi duyarlılığı artırmaktadır. Örneğin görüntüleme yöntemleri ile arterial stenoz görülerek arteriopati düşünülen bir hastada öyküde kardiyak trombüs varlığı, bunun kısmen rekanalize olmuş bir trombüs olduğunu düşündürebilir. Ancak burada kalp hastalığının arteriopati ile tesadüfen birlikte olabileceği akılda tutulmalıdır. Örneğin Down sendromu hem konjenital kalp

hastalıkları hem moyamoya sendromu, hem de servikal instabiliteye bağı arterial diseksiyon ile ilişkili olabilir.[51, 52] Takipte vasküler görüntülemenin tekrarlanması da arteriopatı tanısı koymayı kolaylaştırmaktadır. Stenozun hızla düzelmesi trombüs düşündürürken devam eden veya ilerleyen stenoz arteriopatı düşündürür. Arteriopatı tanısının doğru konulması için damar duvarına yönelik görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.[53]

1. *Transient Serebral Arteriopatı/Fokal Serebral Arteriopatı*

Transient serebral arteriopatı (TSA), seri anjiografilerde dalgalanmalar gösteren, tipik olarak intrakranial anterior dolaşımında büyük damarların duvarında görülen fokal stenoz veya segmental darlıktır. TSA genellikle tek taraflıdır, distal ICA, proksimal MCA ve bazen de Willis Çemberini tutar. Tipik olarak lentikülostriat damarların neden olduğu bazal ganglion enfarktı vardır ve etkilenen arterlerde darlık, bantlaşma, stenoz görülür. İzleyen 3-6 ayda arteriopatı geçici bir kötüleşme gösterir, ardından vasküler düzensizlikte bir düzelme veya tam rezolüsyon görülür.[54] Moyamoyadan süre, tek taraflı oluşu, uzun dönemde ilerleyici olmaması ile ayrılır. Hastalığın “*transient*” oluşu çocukluk çağı intrakranial arteriopatilerinin uzun dönemde takibinin önemi vurgulamaktadır. Çünkü bazen diseksiyonlar da TSA gibi prezente olabilir veya TSA’ların küçük bir kısmı ilerleyici daralma ve kollateral oluşumu ile moyamoya geliştirebilir. Bazal ganglion enfarktı ve tek taraflı intrakranial arteriopatisi olan 79 çocuk prospektif olarak tekrarlayan görüntülemeler ile ele alınmış ve 6-12 aylık takipte %94’ünün tipik TSA şeklinde ilerlediği görülmüştür.[55] Bu sonuçlar, TSA her ne kadar izlemde koyulan bir tanı olsa da çocukluk çağı inmelerinde ilk prezentasyonda da büyük oranda düşünölebileceğini gösterir.

Fokal serebral arteriopatı (FSA), TSA ve diğer bazı arteriopatı tiplerini kapsayan veya ortak bulguları olabilen, yakın zamanda IPSS tarafından oluşturulmuş bir terimdir.[39] TSA/FSA’nın patofiyolojisi pediatrik Aİİ alanındaki güncel araştırma konularındandır. TSA/FSA’nın enfeksiyonlarla ilişkisi gösterilmiştir ancak aktif viral enfeksiyonla mı tetiklendiği, postviral bir enflamasyon mu olduğu veya idiyopatik bir enflamasyon mu olduğu bilinmemektedir. FSA/TSA’nın bilinen bir sebebi post-varisella anjiopatisidir. Post-varisella arteriopatisi, geçirildiği bilinen bir varisella enfeksiyonunun neden olduğu TSA olarak düşünölebilir. Son bir yıl içerisinde geçirilen varisella enfeksiyonu ile TSA arasındaki ilişki gösterilmiştir.[56] Mekanizma olarak virüsün trigeminal ganglionda reaktive olarak en yakındaki serebral arterlere

yayıldığı düşünülmektedir. Varisella enfeksiyonlarının aşı uygulamasının başlamasıyla azalması beklenmektedir ve varisella aşısı ile pediatrik inme arasında henüz bir ilişki gösterilmemiştir.

2. Merkezi Sinir Sistemi Vaskülitleri

MSS vaskülitleri primer veya sistemik romatolojik bir hastalık veya enfeksiyona sekonder olan inflamatuvar bir arteriopatidir. Bu grup hastalıkların tanısının konulması zordur ancak erken tanı ve tedavi, progresyonu önlemek için kritik önemdedir.

Çocukluk çağı primer MSS anjiiti (cPACNS), nonenfeksiyöz arterial inflamasyon olarak tanımlanmıştır; inflamasyon MSS arterleri ile sınırlıdır. Erişkinde tanısal kriterler konulmuştur ancak çocukta tanı kriteri yoktur. Ayrıca çocukta bu tanı, tek taraflı olduğunda klinik ve radyolojik bulgularıyla FSA çatısı altında diğer tanılarla benzeşebilmektedir. Olgularda patoloji çalışılması çoğunlukla mümkün olmadığı için bu tür arteriopatilerin, damarın direkt enfeksiyonu nedeniyle, paraenfeksiyöz bir süreç sonucu veya otoimmün bir hastalık sonucu olup olmadığı bilinmemektedir. Arteriopatinin serebral kateter anjiografide gösterilebildiği orta-büyük damar hastalığı ve gösterilemediği küçük damar hastalığı olarak ikiye ayrılır.

Distal, küçük serebral arterleri tutan formu (anjiografi negatif) baş ağrısı, nöbetler, bilişsel gerileme veya davranış ve kişilik değişiklikleri gibi sinsi semptomlarla gelir. MRG'de lezyonlar multifokaldır, konvansiyonel anjiografi yapılmalıdır ancak negatif gelebilir. Kesin tanı biyopsi ile konur.

Orta-büyük damar cPACNS'de kateter anjiografide MCA, ACA ve distal ICA'da düzensizlikler (*beading*) görülür. Beyin MRG ve MRA'da bu sahalarda parankimal lezyonlar hatta damar duvarına özel görüntülemelerde damar duvarında kalınlaşma görülebilir. Orta-büyük damar cPACNS tipik olarak hemiparezi, duyuşal defisitler veya afazi ile başvurabilir. Tedavide immunsupresyon gereklidir, refrakter vakalarda plazmaferez gerekebilir. Antikoagülasyon veya antitrombosit tedavi arterden artere emboli riskini azaltabilir.

Sekonder MSS vaskülitleri altta yatan sistemik inflamatuvar hastalık, enfeksiyonlar veya malignansi ile ilişkili olabilir. Her boyutta damarı tutabilir. MRA veya BTA küçük damar vaskülitlerini tanıyamaz ancak orta ve büyük damar vaskülitlerinde damar düzensizlikleri ve darlıkları tespit edebilir. Kateter anjiografi lümenin görüntülenmesinde daha duyarlıdır ancak duvarı görüntüleyemez. Bazen

MRA'da kalınlaşmış damar duvarı gadolinyum ile görüntülenebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein yükselebilir, ancak güvenilir değildir. Serebral arterleri tutabilen sistemik vaskülitler ve bağ dokusu hastalıkları arasında Kawasaki hastalığı, Henoch-Schohnlein purpurası, poliarteritis nodoza, Wegener granulomatozu, sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalığı, mikso bağ doku hastalığı, Sjogren sendromu ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları sayılabilir.[57-59]

Yakın zamanda tanımlanmış, sistemik vaskülitte yol açan, aynı zamanda inmenin monogenik nedenlerinden biri olan bir diğer hastalık ADA2 (Adenozin deaminaz-2) eksikliğidir. ADA2 hematopoietik ve endotelial hücrelerin büyümesi ve farklılaşması ve damar bütünlüğü için önemli bir büyüme faktörüdür. CECR1 geninde fonksiyon kaybı mutasyonu hastalığa neden olmaktadır.[60] Erken yaşlarda açıklanamayan laküner enfarktı olan hastalarda sistemik inflamasyon bulguları, göz tutulumu, hepatosplenomegali, livedoid cilt bulguları ve resesif geçişli hastalıklar açısından şüpheli aile öyküsü gibi ek bulgular varsa ADA2 eksikliği düşünülmelidir.[61, 62] PAN tanı kriterlerini karşılaması nedeniyle daha önce PAN tanısı almış bir kısım hastanın da aslında ADA2 eksikliği olabileceği düşünülmektedir. Anti-TNF ilaçlardan fayda görmesi beklenmekle birlikte nadir tanı konulduğu için henüz uzun dönem sonuçları hakkında çalışmalar yoktur.

MSS vaskülitlerinde antikoagülasyon ve antitrombosit tedavilerin optimal kullanımı konusunda kesin bilgiler yoktur. Ancak sekonder MSS vaskülitlerinde çoğunlukla antitrombosit tedavi başlanmaktadır. Büyük damar tutulumu veya trombüsün görülmesi durumunda antikoagülasyon düşünülebilir.

3. Diseksiyonlar

Diseksiyonlar lümen içi trombüse, arter duvarında hematoma veya arterden artere tromboemboliye neden olur. Pediatrik Aİİ'lerin %7,5 ila %20'sini oluşturur.[63] Ekstrakranial arterial diseksiyonlar daha çok anterior dolaşımda görülür. Anterior dolaşımda intrakranial, posterior dolaşımda ekstrakranial diseksiyonlar daha sık görülür. Servikal ICA'da proksimalde, vertebral arterde ise C1-C2 seviyesinde daha sık görülür. Baş ve boyun ağrısı, ipsilateral Horner sendromu ve servikal bölgede üfürüm ile gelebilirler.

Çocukta çoğu vakada spontan olmakla birlikte travma sonucu da olabilir. Enfeksiyon veya bağ dokusu hastalıkları zemininde daha çok görülürler. Bu bağ dokusu hastalıklarından bazıları Marfan, Ehlers Danlos, and Loeys-Dietz

sendromlarıdır; kesin ilişki gösterilmemiş olmakla birlikte çoklu diseksiyonu olan vakalarda düşünülmalıdır.

Çocukta randomize kontrollü çalışma olmadığından tedavi tartışmalıdır. Erişkinde antikoagülasyon ile antitrombosit tedavi arasında fark bulunmamıştır. Ancak pediatri de en son kılavuzlar ekstrakranial diseksiyonlarda antikoagülasyon önermektedir. Subaraknoid kanama riski nedeniyle intrakranial diseksiyonlar antikoagülasyona göreceli bir kontraendikasyon oluşturur.

4. Moyamoya

Moyamoya distal ICA ve Willis Çemberi dallarını tutan, genellikle bilateral olan, ilerleyici, steno-okluzif bir hastalıktır. FSA ilerleyici bir hal aldığında genellikle bazal kollateral damarlanma görülmeye başlar var bu durumda moyamoya arteriopatiden bahsedilir. Bu bazal kollateraller konvansiyonel anjiyografide “havada dağılan duman” (Japonca’da moyamoya) görünümü oluşturur. FSA ve evre 6 moyamoyada ise bu kollateral görünümü yoktur.

Moyamoya tanımı ICA, MCA ve ACA gibi daha çok anterior dolaşımı içerse de vakaların bir kısmında posterior serebral arterlerde de stenoz görülür.

Hastalığın idiyopatik formuna **moyamoya hastalığı** denir. Sporadik veya ailesel olabilir. İdiopatik formdaki hastaların %15’inde aile öyküsü olduğu görülmüştür. Ailesel moyamoya hastalığının otozomal dominant inkomplet penetransa sahip olduğu, özellikle Asyalılarda 17q25.3 bölgesinde RNF213 (ring finger 213) gen mutasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Hastalığın orak hücreli anemi (OHA), Down sendromu, nörofibromatozis tip 1 (NF1), postradyasyon vaskülopatisi, konjenital arteriopatiler gibi sistemik durumlarla ilişkili olan formuna ise **moyamoya sendromu** denir.

Moyamoya enfarktında diğer enfarktlardan farklı olarak enfarktın ortaya çıkış mekanizması hipoperfüzyona bağlıdır. Hipoperfüzyon daha çok sınır zonu sulama alanlarını etkiler. Kronik olarak perfüzyonu az olan bu alanların serebral otoregülasyon gibi faktörlerden etkilenmesiyle enfarktın tetiklendiği düşünülmektedir. Hiperventilasyon (serebral vazokonstriksiyon) veya nefes tutma (serebral vazodilatasyon ile çalma fenomeni) gibi karbondioksit düzey değişiklikleri sonucu inme veya TIA semptomları ortaya çıkabilir.

Hastalığın insidansı 5 yaş ve 40 yaş civarı pik yaparak bimodal bir dağılım gösterir. Moyamoya yavaş ilerleyici bir hastalıktır. Hastalarda başlangıçta TIA ve

migrenöz baş ağrıları sık olsa da çocuklarda tanının konulması için genellikle bir inme atağının olması gerekir. Çocuklarda daha çok iskemik, erişkinde ise hemorajik enfarkt daha çok görülür.

Moyamoya tedavisinde aspirin (ASA) ile antitrombosit tedavinin güvenli olduğu düşünülmektedir. Asetozolamid gibi karbonik anhidraz inhibitörü ajanlar, asit-baz dengesini vazodilatasyon yönüne çevirmek üzere kullanılır ancak çalma fenomenine de neden olabilirler. Hipertansiyon hastalıkta sık görülen bir bulgudur ancak serebral perfüzyonun korunması açısından antihipertansif kullanımından kaçınılması veya çok dikkatli kullanılması gerekir. Cerrahi revaskülarizasyon, semptomatik ve seçilmiş hastalarda sonuçları iyi olan bir yöntemdir.[64]

5. Konjenital/genetik arteriopatiler

Çocuklarda giderek artan sayıda konjenital veya genetik nedenli inmeye neden olan arteriopati saptanmaktadır.[65, 66] Bir çalışmada pek çok gen defektinde fonksiyonu bozulan hücre grubu belirlenmiş ve henüz iyi bilinmeyen çocukluk çağı arteriopatileri ve TSA çalışmaları için amaca yönelik genetik yaklaşım önerilerinde bulunulmuştur (Tablo 2.4).[67] Edinilmiş ve kalıtsal arteriopatilerin ayrımının yapılması, akut dönemde tedavi, kronik dönemde ise korunma, sistemik komplikasyonları erken tespit etme ve genetik danışma açısından önemlidir. PHACES, progeria, Alagille sendromu, MOPDII, COL4A1 mutasyonu, ACTA2 mutasyonu, CADASIL, CARASIL, Schimke immüno-osseöz displazi, fibromusküler displaziler, psödoksantoma elastikum bu hastalıklardan bazılarıdır.

Tablo 2.4. Genetik Arteriopatilerde Genetik Defektin Türüne Göre Etkilenen Arter Kısımı ve Hasar Mekanizmaları [67]

Etkilenen Arter Kısımı / Hasar Mekanizmaları	Genetik Defekt
Endotel hasarına anormal cevap	SAMHD1, GLUT10, ATP7A, NF1
Anormal metabolitlerin birikimi	GLA (Fabry hastalığı), homosistinüri
Anormal vasküler homeostaz	NOTCH sinyal yolağı: NOTCH3, JAG1 TGFβ yolağı: HTRA1, SLC2A10
Vasküler bazal membran	COL4A1
İnternal elastik lamina	ELN, ABCC6-elastin fiberlerin kalsifikasyonu

Vasküler düz kas hücreleri	ACTA2, Pericentrin; NF1
-----------------------------------	-------------------------

Kardiyak

Kalp hastalığı olan çocuklar pediatrik inmelerin önemli bir kısmını oluşturur. Aİİ'li çocukların %2 ila 31'inde kardiyak risk faktörü bulunmuştur.[15, 44, 68] Konjenital kalp hastalığı (KKH), kalp hastalıkları arasında en çok bahsedilen risk faktörüdür. Anormal anatomi, paradoksal emboli, inflamasyona bağlı protrombotik durum, demir eksikliği anemisi, bozulmuş kardiyak fonksiyona yol açarak Aİİ riskini artırabilir. IPSS'de kardiyak hastalığa bağlı inmelerin %59'unu KKH oluşturmaktadır. Ancak aritmi, kardiyomiyopati, endokardit gibi edinilmiş faktörler de önemlidir. Kardiyak nedenli inmesi olan çocukların yaşlarının daha küçük olduğu, bilateral multifokal tutulumun daha çok olduğu ve daha çok hemorajik transformasyon bulunduğu gösterilmiştir.[68]

Kardiyak nedene bağlı inmelerde rekürrens sık görülmektedir.[46, 69] Rekürrens ile ilişkili durumlar; mekanik kapak varlığı, protrombotik durumlar, akut enfeksiyon ve antitrombotik tedavi kullanılmaması olarak gösterilmiştir.

Kalp hastalığı olan pediatrik inme hastalarında göz önünde bulundurulması gereken bir diğer durum, bu hastalar için kaçınılmaz olan düzeltme ameliyatları, kardiyak kateterizasyonlar (tanısal veya tedavi amaçlı) ve kalp fonksiyonlarını destekleyici girişimsel tedavilerdir (ventrikül asist cihazlar ve ECMO); bunlar da inme riskini artırmaktadır.[70, 71]

İzole patent foramen ovalenin (PFO) Aİİ'de rolü konusunda belirsizlikler vardır. Özellikle protrombotik durumun olduğu veya nedeni açıklanamayan Aİİ ve TIA'da, ASD ve PFO genç erişkinlerde tartışmalı bir risk faktörü olarak gösterilmiştir ancak çocuklarda çalışmalar yeterli değildir.[72] PFO kapatılmasının rekürren inmeyi önlemedeki etkinliği konusunda kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Şu ana kadar hepsi erişkinde yapılmış randomize çalışmalar (RESPECT, CLOSURE I, PC), rekürrensi önlemede PFO kapatılması ile medikal tedavi arasında fark bulamamıştır.[73-75] Bu çalışmalar, komplike olmayan PFO'nun kapatılmasını önermemektedir. Çocukta genel görüş, PFO'nun inme veya TIA nedeni olarak gösterilmesi için diğer tüm tanıların dışlanması gerektiğidir. Kriptojenik Aİİ olan çocukta kardiyak değerlendirme EKG ve renkli Doppler EKO yanında, gerekirse septumun daha iyi değerlendirilmesi için transözofageal EKO ve ajite salin enjeksiyonu ile *bubble* çalışması da yapılmalıdır.

Çocukluk çağında çoğu inme ve TIA, arteriopatiler ve protrombotik hastalıklarla ilişkili olduğundan, çocuklarda PFO kapatılması düşünülmeden önce hastalara antitrombotik medikal tedavi başlanmalıdır.[11, 76] Sonuç olarak tek kriptojenik inmesi olan, herhangi anatomik veya klinik risk faktörü olmayan hastalar medikal tedavi ile izlenmelidir. Seçilmiş bazı hastalara, özellikle uygun medikal tedaviyi almaktayken tekrarlayan kriptojenik inmeleri olanlara veya önemli miktarda sağdan sola şantın bulunduğu kriptojenik inme hastalarına, PFO kapatılması ailenin ve hastanın bilgisi dahilinde önerilmelidir.[76]

Enfektif endokardit, Aİİ ve intraserebral kanamaya yatkınlık yaratır. Mikotik anevrizmalardan kanama riski nedeniyle antikoagülasyon göreceli kontraendikedir.

Diğer edinilmiş kardiyak hastalıklar arasında kardiyomyopatiler, kalp kapak hastalıkları (romatizmal ateş, yapay kapaklar), disritmiler, atrial miksuma sayılabilir.

Pediyatrik inme kılavuzları kardiyojenik nedenli arterial iskemik inmelere antikoagülan tedaviyi antitrombosit tedaviye göre öncelikle önermektedir.

Protrombotik ve Hematolojik Hastalıklar

Edinilmiş veya kalıtsal protrombotik risk faktörleri Aİİ hastalarının %20 ila 50'sinde bulunur.[77-79] 22 çalışmadan oluşan bir meta-analizde ilk Aİİ ile protein C ve antitrombin eksikliği, faktör V G1691A (Leiden), faktör II G20210A, MTHFR C677T polimorfizmi, lipoprotein(a) yüksekliği ve antifosfolipid antikor pozitifliği arasında önemli bir ilişki bulunmuştur.[78] Pediyatrik Aİİ'de trombofilik risk faktörlerinin çoğunlukla diğer Aİİ risk faktörleri için kolaylaştırıcı rol oynayarak Aİİ'ye neden olduğu düşünülmektedir. Ancak 148 hastalık bir vaka-kontrol çalışmasında lipoprotein(a) yüksekliği, faktör II G20210A, faktör V Leiden, protein C eksikliği ve MTHFR polimorfizmi bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.[80]

Edinilmiş trombofililerden antifosfolipid antikor (AFA) pozitifliği (lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikorlar ve anti-B2 glikoprotein-1) ile tüm çocukluk çağı arterial iskemik inmeleri arasında önemli ilişki bulunmuştur (OR 6,95; CI 3,67-13,14). AFA sendromu da (gebelik dışı dönemde vasküler trombüs ve en az 12 hafta ara ile iki kez gösterilmiş AFA pozitifliği) çocukluk çağında sadece inme ile kendini gösterebilir. AFA pozitifliği ile rekürrens arasındaki ilişki bilinmemektedir.

Edinilmiş nedenlerden AFA sendromu dışında demir eksikliği anemisi pediyatrik iskemik inmede bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.[81] Direkt demir

eksikliği anemisi ilişkili hiperkoagülasyon, demir eksikliği anemisine bağlı trombositoz ve anemik hipoksi (dokuya göreceli az oksijen taşınması) mekanizma olarak ileri sürülmüştür.

Faktör VIII, D-dimer, von Willebrand faktör ve PAI-1 geçici yükseklikleri de diğer edinilmiş ancak daha az kanıtli protrombotik risk faktörleridir.

Genetik trombofililer pek çok inme tipinde riski artırır. Ayrıca her bir trombofili Aİİ için farklı oranlarda risk faktörü oluştururlar (Tablo 2.5). Örneğin faktör V Leiden heterozigotluğu trombofili riskini daha az artırırken, ağır protein C veya S eksikliği tek başına Aİİ nedeni olabilecek kadar önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca protein C eksikliği Aİİ’de rekürrens riskini artırdığı kanıtlanmış tek kalıtsal trombofilik faktördür. Lipoprotein(a) yüksekliği, erişkindeki ateroskleroz gelişimi için bilinen bir risk faktörüdür. Lipoprotein(a) plazminojen ile yarışarak fibrinolizi inhibe etmektedir. Lipoprotein(a) yüksekliğinin, etiyolojide aterosklerozun daha arka planda olduğu çocukluk çağı Aİİ’de bağımsız bir risk faktörü olduğu ve rekürrens ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[80]

Tablo 2.5. Arterial İskemik İnme ile İlişkili Trombofili Faktörlerinin Odds Oranları[78]

Trombofili faktörü	Odds Oranı (%95 güven aralığı)
Edinilmiş risk faktörleri	
Antifosfolipid/Lupus antikorları	6,95(3,67–13,14)
Genetik risk faktörleri	
Antitrombin eksikliği	3,29 (0,70–15,48)
Protein C eksikliği	11,0 (5,13–23,59)
Protein S eksikliği	1,49 (0,32–6,92)
Lipoprotein(a)	6,53 (4,46–9,55)
Faktör V G1691A	3,70 (2,82–4,85)
Faktör II G20210A	2,60 (1,66–4,08)
MTHFR TT	1,58 (1,20–2,08)
≥2 genetik alel varlığı	18,75 (6,49–54,14)

MTHFR C677T heterozigot mutasyonu olan bireylerde tromboz riskinde artış olmadığı, ancak homozigot mutant olanlarda (TT) homosistein yüksekliği eşlik ettiğinde tromboz riskinin arttığı düşünülmektedir.[82] Erişkin çalışmalarında da tek

başına MTHFR mutasyonunun değil artmış homosistein düzeylerinin artmış tromboz riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.[83] MTHFR mutasyonları homosistein düzeyini artırdığından, trombofilik etkisini homosistein aracılığı ile oluşturmaktadır. Örneğin yeterli folat seviyesi olan bir kişide MTHFR mutasyonunun homosisteini artırıcı etkisi sıfırlanacak ve böylelikle MTHFR mutasyonu olan herkeste homosistein düzeyi artmış bulunmayacaktır. Günümüzde hastaların MTHFR mutasyonu yerine homosistein düzeyi ile taranması önerilmektedir.[78]

MTHFR genindeki diğer bir mutasyon A1298C'nin termolabiliteye ve homosistein düzeyine etkisi olmadığı düşünülmeyle birlikte tartışmalıdır.[84]

İnmeli hastada trombofili araştırması yapılacağı zaman, kan örneğinin alınma zamanı önem taşımaktadır.[78] Protrombotik mutasyonlar ve lipoprotein(a) tromboz için devamlı bir risk oluştururken, protein C, S, antitrombin III ve antifosfolipid antikor varlığı bu şekilde davranmamaktadır. Çünkü trombozun kendisi geçici olarak düşük antitrombin III, protein C veya protein S seviyelerine neden olabilir ve bu önemli bir karıştırıcı faktördür. Örneğin inmeden saatler sonra alınmış bir protein C düzeyinin düşük olması, hem neden hem de sonuç olarak değerlendirilebilir. Ayrıca antifosfolipid antikor pozitiflikleri de antifosfolipid antikor sendromu tanısı içinde değerlendirilmeli, antifosfolipid antikor sendromu denilebilmesi için 12 hafta sonrasında tekrar antikor değerlendirmesi yapılmalıdır. Çünkü çocuklarda hafif viral enfeksiyonlar sonrası dahi geçici olarak antifosfolipid antikor titreleri yüksek bulunabilmektedir. Bu geçici antikorların artmış trombofili riski yaratıp yaratmadığı ise bilinmemektedir. Faktör VIII de bir akut faz reaktanı olarak inmenin akut döneminde artabilmekte ancak akut inflamasyon yokluğunda da bazı genetik faktörler nedeniyle yüksek olabilmektedir.[85]

Çoğu protrombotik durumla ilişkili inme riski göreceli olarak düşüktür. İnme riski özellikle bu protrombotik durum diğer risk faktörleri ile birlikte olduğunda artmaktadır. Bu nedenle pediatrik kılavuzlar, hastada inme nedeni tespit edilmiş olsa bile daha yaygın olan protrombotik durumların rutin olarak araştırılmasını önermektedir.[10] Ancak tespit edildiğinde hangi protrombotik anormalliklerin akut inme yönetimini veya sekonder profilaksiyi etkileyeceği bilinmemektedir. Çünkü kılavuzlarda protrombotik durumları olan hasta grubuna özgün bir tedavi önerisi henüz bulunmamaktadır. Tedavide değişiklik yaratmayacağı için klinikte trombofili araştırması yapmanın yararı tartışılmaktadır.

Çocukluk çağında Aİİ, kontraendikasyon olmaması şartıyla, trombofilik faktörlerine bakılmaksızın tüm hastalarda inme anından itibaren antitrombotik tedavi ile tedavi edilmelidir. AHA ve CHEST kılavuzları, vakaların çoğunda akut tedavide ASA (1-5 mg/kg) önermekte, antikoagülan tedaviyi (düşük molekül ağırlıklı heparin-DMAH veya kumadin) diseksiyon veya kardiyemboli hastalarına ayırmaktadır.[11] Ağır genetik trombofililer veya çoklu trombofilik riski halinde daha agresif tedavi gerekebilir. Bu durumda, özellikle artmış emboli atma riski olan dönemlerde (örn., ameliyat sonrası uzamış immobilizasyon) antikoagülasyon önerilebilir.

Orak Hücreli Anemi

Orak hücreli anemi (OHA), çocukluk çağı inmelerinde en iyi çalışılmış hematolojik hastalıktır ve pediatrik inmede primer korunmadan söz edilebilen nadir durumlardandır. Özellikle hemoglobin SS varyantı, hem küçük damar, hem de büyük damar enfarktına yol açabilir. Büyük enfarktlar bilinen Aİİ semptomları ile gelirken, sessiz enfarkt olarak adlandırılan küçük damar enfarktları bilişsel duraklama veya kötüleşme ile gittiğinden önemlidir.

İnme OHA'da ilk başvuru şikayeti değildir. Ancak yine de yeni tanı almış her inme hastasında periferik yayma ve hemoglobin elektroforezi çalıştırılmalıdır. OHA'lı hastada inme durumunda, AHA ve CHEST kılavuzları hemoglobin S seviyesini total hemoglobininin %30'un altında tutacak şekilde acil kısmi eritrosit değişimi önermektedir.[10, 11]

Acil tedaviye ek olarak OHA'lı çocuklarda transkranyal Doppler (TKD) ile intrakranial arter stenozunun taranması önerilir, böylelikle inmeden primer korunma mümkündür. Çok merkezli randomize kontrollü STOP çalışmasında, TKD ile ölçülen intrakranial arter kan akım hızı artmış (>170-200 cm/sn) 130 çocuk, Hgb S düzeyini totalin %30'unun altında tutmak üzere düzenli kan değişimi programına alınmak üzere randomize edilmiştir. Tedavi verilmeyen grupta yıllık inme riski %10'da kalırken, transfüze edilen grupta riskin yılda %1'e düştüğü görülmüştür.[86] Bu sebeple kılavuzlar, OHA olan 2 yaşından büyük çocukların yıllık TKD ile taranmasını ve TKD'de artmış hız görülmesi halinde bu hastaların kronik transfüzyon programına alınmasını önermektedir.[9, 11] Kronik transfüzyonlar sessiz enfarkt saptanmış çocuklarda da düşünülmelidir.

Ancak kronik transfüzyonlar uzun dönemde demir birikimi sonucu son-organ hasarı ve enfeksiyon riski oluşturmaktadır. Bu nedenle OHA'da inme riskini azaltmak üzere diğer çalışmalar devam etmektedir. SWiTCH (*Stroke with Transfusions Changing to Hydroxyurea*) çalışması, kronik transfüzyonlar yerine hidroksiüre (hemogloblin F düzeylerini artıran antineoplastik bir ajan) kullanarak inme insidansını azaltmayı amaçlamıştır. Çalışmada inme hikayesi olan ve 18 ay üzerinde kronik kan transfüzyonu öyküsü olan hastalar hidroksiüre/flebotomi grubu ve kronik transfüzyon/demir şelasyonu almaya devam eden grup olarak randomize edilmiştir. Ara değerlendirmelerde hidroksiüre/flebotomi grubunda %10 inme rekürrensi olmasına karşılık transfüzyon/şelasyon grubunda hiç rekürrens görülmemesi üzerine çalışma erkenden bitirilmiştir.[87] Ayrıca her iki grup arasında karaciğerdeki demir birikimi arasında fark bulunmamıştır. Yakın zamanda OHA'da inmeden primer korunmayı amaçlayan, hidroksiüre kronik kan transfüzyonları ile karşılatıran randomize klinik bir çalışma olan TWiTCH (*TCD with Transfusions Changing to Hydroxyurea*) çalışması yapılmıştır. Bu çalışma ile TKD hızları artmış ancak MRG ile gösterilebilen vaskülopatisi gelişmemiş olan, inme için yüksek riskli OHA hastalarında, ilk inmeyi önlemede hidroksiüre tedavisinin kronik transfüzyonların yerini alabileceği gösterilmiştir.[88]

Kanser

İnme, pediatrik kanserlerde ve tedavileri sırasında görülebilen nörolojik komorbiditelerdendir. Nadiren malignansinin başlangıç bulgusu olarak görülür. Daha çok tedavi sürecinde bir komplikasyon olarak ortaya çıkar.[89] Lösemi ve lenfomalar hiperkoagülasyon ve hiperviskoziteye yatkınlık oluşturur. L-asparajinaz (antitrombin seviyelerini düşürerek) ve sitarabin inme ile ilişkili kemoterapötik ajanlardan önemli olanlardır.[90] Optik kiazma gliomaları ve diğer sellar veya suprasellar bölge tümörlerinde kullanılan radyoterapi, vaskülopatiyeye yol açarak tedaviden aylar veya yıllar sonra inmeye yol açabilir.[91, 92]

Travma

Baş boyun travması diseksiyona yol açarak iskemik inmeye neden olabilir. Minör kafa travmaları, motorlu araç çarpması, güreş gibi sporlar veya ameliyat esnasındaki manipülasyonlar sonucu olan hiperekstansiyon veya rotasyon hareketleri

de inmeye neden olabilir.[41, 63] Diseksiyona bağlı semptomlar 24 saate kadar gecikebilir. Risk hasarın ilk birkaç gününde en yüksektir.

İlaçlar

Adölesan dönemde hem reçeteli ilaçlar, hem uyuşturucu maddeler dikkat edilmesi gereken bir konudur. Amfetamin, ekstazi, kokain, fensiklidin, uçucu madde kötüye kullanımında serebral enfarktlar bildirilmiştir. Uyarıcı maddeler ve eroïn de vaskülopatiyeye neden olabilir. Akut migrende ergo alkaloidlerin aşırı kullanımı da iskemik olaylarla ilişkilidir.

2.2.5. Tanı

Tablo 2.6. İskemik İnmeli Hasta Tanısında Kullanılan İncelemeler

İskemik inmeli hasta tanısında kullanılan incelemeler
LABORATUVAR
Tam kan sayımı, periferik yayma
Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein
Ferritin, folat, hemoglobin elektroforezi
Protein C ve S, Antitrombin III (İnmenin akut döneminde, sepsis ve sistemik enflamasyon durumlarında tüketim koagülopatisine bağlı olarak düşmektedir, olaydan 3–4 ay sonra değerlendirilmelidir.)
Plazminojen, fibrinojen
Faktör VIII (Akut faz reaktanıdır, akut olaydan 3-4 ay sonra bakılmalıdır.)
ANA
Lupus antikoagülanı
Antikardiyolipin antikor
Beta-2 glikoprotein-1 antikor
Faktör V Leiden mutasyonu, aktive protein C direnci
Protrombin 20210 geni
PAI aleli
MTHFR aleli, homosistein düzeyi
Açlık kolesterol ve trigliserit düzeyi
Lipoprotein(a)
Bakteriyel, fungal, spiroket, parazitik, viral ve riketsial testler (örn., Borrelia titreleri, PPD, VDRL)
Serum ve BOS varisella ve HSV titreleri

HIV titreleri

Erkeklerde lökosit alfa galaktosidaz

Bilinen bir damar dağılımı olmayan enfarktta:

- Serum ve BOS laktik asit ve piruvat
- Plazma amonyak düzeyi
- İdrar ve kan aminoasitleri
- İdrar organik asitleri

Genetik incelemeler: NF1, Notch3, RNF213, ACTA2, CERC1, bağ dokusu gen paneli, mitokondrial DNA

Kardiyak Değerlendirme

- Transtorasik Ekokardiyografi
- EKG

Erişkinde akut fokal defisit ayırıcı tanısı daha dar olduğundan kanamayı ekarte edebilmek için beyin BT erişkinde başlangıç için standart görüntüleme yöntemidir. Çocuklarda ise akut inme-benzeri semptomlarla başvuran hastaların %20-50'si inmeyi taklit eden diğer durumlara sahiptir.[93] Erişkinden farklı olarak çocukta ilk soru semptomların sebebinin inme olup olmadığıdır. Tanı inme ise takip ve tedaviyi yönlendiren sorular, hangi damarların tutulduğu, damar içi trombus olup olmadığı, eşlik eden kanama olup olmadığı ve arteriopati olup olmadığı olacaktır. Bu nedenlerle çocukta Aİİ'de ve inmeyi taklit eden durumlarda BT'nin duyarlılığı azdır. BT ile olguların %50-80'i kaçırılmaktadır.[94, 95] Gelişmekte olan beynin iyonize radyasyona maruz kalması da bir diğer istenmeyen bir durumdur. Pediatrik Aİİ'de erken tanıda MRG, BT'den daha etkindir ve günümüzde pediatrik inme tanısında altın standarttır. Bazı merkezler erişkindekine benzer şekilde çocukta 15-20 dakikalık hiperakut MRG protokolleri oluşturmuştur. Bu protokollerde inme tanısı için gerekli olan difüzyon ağırlıklı görüntüleme (*diffusion weighted imaging-DWI*) ve görülen difüzyon katsayısı (*apparent diffusion coefficient-ADC*) haritaları yanı sıra kanamanın değerlendirilmesi açısından *Susceptibility-Weighted Imaging (SWI)* veya *Gradient Echo (GRE)* sekanslarını birleştirilmiştir. Bu hızlı çalışmada inme görülürse vasküler görüntülemeyi de içeren tam görüntüleme protokolü izlenmelidir. Arter sulama sahasına uyan difüzyon kısıtlılığı inmeyi düşündürse de beyin tümörü, apseler, beyaz cevher hastalıkları veya nöbet durumunda da azalmış difüzyon görülebilir. Azalmış

difüzyonla birlikte ADC haritasında düşük sinyal alınması inme için hassasiyeti artıracaktır.

Baş ve boyun MRA intrakranial/servikal arteriopati veya trombüs değerlendirmesi açısından istenir. Hemodinamik olarak stabil olmayan, MRG için kontrendikasyonu olan, sedasyonun MRG'yi geciktireceği durumlarda veya MRG olanağı olmayan merkezlerde beyin BT ve baş-boyun BT anjiografi (BTA) çekilebilir. BTA vasküler yapıları görüntülemeye MRA'ya göre daha üstün olsa da, BTA'nın dezavantajları iyonize radyasyon ve kontrast madde varlığı, doğru sonuç alınması için kontrastın verilme zamanının iyi ayarlanmasının gerekmesi, çocukların kontrast verme sırasında hareket ederek artefaktlara yol açması sayılabilir.

Etiyolojide kuvvetle arteriopati düşünülen olgularda, MRA/BTA tanısal değilse konvansiyonel kateter anjiografi etiyojijiyi belirlemede yardımcı olur. Moyamoyada revaskülarizasyon düşünülüyorsa ekstrakranial dolaşımı da içeren dört damar anjiografi çekilir.

İnmede zamanlamanın önemli olduğu hiperakut tedavilerin çocuklarda kullanımının artmasıyla birlikte, zamanı daha iyi kullanmak amacıyla pratik nörogörüntüleme algoritmaları oluşturulmaya başlanmıştır.[96]

Günümüzde inme etiyojijileri arasında önemli yere sahip olan arteriopatilerin tanısında, sınıflandırılmasında ve takibinde damar duvarına yönelik görüntülemelerin geliştirilmesi üzerinde durulmaktadır. Örneğin gadolinyum kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülemelerde anormal damar duvarı kontrastlanması, aktif inflamasyonu gösterebilir ve böylelikle non-inflamatuvar sessiz bir süreçten ayırım yapılabilir.

İnmede subakut dönemde yapılan kontrol görüntülemenin amacı, hemorajik transformasyon varlığını, enfarkt büyümesini, ödem varlığını, kitle etkisini, herniasyon ve rekürrens varlığını tespit etmektir. Trombolitik tedavi verildiyse 24 saat sonra intrakranial kanama açısından kontrol MRG/BT çekilir.

Takip görüntüleme sıklıkla akut olaydan 6 hafta-3 ay sonra yapılır. Takip görüntülemenin amacı sessiz enfarkt varsa taramak, arteriopati varlığında progresyonu değerlendirmek ve ilk görüntülemeye görünmemiş olabilecek arteriopatileri görüntülemektir. Kronik takipte MRG ve MRA önerilir.

TIA şüphesi olan çocuklarda görüntüleme önerileri Aİİ ile aynıdır.

2.2.6. Tedavi

Erişkinde inme konusunda deneyimli ve eğitimli hekimlerden oluşan inme ekiplerinin yer aldığı primer inme merkezlerinin, genel dahiliye ve nöroloji merkezleri ile karşılaştırıldığında, mortalite, komplikasyonlar ve hastanede yatış sürelerini azalttığı bilinmektedir.[97] İnme bakımı ile ilgili genel prensipler, yeterli altyapıya sahip pediatrik merkezlerde de uygulamaya konulmalıdır. İnme tanısı konulan çocuk hastaların hızlıca serebrovasküler hastalıklarda deneyimli pediatrik merkezlere transferi sağlanmalıdır. Aİİ’de tedavi aşağıdaki başlıklar altında incelenecektir:

- Nöron koruyucu müdahaleler
- Hiperakut tedavi
 - Tromboliz
 - Trombektomi
- Antitrombotik tedavi
 - Antikoagülasyon
 - Antiplatelet

Nöron Koruyucu Müdahaleler

Nöron koruyucu müdahaleler, inmenin akut dönem bakımında sıklıkla gözden kaçırılan ancak sekonder beyin hasarından kaçınmada önemli olan erken dönemde alınması gereken önlemlerdir. Nöron koruyucu müdahalelerin amacı perfüzyonu en iyi haline getirerek penumbraya oksijen ve glukoz sağlarken; ateş ve nöbeti kontrol altında tutarak nöronal metabolik hızı azaltmaktır.

Öncelikle hasta yatağının başı düzleştirilir, akut dönemde anestezi verilme olasılığı ve aspirasyon riski nedeniyle hastaya ağızdan birşey verilmez.

Normovolemi: Serebral perfüzyonun iyileştirilmesi amacıyla normovoleminin sağlanmasına dikkat edilmelidir. Bunun için hastaya idame izotonik sıvı verilmelidir.

Normoglisemi: Erişkin inmesi ve kritik hastalığı olan çocukta hem hiper- hem hipoglisemi kötü nörolojik sonuçlarla ilişkilidir.[98] Pediatrik inmede yeterli bilgi yoktur. Öneriler normogliseminin sağlanması yönündedir.

Normotermi: Hipertermiden kaçınılmalıdır.[99] 37°C üzerine çıkan ateş değerlerine asetaminofen ile müdahale edilmelidir. Terapötik hipotermi pediatrik inmede çalışılmamıştır ancak çocuklarda akut travmatik beyin hasarında mortalite ve aritmileri artırdığı gösterildiği için sonuçlar genellikle olumsuzdur.[100]

Serebral otoregölasyondaki akut dalgalanmaları önlemek için normal pH, O₂ ve CO₂ değerlerinin sağlanması önerilmektedir. Normoksik hastalarda ek oksijen verilmesi konusunda erişkin kanıtlar değişkenlik göstermektedir.

Nöbet pediatrik inme başvurusunda ve izlemde sık görülür ve iskemik hasarı artırıcı etkisi vardır. Bu sebeple nöbetler erkenden tanınmalı, EEG çekilmesi konusunda daha erken davranılmalı ve nöbetler erkenden ve agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Bilinci açılmamış hastalarda subklinik nöbetleri veya elektrografik statusu tespit edebilmek için devamlı EEG monitorizasyonu da düşünülmelidir.

Pediatrik Aİİ'de hipertansiyon mortalite ve hastanede yatma süresinin uzamasıyla ilişkili bulunmuştur.[2] Hipotansiyon ise penumbranın perfüzyonunu bozacaktır. Ayrıca inmeyi takip eden birkaç gün kan basıncında ortalama yükselmelerin görülebildiği, bunun normal fizyolojik cevap olduğu bilinmektedir. Bunun için inmenin ilk günlerinde hafif hipertansif değerlerin tedavi edilmesi önerilmez. Pediatrik Aİİ'de hipertansiyonun tedavisinde kan basıncı sınırları konusunda kesin bilgiler yoktur. Ancak normotansiyonun sağlanması, hastanın hedef kan basıncının yaş, cinsiyet ve boya göre 50 ve 90. persentiller arasında tutulması önerilmektedir. Düşük kan basıncını serum fizyolojik ve/veya vazopresörlerle düzeltilmesi; yüksek kan basıncının ise labetalol ile 24 saatte %25 azaltacak şekilde düşürülmesi önerilmektedir. Hasta tPA adayı ise yüksek olan kan basıncı değerleri daha hızlı düşürülebilir.

Tromboliz

Çocuklarda doku plazminojen aktivatörü (*tissue plasminogen activator-tPA*) veya trombektominin kullanımında etkinlik ve güvenilirlik açısından kesin bilgiler yoktur. Bu sebeple pediatrik inme kılavuzları bu tedavi yöntemlerinin çocuklarda kullanımını önermemektedir.

tPA, trombüs içindeki fibrinin yıkımını kolaylaştırır ve tıkalı arterin rekanalize olmasını sağlar. Erişkinde tPA'nın ilk günlerde artmış intrakranial kanama riskine rağmen ilk 4,5 saat içerisinde seçilmiş hastalarda iyi sonuçlarla ilişkili olduğu ve ne kadar erken verilirse sonuçların o kadar iyi olduğu gösterilmiştir.[101]

Çocuklarda deneyimin kısıtlı olmasına rağmen IPSS verilerine göre ABD'de Aİİ'li çocukların %2'sinin tPA almakta olduğu görülmüştür.[102, 103] *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) tarafından 2010'da akut

pediatrik inmede ilk prospektif tedavi çalışması olan pediatrik inmede tromboliz (*Thrombolysis in Pediatric Stroke-TIPS*) çalışmasını (NIH No. R01 NS065818) başlatmıştır. Beş yıllık çok merkezli, uluslararası, faz I ilaç güvenliği ve doz belirleme çalışması olarak planlanan bu çalışma kapsamında 23 merkezde hastalara zamanında tanı koymayı hedefleyen primer pediatrik inme ekipleri kurulmuş, bu merkezlerin acil ve yoğun bakım üniteleri inme tedavisi prensipleri konusunda eğitilmiş, acil MRG değerlendirmesi için gece gündüz ulaşılabilen anestezi desteği dahil organizasyon sağlanmış ve çocukta trombolitik kullanımı konusunda klavuzlar oluşturulmaya başlanmıştır. Ancak Aralık 2013'te az hasta sayısı (n=1) nedeniyle çalışma durdurulmuştur.[104] Hasta sayısının sağlanamaması, çocukta inme tanısının tedavinin uygulanması gereken 4,5 saatlik zaman penceresinde konulmasının zorluğunu ve tanı gecikmelerinin pediatrik inmedeki önemini bir kez daha ortaya koymuştur. Ancak bu çalışma ile ortaya çıkan dünyada önde gelen pediatrik primer inme merkezlerinde çocuklar için oluşturulmuş protokollerle seçilmiş vakalarda bu tedaviler uygulanmakta ve pediatrik inmede hiperakut tedavi ile ilgili deneyimler randomize kontrollü çalışmalar olmadan da olsa artmaktadır.

tPA'nın bulantı, kusma, bradikardi, ateş, alerji, kardiyak aritmi ve hipotansiyon gibi idiosenkratik reaksiyonlar yanında gastrointestinal sistem (%5), genitoüriner sistem (%4) ve santral sinir sistemi kanaması (%6,4) gibi hayatı tehdit edici non-idiosenkratik yan etkileri de vardır.[105] İntrakranial kanama tPA sonrası özellikle dikkat edilmesi gereken bir komplikasyondur. Erişkinde ASPECTS (*The Alberta Stroke Program Early CT Scoring*) çalışması ve diğer çalışmalar MRG'deki difüzyon kısıtlılığı alanı veya BT'deki alan ile tPA sonrası intrakranial kanama riskinin orantılı olduğunu göstermiştir.[106, 107] Daha sonraki bazı çalışmalar da bu riskin genç hastalarda daha az olabileceğini düşündürmüştür.[108]

TIPS çalışması düşünüldüğünde çocuklarda inmenin hiperakut tedavisinde yüksek kanıt düzeyi içerecek geniş klinik araştırmaların yapılmasını beklemek gerçekçi olmayabilir. Tüm bu bilgiler ışığında henüz pediatrik inme kılavuzlarında olmayan ancak dünyanın önde gelen pediatrik inme merkezlerinin genel önerileri şu şekildedir: 4,5 saatten az süredir semptomatik olduğu bilinen 2 yaşından büyük çocuklarda, ani başlangıçlı fokal nörolojik defisit (tek taraflı güçsüzlük veya duyu kaybı, akut görme kaybı veya diplopi, afazi, yürüyememe) veya ilk kez nöbet geçirmiş bir çocukta fokal nörolojik defisit olması halinde bu hastaların hızlıca inme ekiplerine

bildirilerek trombolitik tedavi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Değerlendirme kapsamında hemen muayene ile NIHSS (*Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale*) skorlamasının yapılması; aksiyel DWI, FLAIR, SWI sekanslarını içeren beyin mRG ile baş boyun TOF-MRA çekilmesi MRG olmayan yerlerde BT ve BTA çekilmesi, görüntülemelerde akut iskemi bulguları var ve kanama veya diğer dışlayıcı bulgular yoksa ve bu alanı sulayan arterde obstruksiyon varsa tPA düşünülmesi önerilmektedir.[109] tPA tedavisinin kullanılmaması gereken durumlar Tablo 2.7’de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. tPA Kontraendikasyonları[109]

tPA kontraendikasyonları
<p><u>ÖYKÜDEN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Semptom başlangıcından 4,5 saatten fazla geçmiş olması • Semptom başlangıcı zamanı bilinmeyenler • Son 3 ayda inme, majör kafa travması veya intrakranial cerrahi geçirmiş olmak • Geçmişte intrakranial kanama, bilinen AVM veya anevrizma olması • Son 10 günde majör cerrahi veya parankimal biyopsi yapılmış olması • Son 21 günde GIS veya GÜS kanama • Malignansi veya kanser tedavisi bitiminden sonraki 1 ay • Altta yatan önemli bir kanama hastalığı olması (Hafif PLT disfonksiyonu, hafif vWH veya diğer hafif kanama hastalıkları haricinde) • Daha önce MSS primer anjiiti veya sekonder arterit tanısı almış olması
<p><u>HASTAYA AİT FAKTÖRLER</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gerektiği takdirde kan transfüzyonu yapılmasını reddedecek hasta • Akut MI veya post-MI perikarditi ile gelen, kardiyoloji muayenesi gerektiren hasta • Son 7 günde LP yapılmış veya komprese edilemeyecek bölgeden arteriyel kan alınmış hasta (basılabilen bir arterden kardiyak kateterizasyon yapılmış hastalar hariç)
<p><u>ETİYOLOJİ</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Subakut bakteriyel endokardit, OHA, menenjit, emboli (kemik iliği, hava, yağ), moyamoya hastalığı
<p><u>MUAYENE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Oturur veya yatarken SKB devamlı yaşa göre 95 persentilin %15 üzerinde olması • tPA infüzyonu başlangıcında hafif defisit olması (PedNIHSS<6) • tPA öncesi geniş alanları ilgilendiren inmeyi düşündürecek ağır defisit olması • PedNIHSS>25, görüntüleme ile enfarkt hacmine bakmaksızın

<p><u>GÖRÜNTÜLEME</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BT veya MRG normal olsa bile SAK düşündürecek semptomlar olması • MCA sulama alanının %33'ünden fazla alanda hipodansite/sulkal silinme olması veya ASPECTS\leq7 • Kafa içi servikosefalik arteriyel diseksiyon
<p><u>LABORATUVAR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukoz<50 mg/dl veya >400 mg/dl • Kanama diyatezi (Plt<100.000, PT>15 sn-INR>1,4) veya artmış PTT

tPA'nın önerilen 0,9 mg/kg doz erişkindeki ile aynıdır. Bu dozun %10'unun bolus şeklinde 5 dakikada, kalan %90'ının ise 1 saatlik infüzyon şeklinde verilmesi önerilmektedir. Ancak çocukta fibrinolitik sistemin erişkinden farklılıkları (plazma plazminojeni, tPA ve alfa2-antiplazminin daha az olması, artmış PAİ-1, plazmin oluşumu ve toplamda fibrinolitik aktivitenin daha az olması), çocukta dağılım hacminin daha yüksek olması, hepatik klerensin daha hızlı olması çocukta daha yüksek tPA dozlarının gerekebileceğini düşündürmektedir.

Endovasküler Tedaviler ve Trombektomi

Endovasküler tedaviler damarı rekanalize etme amacıyla geliştirilmiş, kateter aracılı girişimleri ifade eder. Bunun içinde intra-arterial tromboliz ve trombüsün stent yardımıyla aspire edildiği mekanik yöntemler (trombektomi) yer alır.

Erişkin inmesinde 2015 yılında MR CLEAN, SWİFT PRIME, ESCAPE çalışmalarında endovasküler tedavi ve trombektominin, büyük damar ilişkili akut inmesi olan erişkinlerde mortaliteyi azalttığı, fonksiyonel sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir.[110-112] *American Heart Association* (AHA) ve *American Stroke Association* (ASA) erişkin kılavuzlarında güncellemeye giderek Aİİ'li erişkinlerde, NIHSS skoru >6, Alberta İnme Programı Erken BT Skoru [ASPECTS] >6 olması şartıyla ICA veya proksimal MCA obtrüksiyonu olanlarda semptom başlangıcından sonraki 6 saat içinde endovasküler tedaviyi önermiştir (Sınıf 1, kanıt düzeyi A).[113] Bu güncellemede ayrıca referans gösterilen çalışmaların hepsine sadece 18 yaşından büyük hastaların alındığı, pediatrik hastalarda vaka sunumları ve vaka serileri düzeyinde endovasküler tedavinin rekanalizasyon ve sonuçlar açısından yararlarının

gösterilmiş olduğu ancak randomize klinik çalışmalar olmadığı için bu tedavinin çocuklarda önerilmediği vurgulanmıştır.

Şu ana kadar çocuklarda Aİİ'de trombektomi ile ilgili yayınlarda trombektominin yararı gösterilmiştir ancak heterojen endikasyonlar, heterojen sonuç ölçekleri, yayın seçiminde bias olasılığı sonuçları genellemeyi güçleştirmektedir.[114, 115] Literatüre bakıldığında ise çocukluk çağı akut inmelerinde; hiperakut semptomları olan, MCA sulama alanının 1/3'ünden azı etkilenmiş, proksimal intrakranial arterlerde (ICA veya MCA'nın M1 segmentine kadar) trombus gösterilen, semptom başlangıcından sonra 6 saat içinde işlem yapılabilecek olan, intrakranial kanaması olmayan, 4 yaşından büyük hastalarda trombektominin düşünülebileceği belirtilmiştir.[116] Ancak çocukta mekanik trombektomi ile tedavi kararı, immede uzman bir pediatrik nörolog ile işbirliği içinde olan bir pediatrik nöro-girişimsel uzmanı tarafından, her hasta özelinde tartışılarak verilmelidir.

Antitrombotik Tedavi

Pediatrik inme tedavisinde en son güncellenmiş kılavuz 2012 yılında yayınlanmış olan CHEST (*American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*) kılavuzudur.[11] Bu metinde daha çok CHEST-2012 önerilerine yer verilmiştir.

Pediatrik Aİİ'nin antitrombotik tedavi kullanılmadan yönetilmesi günümüzde kabul gören bir yaklaşım değildir. Kılavuzların hepsi antitrombotik tedavi başlanmasını önermekte, kardiyak hastalıklar ve diseksiyonlarda ise antikoagülasyonu önermektedir. Ancak diğer inme tipleri için akut dönemde anti-koagülan ve anti-trombosit tedavi kararı için kesin kanıtlar yoktur, pediatrik inme konusundaki önemli kılavuzlar arasında dahi bu farklılıklar göze çarpmaktadır. 2009 yılında yayınlanan IPSS'ye bağlı 5 kıtadan 33 uluslararası merkezin verilerini bir araya getiren çalışmada; akut tedavide 640 Aİİ'li çocuğun %27'sinin sadece antikoagülan tedavi, %28'inin sadece antitrombosit tedavi, %16'sının hem antikoagülan hem antitrombosit tedavi aldığı; %30'unun ise herhangi antitrombotik tedavi almadığı gösterilmiştir. Diseksiyon (Odds Oranı 14,09, 95% güven aralığı 5,78-37,01; $p<0,0001$) ve kardiyak (1,87, 1,20-2,92; $p=0,01$) inme alt tipleri herhangi bir antikoagülasyon tedavisinin kullanılması ile ilişkili bulunurken, OHA'ya (0,12, 0,02-0,95; $p=0,04$) bağlı inmeler antikoagülasyon kullanılmaması ile ilişkili bulunmuştur. Moyamoya (4,88, 2,13-11,12; $p=0,0002$) ise

antitrombosit tedavi kullanımı ile ilişkili bulunurken, diseksiyona (0,47, 0,22-0,99; $p=0,047$) bağlı inmeler antitrombosit tedavi kullanılmaması ile ilişkili bulunmuştur.[49]

Erişkinde Aİİ'de antitrombosit tedavi esastır. Buna karşılık Varfarin Aspirin Rekürren İnme Çalışması'nın (Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study) hipertansif olmayan, non-aterosklerotik erişkinlerden oluşan subgrup analizinde inme rekürrensi antikoagülan tedavide antitrombosit tedaviden daha az olarak bulunmuştur.[117] Ayrıca yine bu grupta hemorajik komplikasyonlar nadir görülmüştür. Bu istatistiksel bir çıkarım olsa da, non-aterosklerotik inme grubu ile ilgili bu bulgular, çocukluk çağı Aİİ ile ilişkilendirilebilecek en uygun randomize kontrollü çalışma verisidir.

Non-randomize, prospektif bir çalışmada pediatrik Aİİ'de DMAH ile aspirin tedavisi karşılaştırılmış ve rekürrenslerin önlenmesinde birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir.[118]

Çocuklarda inme etiyojisi sıklıkla kardiyak nedenlerle ilişkili olduğundan ve inmeli çocuklarda altta yatan trombofilik riski daha yüksek olduğundan, pediatrik inmede antikoagülasyon erişkindeki inmeden daha yararlı olabilir.

Antitrombotik tedavinin amacı trombusun ilerlemesini ve reembolezasyonu önlemek ve rekanalizasyonu sağlamaktır. Standart heparin (*unfractionated* heparin-UFH), düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) ve varfarinden gibi ajanlarla antikoagülan tedavi kardiyojenik emboli, paradoksal venöz emboli, yavaş akımın hakim olduğu ağır stenozlar, şiddetli trombofilik yol açan hastalıklar ve diseksiyonda daha çok tercih edilirken; ASA ile antitrombosit tedavi ise daha çok arteriopati gibi yüksek kan akımının trombositten zengin trombüse yol açtığı düşünülen durumlarda tercih edilmektedir. Aynı çocukta tedavi tercihi hastalığın akut, subakut, kronik dönemlerinde inme sebebi ortaya çıktıkça değişiklik gösterebilir.

CHEST (2012) kılavuzunda Aİİ önerileri şu şekildedir:

1. Akut inmesi olan çocuklarda beraberinde trombofilik olsun veya olmasın, başlangıçta UFH veya DMAH veya aspirin başlanması, diseksiyon ve embolik nedenler ekarte edilene kadar devam edilmesi önerilmektedir (kanıt düzeyi: 1C).
2. Diseksiyon ve embolik sebepler ekarte edildiyse en az 2 yıl devam etmek üzere günlük aspirin profilaksisi başlanması önerilir (kanıt düzeyi: 2C).

3. Aspirin almakta olan ve tekrarlayan Aİİ veya TİA'sı olan hastalarda klopidoğrel veya DMAH veya varfarin ile antikoagülan tedaviye geçilmesi önerilir (kanıt düzeyi: 2C).
4. Kardiyembolik nedenlere bağlı Aİİ'de DMAH veya varfarin ile antikoagülan tedavi başlanması ve en az 3 ay devam edilmesi önerilir (kanıt düzeyi: 2C).
5. Diseksiyona bağlı Aİİ'de DMAH veya varfarin ile en az 6 hafta antikoagülan tedavi önerilir (kanıt düzeyi: 2C). Tedavinin devamına ise stenozun radyolojik değerlendirmedeki derecesine ve rekürren iskemik olay varlığına bağlı olarak karar verilir.
(Eğer Aİİ, diseksiyona bağlı gelişmiş ise diseksiyonun intrakranial uzanımı olup olmadığı radyolojik değerlendirme ile kesinleştirilir. Eğer intrakranial uzanım gösteren diseksiyon ise subaraknoid kanama riski nedeniyle antikoagülasyon verilmemesi daha uygun olabilir.)
6. Moyamoya dışı vaskülopatilere bağlı akut pediatrik Aİİ'de UFH veya DMAH veya aspirin ile 3 aylık tedavi başlanması önerilir (kanıt düzeyi: 1C). Burada antitrombotik tedavinin devamına ise kontrol serebrovasküler görüntüleme ile karar verilmelidir.
7. Moyamoyaya bağlı Aİİ'de aspirin tedavisi başlanması önerilir (kanıt düzeyi: 2C). Moyamoya tanısı olan çocukların revaskülarizasyon açısından deneyimli merkezlere yönlendirilmesi önerilir.

Antikoagülasyon:

Heparin, DMAH veya varfarin kullanılır.

Pediatrik inmede antikoagülasyonun güvenilirliği gösterilmiştir.[118-120] Antikoagülasyon ile klinik önemi olan hemorajik transformasyon riski artmamaktadır.

Antikoagülasyon kardiyojenik emboli, paradoksal venöz emboli, ağır stenoza bağlı yavaş akım, majör protrombotik hastalık, arterial diseksiyon ve ASA ile rekürren inme durumlarında tercih edilir. Antikoagülasyon için rölatif kontraendikasyonlar intrakranial kanama, kanama diyatezi, kontrol edilemeyen hipertansiyondur.

İntravenöz fraksiyone olmamış heparin (UFH) antitrombinin trombini inaktive etmesini potansiyelize ederek etki gösterir. Hızlı etkilidir, yarı ömrü kısadır. Protaminle hızlı ve tam antagonizma sağlanır. Bu sebeple kanama riski veya cerrahi olasılığında

tercih edilir. Aİİ’de bolus doz verilmeden infüzyona başlanır. 4 saatte bir aPTT düzeyi ile doz titre edilir. Hedef aPTT düzeyi, çalışılan laboratuarda 0,3–0,6 U/mL anti-Xa aralığına eşdeğer olan aPTT düzeyidir. Günlük tam kan sayımı ile heparin ilişkili trombositopeni açısından takip yapılır. Kontraendikasyonlar görüntülemeye peteşial dahi olsa kanama varlığı, geniş enfarktlar ve orta hat şifti olmasıdır.

Çocuk stabilse ve tanısız konvansiyonel anjiyografi dahil herhangi invazif girişim planı yoksa heparin infüzyonu kesilerek DMAH başlanır. DMAH hızla tedavi edici düzeye ulaşır, heparinle benzer efikasite sahiptir. Protaminle kısmen antagonize olur. Subkutan enjeksiyondan 4 saat sonra bakılan anti-faktör Xa seviyeleri ile monitorize edilir. Hedef anti-faktör Xa düzeyi 0,5-1 U/ml’dir. Heparin ilişkili trombositopeni ve intrakranial kanamaya yol açma riski UFH’dan azdır. Hastada beklenenden daha yüksek heparin dozlarına ihtiyaç duyuluyorsa, hastanın antitrombin III seviyesi kontrol edilmelidir. Anti-faktör Xa aktivitesi antitrombin III düzeylerine bağlıdır.

Uzun dönem antikoagülasyonda oral bir vitamin K antagonisti olan varfarin tercih edilir. Kompleks konjenital kalp hastalıkları, ağır protrombotik hastalıkların uzun dönem profilaksisinde kullanılır. Hedef INR düzeyi 2-3 arasındadır (mekanik kalp kapakçığı için: 2,5-3,5).

Antitrombosit tedaviler:

Kılavuzlar antitrombosit ajanları, kardiyembolik olmayan Aİİ’de sekonder korumada önermektedir. Aspirin çocukta güvenilirliği kanıtlanmış primer antitrombosit ajandır. Tromboksan A2 yapımını azaltarak trombosit agregasyonunu bozar. Bozulmuş endotel yüzeyinin yüksek akımla birlikte olduğu arteriopati gibi durumlarda tercih edilir. Önerilen doz CHEST kılavuzunda 1-5 mg/kg/gün, Royal College of Physicians’a göre 1-3 mg/kg/gün, American Heart Association’a göre ise 3-5 mg/kg/gün ile başlanıp yan etki görülürse 1-3 mg/kg/gün’e düşülmesi şeklindedir. Kullanım süresi kesin olmamakla birlikte minimum 2 yıl kullanımı önerilmektedir. İnmeli çocuklarda klopidogrel’in güvenli ve iyi tolere edilir olduğu gösterilmiştir.

Malign Serebral Ödem:

İNME sonrası beyin ödemi, Aİİ’nin hayatı tehdit edici erken dönem komplikasyonudur. Tam MCA enfarktları en yüksek riski oluşturur. En sık 48-72. saatte görülmekle birlikte ilk 24 saatte de görülebilir. İlk 72 saat içerisinde herhangi

nörolojik kötüleşme durumunda (özellikle bilinçte kötüleşme ve tek taraflı pupil dilatasyonu) acil görüntüleme yapılmalıdır. Kafa içi basınç artışına yönelik tıbbi müdahaleler yanında erken dönemde dekompresif hemikraniektomi düşünülmelidir. Dekompresif hemikraniektomi malign MCA sendromunda (bilinç kaybı olan inme hastasında BT’de MCA sulama alanının %50’den fazlası veya MRG’de 145 ml’den fazla hacmin etkilenmesi) fatal herniasyonları ve basınçla ilişkili ek iskemik hasarı önler.[121] Malign MCA’da hayat kurtarıcıdır ve iyi sonuçlarla ilişkilidir. Erişkinde genç hastada ve erken dönemde yapıldığında daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.2.7. Nörolojik Sonuçlar

Çocukluk çağı inmeleri, çocuk beyninin plastisitesi göz önüne alınarak erişkin inmelerinde göre daha iyi prognozlu olacağı düşünülmüştür, ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar hayatta kalan çocukların yarısından fazlasının fiziksel engel ve bilişsel etkilenmesi olduğunu göstermiştir. [122]

Pediyatrik inmede mortalite %3-5 ve kalıcı bilişsel veya motor engellilik %30-80 civarındadır.[49] Hayatta kalma oranları erişkinlerden daha iyi olmakla birlikte, hayatta kalan çocuklar muhtemelen uzun yıllar yaşamakta ve mevcut komorbiditelerin tedavisi sağlık harcamalarına büyük oranlarda yansımaktadır.[123, 124]

Pediyatrik Aİİ’de bazı kötü prognostik faktörler belirlenmiştir. Küçük yaş, başvuruda bilinç bozukluğu olması, etiyojide arteriopati olması, bilateral iskemi, kortikal ve subkortikal alanın birlikte tutulması, antiepileptik ilaç kullanımı, FTR desteği alıyor olmak ve 1. yıl sonundaki PSOM skorununun 2 ve üzerinde olmasının kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.[49, 125]

Pediyatrik Aİİ’de önemli nörolojik defisitler %31-51 oranında bildirilmiştir.[6, 126, 127] Hemiparezi hastaların %55-62’sinde görülür.[128] Spastisiteye yönelik olarak botulinum toksin enjeksiyonunun kas tonusunu azaltmada faydalı olduğu bilinmemektedir. Bazal ganglion inmelerinden sonra görülebilen hemidistoniye yönelik ilaç tedavisi başlanabilir. Ayak-bilek ortezleri, el splintleri gibi yardımcı cihazların eklem pozisyonunu ve fonksiyonunu iyileştirdikleri erişkinde kanıtlanmıştır. Tendon uzatma ameliyatları gibi girişimlerin yararı açısından yeterli

bilgi yoktur, hastalar dikkatli seçilmelidir. Bacaklardaki büyüme asimetrisi veya skolyoz açısından ortopedik girişim gerekebilir.

Rehabilitasyonda kuvvet ve aerobik kondisyon, göreve spesifik eğitim ve yardımcı cihazlar genellikle önerilir. Kısıtlamanın indüklediği hareket tedavisi (*Constraint induced movement therapy-CIMT*) fonksiyonunu kaybetmiş ekstremitayı çalıştırmayı amaçlar. Pediatrik Aİİ'de klinik çalışmalar olmasa da perinatal inme ve hemiplejik serebral palsili çocuklardaki sonuçlar olumlu olmuştur. İnvazif olmayan bir nöromodülasyon biçimi olan tekrarlayıcı transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) erişkin inmesinde faydaları gösterilmiş bir yöntemdir. Erişkinde çalışılmakta olan diğer rehabilitasyon yöntemleri periferik elektrik stimülasyonu, robot yardımıyla rehabilitasyon, sanal gerçeklik rehabilitasyonudur.

Bilişsel olarak pediatrik Aİİ'li hastaların çoğu normal sınırlar içinde zeka bölümü (IQ) skorlarına sahiptir ancak bu sonuçlar normalin alt sınırlarına doğru kaymıştır. Pediatrik Aİİ'de verbal IQ, performans ve nonverbal IQ'dan daha iyidir.[129] Bilişsel sonuçlarla ilgili kötü prognostik faktörler; etiyolojide KKH, OHA, moyamoya ve enfeksiyonlar olması, beraberinde fiziksel defisit varlığı, kortikal ve subkortikal enfarkt birlikteliği ve nöbetler olarak bulunmuştur.[130] Yaşın küçük olmasının etkisi ile ilgili ise tartışmalı sonuçlar vardır. Lezyon lateralizasyonu da muhtemelen serebral reorganizasyon nedeniyle kognitif fonksiyonlar üzerinde yaşa bağlı olarak farklı sonuçlar doğurmaktadır. Örneğin dil alanında, perinatal inmede herhangi bir hemisferin etkilenmesi ilerleyen yaşlarda dil gelişiminde gecikmelere yol açmakta ancak çocukluk çağında geçirilen Aİİ'de sol hemisfer enfarktı dil gelişimini etkilemektedir. Ayrıca pediatrik Aİİ hastalarının çalışma belleği, işlem hızı, görsel-uzaysal beceriler, kısıtlayıcı kontrol ve problem çözme alanlarında normal kontrollere göre daha az performans gösterdikleri gösterilmiştir.[131, 132]

Nöropsikolojik bozukluklar da inmeli çocuklarda sık görülür (%60), yaklaşık %15'i bir psikiyatrik hastalık tanı kriterlerini karşılar.[126] Bu bozukluklar çocuğun akademik, sosyal başarısını etkilemektedir. Ayrıca duygusal, davranışsal ve sosyalleşme problemleri hayat kalitesini etkileyen unsurlardır.

Küçük çocuklarda yüksek beyin fonksiyonlarındaki defektler ilerleyen yaşlarda ortaya çıkacağından bilişsel, dil ve diğer yüksek beyin fonksiyonları açısından seri ve standart ölçeklere dayalı değerlendirmenin yapılması önemlidir.

Çocuklarda inme rehabilitasyonu fiziksel, mesleki, bilişsel, davranışsal ve psikososyal hedefler üzerine yoğunlaştırılmalıdır. İnmeli erişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklar daha büyük bir iyileşme potansiyeline sahiptir ancak inme geçirilen yaş ne kadar erkense uzun dönem defisit riski artmaktadır. Erişkinde inme sadece fonksiyon kaybına yol açarken, çocukta hem fonksiyon kaybına hem de yeni beceriler edinme yeteneğinde azalmaya yol açar. Erişkin inme sonrası daha önce bildiği bir fonksiyonu kaybederken, çocuk daha önce hiç öğrenmediği bir fonksiyonu kazanma becerisini de kaybetmiş olur. Bu nedenlerle pediatrik rehabilitasyon tedavisi erişkinden farklı özellikler taşır.

Ailelerin psikososyal açıdan desteklenmesi önemlidir. İnmenin çocuğun hayat kalitesi üzerine etkileri yadsınmaz. Pediatrik Aİİ hastalarının ailelerinin yaklaşık beşte biri çocuklarının yaşam kalitesini kötü olarak tanımlamaktadır.[133] Her bir çocuğun yaşam biçimi, hedefleri, fonksiyonellik düzeyi göz önüne alınarak aile merkezli bir tedavi yaklaşımı oluşturulmalı, çocuğun ev ve okul ortamına uyum sağlaması kolaylaştırılmalıdır.

Epilepsi

Pediatrik Aİİ'de inmeye ikincil epilepsi gelişme oranları %15-20 olarak bildirilmiştir. Toplum bazlı retrospektif bir çalışmada ise pediatrik Aİİ hastalarında 5 yılın sonunda %13, 10 yılın sonunda ise %10 epilepsi gelişme riski bulunmuştur.[134] Erişkin çalışmalarında ise inme sonrası epilepsi gelişme oranları %3 ila 5 arasında değişmektedir.[135] İnme sonrası uzak semptomatik nöbet ve epilepsi tanımları çalışmalar arasında küçük farklılıklar gösterse de bu oranlar, hasar sonrası gelişmekte olan çocuk beyninin erişkin beynine göre nöbet geçirmeye daha yatkın olduğunu düşündürmektedir.

İnmeye ikincil epilepsi gelişme riski, akut dönemde (çalışmalarda inme semptomlarının başlangıcından sonraki ilk 2-7 gün kabul edilmiş) nöbet olması, geniş kortikal enfarkt varlığı, tanı anında yaşın küçük olması ile ilişkili bulunmuştur.[136, 137] Ayrıca akut veya kronik dönemde nöbet varlığı kötü bilişsel sonuçlarla ilişkilidir.[127]

İnme sonrası erken (ilk 2 haftada) ve geç dönemde (2 haftadan sonra) ortaya çıkan nöbetlerin patofizyolojik süreçleri farklıdır. Erken dönemdeki nöbetlerde hücrelerde akut biyokimyasal bozukluklar hakimken, geç dönemde ortaya çıkan

nöbetlerde epileptojenik gliotik skarlanma söz konusudur. Nöbetleri kontrol etmeye yönelik olarak hangi ilacın seçilmesi gerektiği konusunda veri yoktur. Ancak aynı zamanda anti-epileptojenik etkisi bilinen levetirasetam, inme sonrası dönemde nöron koruyucu etkisi olduğu gösterilmiş bir antiepileptiktir.[138] Bu etki, levetirasetamın N-tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek hücre ölümünün başlangıcında görülen hücre içine kalsiyum girişini engellemesi ile açıklanmaktadır. Bazı hastalarda inme sonrası ilaca dirençli epilepsi gelişebilir ve epilepsi cerrahisi yapılması gerekebilir.

2.2.8. Tekrarlama Riski

Pediyatrik Aİİ'de tekrarlayan inme 5 yıllık sürede hastaların % 10 ila 30'unda görülür.[45, 139] Bu oran inmede ikincil önlemlerin alınmasının önemini vurgulamaktadır. Tekrarlama riski takip eden ilk günler ve haftalarda daha çöktür. Vasküler görüntülemelerde anormallik olması, arteriopatiye bağılı inme olması rekürrens riskini en çok artıran faktörlerdir.[45, 46, 139] Randomize çalışmalar olmadığından hangi ikincil korunma önlemlerinin daha faydalı olduğu konusunda kesin bilgi yoktur. Uzun dönemde ikincil inmelerin önlenmesinde antitrombosit tedavi kullanılmaktadır. Ancak bazı kardiyak ve protrombotik durumlarda varfarin ile uzun dönem antikoagülasyon tercih edilir. Bunun yanında sistemik vaskülitlerde immunosupresyon, OHA'da kronik transfüzyonlar, moyamoyada revaskülarizasyon cerrahisi tekrarlayan inmeleri önlemede gereklidir. Dengeli beslenmek, egzersiz, sigarada uzak durmak, hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direncine dikkat etmek de uzun dönemde rekürrenslere azaltabilir.

2.3. Serebral Sinövenöz Tromboz

2.3.1. Epidemiyoloji

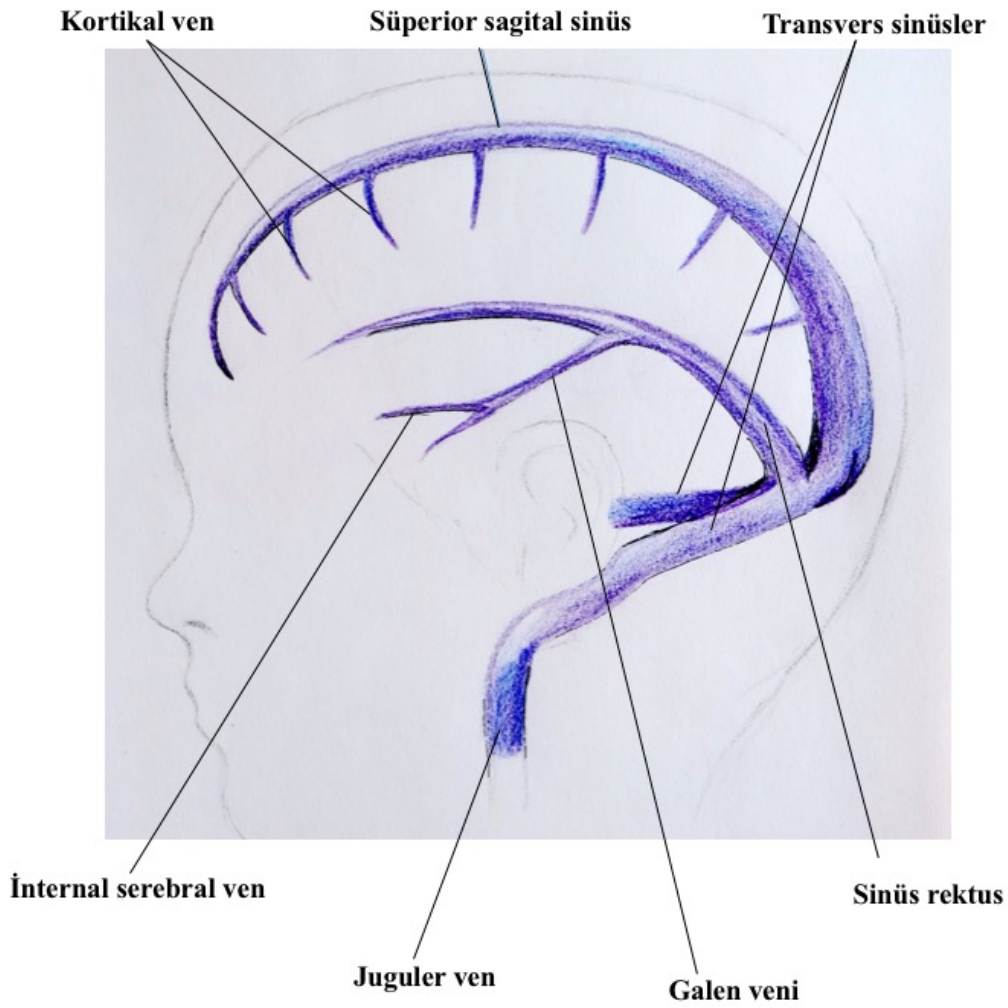
Serebral sinövenöz tromboz, serebral ven ve/veya dural venöz sinüslerin trombotik oklüzyonuna bağılı beyin disfonksiyonudur ve iskemik inme olarak sınıflandırılır. İnternal juguler venede izole tromboz SSVT olarak değerlendirilmez. Yatıklılık yaratan faktörlerden bazıları aynı olsa da SSVT, Aİİ'den farklıdır. SSVT'de intrakranial venöz sistemde tromboz vardır ancak radyolojik olarak parankimal lezyon görülebilir veya görülmeyebilir. İnsidans yılda 0,25-0,67/100.000'dir, bunun %27-35'ini yenidoğanlar oluşturur.[140] Yıllık pediyatrik CSVT ve Aİİ vakaları oranı 1:4'tür. Aİİ'de olduğu gibi SSVT'de yenidoğanlarda ve erkeklerde daha çok görülür.

2.3.2. Patofizyoloji

Sinövenöz Dolaşım, Anatomi

Beynin venöz drenajı yüzeysel ve derin venöz sistemler tarafından sağlanır (Şekil 2.3). Yüzeysel venöz sistemde kortikal venler, her iki hemisfer korteksi ve subkortikal beyaz cevheri mediale doğru en geniş dural sinüs olan süperior sagittal sinüse (SSS) drene eder. Derin venöz sistem ise santralde birleşip Galen venine dökülen internal serebral, medüller, talamik ve koroidal venlerden oluşur. Galen veni de sinüs rektusa drene olur. Derin venöz sistemin başlıca drene ettiği yapılar bazal ganglionlar, talamuslar ve derin beyaz cevherdir. Yüzeysel ve derin venöz sistemler posteriorde konfluens sinuumda (torkula) birleşir. Bilateral ve sıklıkla asimmetrik görünümde olan transvers sinüsler daha sonra laterale doğru sigmoid sinüslere dökülür, sigmoid sinüsler de internal juguler venlere drene olur. Yüzeysel venöz sistem genellikle daha geniş olan sağ transvers sinüse, derin venöz sistem ise daha küçük olan sol transvers sinüse dökülür. Venöz sistemle ilişkili diğer sistemler kavernoöz ve petrozal sinüsler ve büyük yüzeysel serebral venler (örn., Trolard, Labbé). İnternal juguler venler serebral venöz drenajın ana çıkış yoludur ancak henüz çok iyi anlaşılmamış olan vertebral venöz pleksus gibi ekstrapetral yolakların da aktif olduğu düşünülmektedir. SSVT’de görülen parenkimal lezyonların paternleri, tutulan venöz sistemi tahmin etmeye yardımcı olabilir. Bilateral parasagittal lezyonlar süperior sagittal sinüs (SSS) trombozu ile ilişkilidir. Derin venöz sistemin trombozu (internal serebral ven, sinüs rektus ve/veya Galen veni) derin beyaz cevher, bazal ganglionlar ve talamusta lezyona yol açar.

Çocuklarda sinüs ven trombozu en çok SSS’de (%55), daha sonra lateral sinüslerde (%51) görülmektedir.[140]



Şekil 2.3. Serebral Sinovenöz Sistemin Lateralden Görünümü.

İntrakranial Venöz Fizyoloji

Serebral venöz sistemde valv yoktur. Basıncın düşük olduğu, kan akımının yavaş olduğu bir sistemdir. Venöz sinüslerin duvarları serttir, böylelikle venöz sinüsler kollaps olmaz, bu da kanın kalbe pasif olarak drene olmasını sağlar. Ayrıca sistemik kan basıncı değişiklikleri ile sinüs çapları değişmez. Sinüslerde akım yer çekimi ve solunumla ilişkilidir. Venöz basınç gradientine bağlı olarak sinüslerde iki yönde de akım görülebilir. Sistemik kan basıncındaki düşüşler staza veya kan akımının yön değiştirmesine neden olabilir. SSS ve transvers sinüsler beyin omurilik sıvısının araknoid granülasyonlardan venöz sisteme reabsorpsiyonu için esas bölgelerdir. Bu yapıların trombozu komunikan hidrosefaliye yol açar. Sırtüstü yatan, fontaneli açık bebekte SSS'nin oksipital kemik tarafından komprese olması veya başın aşırı fleksiyonda olması venöz drenajı bozarak staza ve tromboza neden olabilir.

Tromboz Mekanizmaları

SSVT’de trombüs oluşumu Virchow triadını oluşturan faktörlerle açıklanabilir. Bu triaddaki bozukluklar kan (örn., protrombotik durum), kan akımı (örn., staz) veya kan damarından (örn., ven, sinüs) kaynaklanır. Aİİ’den farklı olarak koagülasyon sistemi daha baskındır ve trombinden zengin trombüs daha çok görülür. Trombositler az rol oynadığından SSVT tedavisinde antitrombosit tedavi (örn., ASA) düşünülmez. Serebral venöz endotelde görülen göreceli trombomodulin eksikliği venöz sistemin tromboza yatkınlığını artırır. Enfeksiyona bağlı SSVT’de venöz yapılarda veya buralara yakın bölgelerdeki enfeksiyon tromboflebite yol açar. Yavaş ve pasif olan kan akımı trombüs oluşumunu ve ilerlemesini kolaylaştırır. Dehidratasyon hemokonsantrasyona yol açar ve laminar akımı bozar. Venöz yapıların mekanik hasarı (örn., travma, beyin cerrahisi, venöz kateterler, bası yapıcı kitle ve sırtüstü yatan bebekte oksipital kemik basısı) hem venöz staza hem de endotel hasarına neden olur.

Beyin Hasarının Mekanizması

Venöz sistemde tromboz, beyin dokusunun drenajının azalması ile sonuçlanır. Bu venöz basıncın retrograd olarak artmasına neden olur. Bu basınç artışı tek bir ven sahasında olup bölgesel etkiye neden olabilir veya majör venöz sinüsler tutulduğunda basınç artışı global olup artmış kafa içi basınca neden olur. Bu da kapiller hidrostatik basıncın artmasına ve kapillerlerden sıvı kaçışına neden olur. Bu kapillerlerden eritrositlerin ekstravaze olması sonucu kanama oluşabilir. Bu durum SSVT’de spontan kanamaların daha çok olmasını açıklar. Kanama intraparenkimal veya intraventriküler olur ve bebeklerde daha çok görülür. Başlangıçta artmış hidrostatik basınç enfarkt olmadan sadece parankimal ödeme, nöron disfonksiyonuna ve buna bağlı semptomlara yol açabilir. Dokudaki bölgesel basıncın daha da artması sonunda arterial basıncı aşar, serebral perfüzyonu kritik olarak düşürür ve kalıcı enfarkta neden olur. Kollateral venöz dolaşım gelişebilir ancak bu zaman alır. Bu sebeple venin hızla ve tamamen tromboze olduğu durumlarda enfarkt oluşma riski en yüksektir.

2.3.3. Klinik Özellikler

Spesifik olmayan geliş nörolojik muayene bulguları ve semptomlar nedeniyle SSVT tanısının konulması zordur. Semptomlar saatler, günler, bazen haftalar içinde gelişir ancak ani başlangıç da görülebilir. Diffüz nörolojik bulgular ve nöbetler sıktır. Baş ağrısı, letarji, bulantı, kusma ve artmış kafa içi basınç bulguları (papilödem, VI.

kranial sinir paralizisi) sık görülür. Bu bulgularla klinikte idiopatik intrakranial hipertansiyondan ayırımı yapılamayacağı için idiopatik intrakranial hipertansiyon düşünülen hastalarda SSVT'nin ekarte edilmesi gerekir. Akut semptomatik nöbetler Aİİ'den daha sık görülür (%23-90). Huzursuzluktan komaya kadar her türlü mental durum değişikliği görülebilir. SSVT'nin bu oldukça nonspesifik klinik özellikleri göz önüne alındığında, açıklanamayan kafa içi basınç artışı, nöbet ve ensefalopatisi olan çocuklarda SSVT'den şüphesi akılda tutulmalıdır.

2.3.4. Risk Faktörleri

Pediyatrik SSVT etiyolojik olarak multifaktöriyel bir hastalıktır. Hastaların %95'inde trombüze eğilim yaratan bir neden bulunur. Bu nedenler çocukluk çağında çok sık görülen ateş, enfeksiyon, dehidratasyon veya anemi olabilir. Konjenital kalp hastalığı, nefrotik sendrom, SLE veya malignansi gibi kronik durumlar da olabilir. Bu sistemik risk faktörleri yanısıra SSVT, lokal venöz staza bağlı da oluşabilir. Bu daha çok kafa travması, santral sinir sistemi tümörleri veya yakın zamandaki bir kranial cerrahiye bağlı görülebilir. SSVT risk faktörleri Tablo 2.8'de verilmiştir.

Tablo 2.8. Çocukluk Çağı Serebral Sinövenöz Trombozlarında Risk Faktörleri[34]*

Kategoriler	Örnekler
Protrombotik	Faktör V Leiden Protrombin gen 20210 MTHFR 677 PAI Homosistein yüksekliği Lipoprotein (a) yüksekliği Protein C eksikliği Protein S eksikliği Antitrombin III eksikliği Lupus antikoagülanı Antikardiolipin antikorları Gebelik, lohusalık <i>Dehidratasyon</i> (örn., gastroenterit, yenidoğanın kilo alamaması) <i>Demir eksikliği anemisi</i> <i>İlaçlar</i> (örn., L-asparajinaz, oral kontraseptifler) <i>Akut sistemik hastalıklar</i> (örn., sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon) <i>Kronik sistemik hastalıklar</i> (örn., İBH, Behçet, SLE, lösemi) <i>Nefrotik sendrom</i> <i>Doğuştan metabolik hastalıklar</i> (örn., homosistinüri)

Vasküler	<p>Enfeksiyon/tromboflebit: Otitis media, mastoidit, bakteriyel menenjit, sinüzit, diş apsesi, farenjit Lemierre sendromu Sepsis</p> <p>Travma: kafatası kırıkları</p> <p>Kompresyon: doğumda, süpin yatan yenidoğanda oksipital kemik kompresyonu</p> <p>İatrojenik: beyin cerrahisi, juguler kateterler, ECMO</p> <p>Venöz malformasyonlar (örn., dural arteriovenöz fistüller)</p>
*34 numaralı kaynaktan faydalanarak düzenlenmiştir.	

Enfeksiyon

Enfeksiyon çocukluk çağı SSVT’de majör bir risk faktörüdür ve yayınlarda SSVT’lerin %24 ila 62’sini oluşturur.[141] Otitis media, mastoidit, sinüzit, menenjit, intrakranial apse gibi baş boyun enfeksiyonları ile ilişkili olan venöz sinüs trombozları “septik” SSVT’dir. Mekanizma olarak venöz sinüs yakınındaki yapıların enfeksiyonunun direk yayılımı ile tromboflebit oluştuğu düşünülür. Enfeksiyon hali aynı zamanda dehidratasyon riskini artırmakta ve sistemik olarak geçici bir protrombotik durum yaratmaktadır.

Protrombotik Hastalıklar

Patojenik rolü kesin olmasa da protrombotik hastalıklar SSVT’li çocuklarda %20-80 arasında görülmektedir.[140] Özellikle birden fazla trombofilik faktör varlığında SSVT riski daha da artmaktadır (Tablo 2.9).

Her bir trombofili faktörünün Aİİ ve SSVT’de farklı oranlarda risk yarattığı unutulmamalıdır. Örneğin antitrombin ve protein S eksiklikleri daha çok SSVT ile ilişkili iken protein C eksikliği daha çok Aİİ ile ilişkili bulunmuştur.

Tablo 2.9. Serebral Sinovenöz Trombozla İlişkili Trombofili Faktörlerinin Odds Oranları[78]

Trombofili faktörü	OR (%95 güven aralığı)
Genetik risk faktörleri	
Antitrombin eksikliği	18,41 (3,25–104,29)
Protein C eksikliği	6,30 (1,56–25,4)
Protein S eksikliği	5,27 (1,53–18,21)
Faktör V G1691A	2,74 (1,73–4,34)
Faktör II G20210A	1,95 (0,93–4,07)
≥2 genetik alel varlığı	6,12 (0,87–43,07)

Akut Sistemik Nedenler

Dehidratasyon SSVT’de en sık görülen akut risk faktörüdür. Kafa travması (%6-9) veya beyin cerrahisi ilişkili SSVT, venöz endotelin mekanik hasarı ve dışarıdan bası olmasına bağlı staz oluşması ile oluşur.

Kronik Sistemik Nedenler

Pek çok kronik sistemik hastalık SSVT riskini artırır. Çocukluk çağı kanserleri ve tedavileri pek çok riski beraberinde getirir (örn., kemoterapi ilişkili hiperkoagülasyon, immünitinin bozulmasına sekonder enfeksiyonlar, kanserin direkt santral sinir sistemini tutması, beyin cerrahisi, boyuna venöz kateter takılması). İnflamatuvar bağırsak hastalığında sistemik inflamasyon yanında dehidratasyon, kullanılan ilaçlar ve demir eksikliği anemisi riski artırır. Nefropatiler, enteropatiler, karaciğer yetmezliği gibi protein kaybı veya azlığı ile giden durumlarda antitrombin III’ün göreceli eksikliği ortaya çıkar. SLE’de antifosfolipid antikoları tromboza yatkınlık yaratır. Kalp hastalıkları, azalmış venöz dönüş (serebral venlerde basıncın artması) veya tedaviye (ECMO, juguler kateterler) bağlı olarak SSVT riskini artırır. SSVT ayrıca adolesanda steroidler ve östrojen içeren oral kontraseptifler ile ilişkilidir. Demir eksikliği anemisi SSVT ile Aİİ’den daha çok ilişkili bulunmuştur.[81] Ancak SSVT’de hasta dehidrate ise hemokonsantrasyon nedeniyle ve ferritinin akut dönemde yükselmesi nedeniyle anemi tanısı atlanabilir.

2.3.5. Tanı

Tanının konulabilmesi için SSVT’den şüphelenilmesi ve venöz sisteme yönelik görüntüleme yapılması gerekir. Tanının konulması özellikle bebeklerde, sadece nöbet varlığı gibi özgün olmayan başvuru semptomları nedeniyle daha zordur.

Radyolojik tanıda, görüntüleme yöntemlerinin venöz sistem görüntülemesindeki sınırlılıklarını ve venöz anatomik varyasyonları bilmek önemlidir.

Radyolojik tanıda amaç venöz trombüsü ve eşlik eden parankim hasarını görüntülemektir.

BT: Kontrastsız BT, tek başına SSVT’yi ekarte etmede yeterli değildir. Erken dönemde parankim ödemi veya enfarktı atlayabilir ve trombüs uzanımını gerçeğinden daha az veya daha fazla olarak tahmin edebilir. Özellikle hematokritin yüksek olduğu, venöz akımın daha yavaş olduğu, miyelinizasyonun gelişmemiş olduğu küçük bebeklerde, sinüsler daha hiperdensmiş gibi görüneceğinden dikkatli

olunmalıdır. Tentorium boyunca uzanan subdural kanamalar transvers sinüs trombozu ile karıştırılabilir.

Kontrastlı BT-venografi (BTV), SSVT tanısında oldukça duyarlı ve özgündür. Trombüs ven içerisinde dolum defekti olarak görünür.

MRG: Pediatrik SSVT’de tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Radyasyon içermemesi ve venöz sistem ve parankim hakkında daha ayrıntılı bilgi vermesi bu yöntemin avantajlarıdır. Dezavantajı ise küçük çocuklarda sedasyon gerekebilmesidir. MRG trombozun kendisini görüntüleyerek trombüsün yaşı ve özellikleri hakkında bilgi verebilir. Subakut trombüs T1/T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens görünür. FLAIR, DWI ve SWI sekansları ile parankimal değişiklikler görülebilir. Sadece difüzyon kısıtlılığı olan lezyonların çoğu takip görüntülemelerde düzelir.

MR-venografi (MRV); *time-of-flight* (TOF-MRV), faz-kontrast (PC-MRV) veya kontrastlı yöntemle çekilebilir. TOF-MRV akım sinyalinin özellikleri ve damarın uzanımına bağımlı bir yöntem olduğundan artefaktlara yatkındır. Bu nedenle TOF-MRV’de görülen dolum defektleri, BTV’de görülen dolum defektlerinden farklı olarak değerlendirilmelidir. Doğrulamak için bazen BTV gerekebilir. Kontrastlı MRV ve PC-MRV, TOF-MRV’ye üstündür.

Kateter anjiyografi: Tanıda öncelikli değildir. Trombolitik veya endovasküler tedavi düşünüldüğünde kullanılır. Kollateral venlerin varlığını, venöz boşalmanın gecikmesini, normal venöz akımın tersine dönüşünü veya anatomik venöz anomalileri görüntüleyebilir.

2.3.6. Tedavi

Son on yılda pediatrik inme ile ilgili yayınlanmış üç kılavuzda da pediatrik SSVT ile ilgili öneriler mevcuttur.[9-11] Bununla birlikte 2011’de AHA erişkin ve pediatrik SSVT’de önerilerini güncellenmiş bir kılavuzda bir araya getirmiştir.[142]

Nöron Koruyucu Müdahaleler

Normotansiyon, normovolemi, normoglisemi ve normoterminin sağlanması, nöbet kontrolü, erişkinde beyin hasarının artmasını engellediği kanıtlanmış yaklaşımlardır; çocuklarda da önerilmektedir (sınıf I, kanıt düzeyi: C). [142]

Başın 30 derece elevasyonu önerilir.

Pediatrik SSVT’de nöbetler sık olduğundan (%50), nöbetlerin erken farkedilmesi ve tedavi edilmesi önemlidir.[140] Bilinci açılmamış veya mekanik

ventilatördeki çocuklarda devamlı EEG düşünülebilir (Sınıf Iİb, Kanıt düzeyi: C).[142]

Tromboliz ve Endovasküler Tedavi

Endovasküler tromboliz ve mekanik trombektomi için erişkin yayınlarında seçilmiş vakalarda fayda gösterilmiştirTİR ancak kanıt düzeyi sınırlıdır. Çocukta güvenilirlik ve etkinlikle ilgili veri olmadığından herhangi bir kılavuzda önerilmemektedir. Yaygın SSVT, yaygın enfarktlerin olduğu, yüksek mortalite riskinin olduğu vakalarda veya uygun antikoagülasyon tedavisine rağmen akut dönemde kötüleşme gösteren vakalarda tromboliz kararı multidisipliner bir yaklaşımla verilebilir (Sınıf Iİb, Kanıt düzeyi: C).[142]

Antikoagülasyon

Pediyatrik SSVT tedavisinde şu ana kadar yayınlanmış 4 kılavuzda da antikoagulan tedavi önerilmektedir. Hepsinde SSVT tedavisi ile ilgili endikasyonlar, kontraendikasyonlar ve antikoagülasyonun süresi konusunda benzer öneriler mevcuttur.

CHEST-2012 kılavuzunda[11];

1. Önemli intrakranial kanaması olmayan SSVT'li çocuklarda başlangıçta UFH veya DMAH ile antikoagülasyon ve daha sonra DMAH veya varfarin ile en az 3 aylık antikoagülasyon önerilmektedir (kanıt düzeyi: 1B). 3 aylık tedavi sonrası sinüs ven tıkanıklığı veya semptomları devam eden çocuklarda 3 ay daha antikoagülasyon tedavisi verilmesi önerilir (Kanıt düzeyi: 2C).
2. Önemli intrakranial kanaması olmayan SSVT'li çocuklarda ise aynen kanaması olmayan çocuklardaki gibi antikoagülasyon verilmesi veya tedavi verilmeyip 5-7. günler arasında kontrol görüntüleme yapılarak eğer trombüste ilerleme varsa o zaman antikoagülasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir (Kanıt düzeyi: 2C).
3. SSVT ve rekürrense yol açacak risk faktörleri olan çocuklarda (örn., nefrotik sendrom, asparajinaz tedavisi), risk faktörü dönemlerinde profilaktik antikoagülasyon önerilmektedir (Kanıt düzeyi: 2C).

AHA-2011 kılavuzunda ise bu önerilere ek olarak antikoagülasyona başlandığı takdirde de ilk hafta içinde Beyin MRG veya BT çekilerek kanama monitorizasyonu yapılması önerilmektedir (Sınıf Iİa, Kanıt düzeyi: C).

İlk hafta içinde antikoagüle edilmemiş SVT'li çocukları %20-30'unda trombüs ilerler. Bu da yeni parankim enfarktı ve kötü sonuçlar ile ilişkilidir.[143] Bu nedenle akut dönemde antikoagülasyon herhangi bir sebeple başlatılmadıysa (örn., eşlik eden kanama varlığı) veya ara verildiyse, erken dönemde (5-7 gün sonra) tekrar venöz sistem görüntülemesi yapılması önerilmektedir.

Pediyatrik SSVT'de antikoagülasyonun güvenilirliği, düşük oranlarda ölümcül olmayan intrakranial kanamaya yol açtığı bazı kohort çalışmalarında gösterilmiştir, ancak randomize kontrollü çalışmalar veya bu kanamaların sonuçlara etkisini gösteren çalışmalar yoktur.[140, 143]

Majör intrakranial veya sistemik kanama göreceli kontrendikasyonlardır.

Antikoagülasyonda Aİİ'de olduğu gibi UFH, DMAH veya varfarin kullanılmaktadır, daha çok tercih edilen DMAH'dir.

Erken dönem komplikasyonların kontrolü

Antitrombotik ve nöroprotektif tedaviler yanında, bir yandan altta yatan sebep araştırılırken diğer yandan SVT'nin erken komplikasyonları açısından iyi bir klinik takip yapılmalıdır.

Kafa içi basınç artışının (KİBA) tanınması ve uygun bir şekilde yönetilmesi SSVT'de hayati öneme sahiptir. Tromboz, daralmış venöz sinüsler veya komünikan hidrosefaliye ikincil ağır KİBA ve sonucunda iskemik optik nöropati, akut veya uzun dönemde ortaya çıkabilir. Tanı anında bazal fundoskopik değerlendirme ve bu açıdan düzenli takip çocuklarda önemlidir. Aynı zamanda riskli hastalarda periodik görme alanı ve görme keskinliği değerlendirmesi yapılmalıdır (Sınıf I, Kanıt düzeyi: C).[142] Tedavide BOS yapımını azaltmaya yönelik karbonik anhidraz inhibitörleri (asetazolamid, topiramet) veya furosemid kullanılabilir. Seri lomber ponksiyonlar ile BOS boşaltılabilir. Dirençli vakalarda lumboperitoneal şant veya optik sinir kılıf fenestrasyonu düşünülebilir. İntrakranial kanamaya bağlı ağır KİBA veya herniasyon gelişmesi halinde dekompresif kraniektomi düşünülebilir, ancak kanıt dayalı veriler olmadığından hasta özelinde multidisipliner bir yaklaşımla karar verilmelidir.

Risk Faktörlerine Yönelik Tedaviler

Dehidratasyona bağlı olduğu düşünülen SSVT'de yeterli hidrasyon sağlanmalı, demir eksikliği varsa demir tedavisi başlanmalı, SSVT nedeni olabilecek juguler kateter varsa çıkarılmalı, kemoterapi ilaçlarına bağlı SSVT düşünülüyorsa mümkünse

kemoterapi protokolü değiştirilmeli, azalmış antikoagölan faktör varsa yerine koyulmalıdır.

Septik SSVT düşünölüyorsa enfeksiyon uzmanı görüşü alınarak menenjit dozunda antibiyotik tedavisi verilmeli, mastoidit gibi lokalize enfeksiyon halinde gerekirse cerrahi düşünölmelidir.

Erişkindeki kanıtlar SSVT’de steroidlerin yararlı olmadığını aksine SSVT’ye eğilim yaratabileceğini göstermiştir. Bu nedenle rutin kullanımı önerilmez. Ancak İBH, nefropati veya malignansi gibi durumlarda fayda-zarar oranı gözetilerek kullanılabilir.

2.3.7. Nörolojik Sonuçlar

Yenidoğan dönemi dışında ortaya çıkan pediatrik SSVT’de nörolojik defisitler %17 ila 46 arasında bildirilmiştir.[144] Hastalığın sonuçları arasında hafiften ağıra değişen duyuşal-motor bozukluklar, gelişim geriliği, bilişsel ve davranışsal bozukluklar ve epilepsi yer alır.

Erişkinde koma ile başvuru, intrakranial kanama ve derin venöz sistem tutulumu kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. ocukta ise altta yatan nörolojik hastalık varlığı, intrakranial kanama, venöz enfarkt varlığı kötü sonuçlarla ilişkilidir.[140] Antikoagölasyon kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir ancak nörolojik defisitler üzerine etkisi kanıtlanmamıştır.[145, 146] Rekanalizasyonun akut dönem geçtikten sonra olmasının klinik sonuçlara etkisi gösterilmemiştir. Akut dönemde rekanalizasyonun sağlanması prognozu iyileştirirken, akut dönemde trombusün ilerlemesi kötüleştirmektedir.[143] çocukta maksimum rekanalizasyon 6. ay civarı olmaktadır.

İzlemede majör intrakranial kanama ortaya çıkması açısından risk faktörleri tedavi öncesi intrakranial kanama varlığı, sistemik kan basıncı yüksekliği, trombositopeni, tedavi edici dozların üzerinde antikoagölan tedavi verilmesi ve serebral atrofi varlığıdır.[146]

Kalıcı intrakranial hipertansiyon, komunikan hidrosefali ve görme ile ilgili sekeller SSVT’li çocukların üçte birinde bildirilmiştir. %20’sinde rekürren veya sistemik tromboz görölür. Bu rekürrenslerin yarısı sistemiktir. Rekürrensler 2 yaşından küçüklerde daha sıktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 2002 ile Ocak 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne başvurup akut arterial iskemik inme veya serebral sinüs ven trombozu tanısı ve tedavisi almış olan veya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji Ünitesi ve Pediatrik Hematoloji Ünitesi'nde inme tanısı ile izlenmiş olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiş, nöroloji poliklinik kontrolüne gelen hastaların bir kısmının da günümüzdeki nörolojik sonuçları değerlendirilmiştir.

3.1. Çalışma Verileri

3.1.1. Hasta Demografik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların cinsiyeti, tanıları, tanı yaşları, çalışmaya alındıkları sıradaki yaşları, takip süreleri belirtilmiştir.

3.1.2. İskemik İnme İlişkili Risk Faktörleri

Hastaların iskemik inme geçirmesinde risk faktörü olabilecek aile öykülerinin olup olmadığı (birinci ve ikinci derece akrabalarda 55 yaşından önce serebrovasküler olay öyküsü olması), kalp hastalıkları, hematolojik hastalıklar, protrombotik durumlar, enfeksiyonlar (başvuru anında olan veya en fazla son 3 hafta içinde geçirilmiş olan), son 12 ayda suçiçeği geçirip geçirmediği veya suçiçeği aşısı olup olmadığı, arteriopati ilişkili genetik, romatolojik ve metabolik hastalıklar, maligniteler, yakın zamanda cerrahi veya travma öyküsü, protrombotik ilaç kullanımı gibi özellikleri kaydedilmiştir (Bkz. Tablo 2.2).

3.1.3. Başvuru Semptom ve Bulguları

Hastaların semptomlarının başlangıcından herhangi bir sağlık kuruluşu başvurusuna kadar geçen süre ve başvurudan tanının konulmasına kadar geçen süre incelenmiştir. Hastanede yatan hastalar için ise semptomların başlangıcı ile tanı konulması arasındaki süre belirtilmiştir.

Hastaların başvuru anındaki pozitif nörolojik ve sistemik muayene bulguları kaydedilmiştir.

3.1.4. Laboratuvar İncelemeleri

Hastanemizde inme hastalarında rutin incelemeler kapsamında kardiyolojik açıdan EKG ve EKO değerlendirmeleri yapılmakta, trombofililer açısından trombofili paneli çalışılmaktadır.

Hastaların tanı anında ve daha sonra yapılmış trombofili incelemelerinde demir eksikliği anemisi, Protein C ve S aktivitesi düşüklüğü, Antirombin III düzeyi düşüklüğü, Faktör VIII düzeyi yüksekliği (>%150 [150 IU/dl]), serum homosistein yüksekliği (>15 mmol/L), total kolesterol, VLDL veya LDL yüksekliği, B12 eksikliği, lupus antikoagülanı pozitifliği ve antikardiyolipin antikor pozitifliği, lipoprotein (a) yüksekliği (>30 mg/dl), FVL, MTHFR C677T, MTHFR A1298C ve Protrombin G20210A gen mutasyonları ile PAI gen polimorfizmi olup olmadığı incelenmiştir.

Protein C ve S aktivitesi düşüklüğü, Antirombin III düzeyi düşüklüğüne hastaların yaşına göre beklenen aralıklara bakılarak karar verilmiştir.[77]

MTHFR C677T homozigot olması (beraberinde homosistein yüksekliği varsa), FVL, Protrombin G20210A ve PAI heterozigot veya homozigot olması, lipoprotein(a) yüksekliği, akut dönemde homosistein yüksekliği, Faktör VIII yüksekliği, hiperlipidemi, demir eksikliği anemisi olması protrombotik risk faktörleri olarak kabul edilmiştir. Protein C, Protein S ve antitrombin III düşüklüğü ile antifosfolipid antikor yüksekliği inmenin akut döneminde geçici olarak görülebileceği için bu durumlar inme sonrası alınan tetkiklerde tekrar ettiyse birer protrombotik risk faktörü olarak kabul edilmiştir.

Her hastanın EKG, EKO ve gerektiğinde yapılan Holter EKG monitorizasyonu ile herhangi kardiyak risk faktörü olup olmadığı belirtilmiştir.

3.1.5. Nöroradyolojik İncelemeler

Hastalara ilk başvuruda uygulanmış olan görüntüleme yöntemi kaydedilmiş, santral sinir sistemi MRG, MRA ve MRV görüntüleri incelenmiş, enfarkt sulama sahasının anatomik bölgeleri, tutulan arter veya venin hangisi olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca Aİİ hastaları için enfarkt bölgesini sulayan arter sayısına göre tek veya multifokal enfarkt olma durumu, enfarktın hangi hemisferde olduğu (sağ/sol/bilateral), küçük (perforan arter) veya büyük damar sahasını ilgilendirmesi, kortikal/subkortikal/infratentorial yerleşimli oluşu, tanı anında enfarkta eşlik eden kanama olup olmadığı belirtilmiştir. SSVT hastalarında ise tromboze venin anatomik

sınıflandırılması (yüzeysel/derin/her ikisi), venöz enfarkt eşlik edip etmediği, tanı anında venöz enfarkt içerisinde kanama olup olmadığı kaydedilmiştir.

3.1.6. Tedavi

Tüm hastaların iskemik inme için tanı aldıktan sonra tedavi alıp almadığı, aldıysa hangi tedaviyi ne kadar süre aldığı, taburculukta antiepileptik tedavi başlanıp başlanmadığı kaydedilmiştir. Ayrıca altta yatan hastalığa (örn., enfeksiyon için antibiyotik, vaskülitler için immünsupresif tedavi, Moyamoya'da revaskülarizasyon veya *burr hole* cerrahisi) veya komplikasyonlara (beyin ödemi tedavisi, KİBAS tedavisi, optik sinir kılıf fenestrasyonu) yönelik verilen tedaviler ve yapılan işlemler belirtilmiştir. Hastaların fizik tedavi veya özel eğitim gibi rehabilitasyon programlarından faydalanma durumları belirtilmiştir.

3.1.7. Hasta Sonuçları

Tüm hastaların hastanemizde en son poliklinik değerlendirmesinde herhangi nörolojik defisitinin tespit edilip edilmediği, defisiti varsa ne olduğu, hastaların izlemde inme ile ilişkili veya ilişkisiz olarak eksitus olma durumları kaydedilmiştir. Hastaların fonksiyonel sonuçları modifiye Rankin Skalası'na göre sınıflandırılmıştır.

Tüm hastaların izlemde rekürrens yaşayıp yaşamadığı, SSVT hastalarında kontrol görüntülemeler ile trombüste tam düzelme, parsiyel rekanalizasyon veya ilerleme gibi sonuçlardan hangisinin görüldüğü kaydedilmiştir.

Hastaların iskemik olay sonrası ilk 48 saatte, 48 saat-2 yıl arası ve ikinci yıldan sonra nöbet geçirip geçirmediği kaydedilmiştir.

Hastaların nöroloji poliklinik kontrolüne gelmiş olan bir kısmına günümüzdeki nörolojik sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla PSOM ve nöropsikometrik değerlendirilmelerinin yapılması amacıyla yaşa göre Bayley (1-42 ay), Stanford Binnet (3-6 yaş) gelişim testleri, WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd edition) (6-16 yaş) skorlamaları yapılmıştır.

PSOM ve nöropsikometrik değerlendirme yapılırken sadece inme ilişkili defisitler ölçülmek istendiğinden gelişim geriliği veya nörokognitif geriliğe yol açabilecek ek hastalıkları olan hastalarda bu değerlendirme yapılmamıştır. Bu hasta grupları şunlardır:

- Trizomiler
- Prematüreler (<32 hafta)

- MSS diğ er hastalıkları (örn., kernikterus, mitokondrial hastalıklar, maligniteler vb.)
- İnme öncesinde de gelişim geriliğ i, zihinsel yetersizlik veya öđ renme güçlüğ ü olanlar
- Ağır travma öyküsü
- Hipoksi ilişkili
- Moyamoya
- Nöbet öyküsü olanlar
- Konjenital hidrosefali
- Beyin cerrahisi ameliyatı sonrası
- Sendromu olanlar

3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri

İnmenin akut döneminde arterial iskemik inme veya serebral sinovenöz tromboz tanısı almış, tanı anında 28 günden büyük, 18 yaşından küçük olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

3.3. Dışlanma Kriterleri

- Perinatal iskemik inme hastaları,
- Görüntüleme yöntemleri ile başvuruda kronik enfarkt gösterilen hastalar,
- Hipoksik iskemik ensefalopatisi olan hastalar,
- Hipoksi, resüsitasyon gibi nedenlere bağ lı global iskemi veya sınır zonu iskemisi olan hastalar,
- Primer kanamaya bağ lı inmesi olan hastalar,
- Nörometabolik enfarktı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Bebeklik döneminde (özellikle 6 aydan sonra) farkedilen fokal nörolojik defisit ile başvuran ancak görüntüleme ile akut olmayan arterial iskemik inmesi olduğu görülen vakalar da perinatal inme olarak kabul edilmiş ve çalışmaya alınmamıştır.

3.4. Arterial İskemik İnme Hastalarının Risk Faktörlerinin Gruplandırılması

Arterial iskemik inme hastalarının risk faktörleri arteriopatiler, kardiyolojik hastalıklar, protrombotik/hematolojik, enfeksiyon, malignite, diğ er nedenler ve idiopatik olmak üzere aşığ ıdaki gibi yedi grupta incelendi:

- **Arteriopati:** postvarisella anjiopati, moyamoya hastalığı/sendromu, diseksiyon, genetik, sistemik vaskülitlere ikincil, post-radyasyon vaskülopati
- **Kardiyak:** konjenital kalp hastalıkları, edinsel kalp hastalıkları (endokardit, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, miksoma), girişim sonrası (ameliyat/kateterizasyon sonrası 1 ay içinde), izole PFO/septal defektler
- **Protrombotik/Hematolojik:** demir eksikliği anemisi, OHA, protrombotik ilaç kullanımı (OKS, steroid, L-asparajinaz), malignansi ilişkili hiperviskosite (örn., hiperlökositoz), nefrotik sendrom, laboratuvar incelemelerinde koagülasyon testlerindeki yaşa göre normal değerlerin dışına çıkan trombofiliye yol açan anormallikler
- **Enfeksiyonlar:** minör enfeksiyonlar (üst solunum yolu enfeksiyonu, gastroenterit), pnömoni, menenjit, sepsis, bakteriyel endokardit, baş-boyun enfeksiyonları (mastoidit, preseptal selülit vb.), varisella
- **Malignite:** lösemi, lenfoma, baş/boyun tümörleri
- **Diğer:** ilaçlar (Amfetaminler, ekstazi, kokain, fensiklidin, tiner, eroin, ergot alkaloidler), baş/boyun travması, nöroşirurjikal girişimler, homosisteinüri, dislipidemi, obezite
- **Sebebi belirlenemeyen (İdiopatik):** Öykü, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik inceleme sonucu inmeye neden olabilecek herhangi risk faktörü saptanmamış olan olgular etiyojisi bilinmeyen inme olarak kabul edildi.

Çocukluk çağı iskemik inmelerinde hastaların genellikle aynı anda birden fazla risk faktörüne sahip olduğu bilinmektedir. Hastalar arasında risk faktörlerine göre demografik özellikler, radyolojik bulgular, tedaviler ve sonuçlar açısından karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla hastaların büyük bir bölümünü kapsayan kardiyak ve arteriopati ilişkili inmeleri içeren başka bir sınıflandırma daha yapılarak bu hasta grupları karşılaştırılmıştır. Aynı anda kardiyak ve arteriopati risk faktörü olan hastalarda, bunlardan hangisi inmeye neden olma açısından daha fazla rol oynuyorsa, bu faktör hastanın asıl risk faktörü olarak kabul edilmiştir.

3.5. Serebral Sinövenöz Tromboz Hastalarının Risk Faktörlerinin Gruplandırılması

Serebral sinövenöz tromboz hastalarının risk faktörleri baş-boyun hastalığı, akut sistemik durumlar, kronik sistemik durumlar, protrombotik durumlar, diğer nedenler ve idiopatik olmak üzere aşağıdaki gibi altı grupta incelendi:

- **Baş-boyun hastalığı:** enfeksiyonlar, beyin tümörleri, baş-boyun ameliyatları
- **Kronik sistemik durumlar:** hematolojik hastalık, malignite, kalp hastalığı
- **Enfeksiyonlar:** Sepsis, menenjit, sinüzit, epidural apse
- **Protrombotik durumlar:** trombofililer, protrombotik hastalık (nefrotik sendrom, homosistinüri), protrombotik ilaç
- **Diğer:** travma, dehidratasyon, kateterizasyon
- **İdiopatik:** Öykü, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik inceleme sonucu inmeye neden olabilecek herhangi risk faktörü saptanmamış olan olgular etiyojisi bilinmeyen inme olarak kabul edildi.

3.6. Tanımlar

3.6.1. Arterial İskemik İnme

Akut fokal nörolojik defisitle birlikte, kliniğe uyan anatomik arterial sulama sahasında BT veya MRG ile gösterilen parankimal enfarktı olan hastalar Aİİ olarak değerlendirilmiştir.

3.6.2. Serebral Sinovenöz Tromboz

Akut SSVT belirti ve bulguları (bilinç düzeyi değişikliği, baş ağrısı, papilödem, nöbet, fokal defisit gibi) ile başvuran hastada, radyolojik olarak bir veya daha fazla görüntüleme yöntemi ile (MRG ile MRV, BTV veya serebral kateter venografi), serebral ven veya dural venöz sinüslerde trombüs veya akımın kesintiye uğradığının gösterilmesi ile SSVT tanısı konulur. Beraberinde akut enfarkt olabilir veya olmayabilir.

3.6.3. Hastanın Başvurudaki Nörolojik Semptom ve Bulgularının Sınıflandırılması

- **Fokal nörolojik semptom ve bulgular:** hemiparezi, monoparezi, fasial paralizi, afazi, diplopi, görme kaybı, ataksi, duyuşsal bulgular, yutma güçlüğü, ihmal, gözlerde bir yöne deviasyon
- **Diffüz nörolojik semptom ve bulgular:** baş ağrısı, kusma, bilinç bozukluğu, papilödem, ense sertliği, baş dönmesi

3.6.4. Antitrombotik Tedavi Sınıflandırılması

Hastalara verilen antitrombotik tedaviler karşılaştırılırken, hastalara iskemik inmenin akut döneminde başlanmış olan tedaviler kullanılmıştır. Bazı hastalarda risk faktörünün devam edip etmemesine bağlı olarak, akut dönem geçtikten sonra da antitrombotik tedaviye devam edilmektedir. Ancak buna benzer uzun süreli kullanımlarda tedaviye genellikle ASA veya varfarin ile devam edilmektedir. Bu nedenle tedaviler karşılaştırılırken hastalar, tüm süreç boyunca kullandıkları tedavilere göre değil başlangıç tedavilerine göre gruplandırılmıştır.

3.6.5. Fonksiyonel Sonuçların Sınıflandırılması

Hastaların modifiye Rankin Skalası'na göre yapılan fonksiyonel değerlendirilmeleri iyi ($mRS < 3$) ve kötü ($mRS \geq 3$) sonuçlar olarak ikiye ayrılarak incelenmiştir (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Çocuklar İçin Modifiye Rankin Skalası [122, 127]

Skor	Tanım
0	Semptom yok
1	Semptom var ancak önemli bir engellilik yok, davranışlar yaşa uygun, gelişim normal
2	Hafif engelli; daha önce yaptığı herşeyi yapamaz ancak aynı yaş ve cinsiyetteki diğer çocuklarla benzer bağımsızlık derecesi (Kaba Motor Fonksiyon Ölçeği'nde seviye kaybı yok.)[147]
3	Orta engelli; yardıma ihtiyacı var ancak yardımsız yürür, daha küçük çocuklarda hafif fonksiyonel bozulmaya rağmen motor gelişimin yeterli düzeyde olması (Kaba Motor Fonksiyon Ölçeği'nde 1 seviye düşüş var.)

4	Orta ağır engelli; yardımsız yürüyemez (Kaba Motor Fonksiyon Ölçeği'nde en az 2 seviye düşüş var.)
5	Ağır engelli; yatağa bağımlı, devamlı ilgi ve bakım gerekir
6	Ölüm

*Kaba Motor Fonksiyon Ölçeği (*Gross Motor Function Classification System-GMFCS*)[147]

Hastaların nörolojik sonuçlarının incelenmesinde kullanılan bir diğer ölçek olan PSOM ise dil becerileri, bilişsel, kranial sinirler, motor, duyuşsal, serebellar fonksiyonlar ve yürüyüşü değerlendirmeyi amaçlayan, değerlendiriciler arası güvenilirliği kanıtlanmış, yapılandırılmış bir pediatrik nörolojik muayene ölçeğidir.[7]

PSOM test maddeleri çocukların gelişimsel beceri düzeylerine uygun olarak hazırlanmıştır. 2 yaşından küçük bebeklerde primitif refleksler ve gelişimin değerlendirilmesi de eklenmiştir. Muayene sonunda toplam 5 alanda puanlama yapılır:

1. Sağ duyuşsal-motor
2. Sol duyuşsal-motor
3. Ekspresif dil (dizartri dışı)
4. Reseptif dil
5. Bilişsel/davranışsal

Her bir alana 2 üzerinden puanlar verilir:

- 0: defisit yok
- 0,5: hafif defisit, fonksiyon normal
- 1: orta defisit, fonksiyon bozulmuş
- 2: ağır defisit, fonksiyon kaybolmuş

Toplam PSOM skoru bu 5 alt grup skorları toplamıdır, 0 (defisit yok) ile 10 (maksimum defisit) arasında değişir.

Toplam skor ise şu şekilde sınıflandırılır:

Tablo 3.2. PSOM’da Alt Grup Skorlarına Göre Defisitın Şiddeti ve Nörolojik Sonuçların Sınıflandırılması

İyi	
Normal	Tüm alanlarda skor 0
Hafif defisit	Sadece bir alanda skor 0,5
Kötü	
Orta defisit	İki, üç veya dört alanda skor 0,5 Bir alanda skor 1 ve bir alanda skor 0,5 Sadece bir alanda skor 1
Ağır defisit	Tüm alanlarda skor 0,5 Bir alanda skor 1 ve iki alanda skor 0,5 En az 2 alanda skor 1 En az bir alanda skor 2

3.6.6. Epilepsi İle İlgili Tanımlar

2014 yılında ILAE (*International League Against Epilepsy*) tarafından yapılmış olan son tanıma göre epilepsi tanısı aşağıdaki durumlarda konur.[148]

1. En az iki tetiklenmemiş (veya refleks) nöbetin en az 24 saat ara ile meydana gelmesi
2. Tetiklenmemiş bir nöbet (veya refleks nöbet) ve önümüzdeki 10 yıl içinde tekrarlayan nöbet görülmesi olasılığının %60’tan fazla olması
3. Epilepsi sendromu tanısı

Erken nöbet: Erişkinde yapılmış bir çalışmada 1000 inme hastasının prospektif değerlendirmesinde erken dönemde görülen nöbetlerin %98’inin ilk 48 saatte gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu sebeple inme semptomlarının başlangıcından sonra ilk 48 saatteki nöbetler “erken nöbet” olarak tanımlanmıştır.[149]

Uzak semptomatik nöbet: İnme semptomlarının başlangıcından sonraki 30 günlük dönemden sonra olan nöbet.

Yakın zamanda yapılmış retrospektif bir çalışmada, Aİİ sonrası çocukların ortanca ilk uzak semptomatik nöbet geçirme ya da epilepsi tanısı alma zamanı 2 yıldan az olarak bulunmuştur.[136]

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, inme sonrası 48 saat ile 2 yıl arasında, başka bir sebeple (ateş, enfeksiyon, hipoglisemi, elektrolit bozukluğu) tetiklenmemiş en az 2 nöbeti olan hastalar epileptik olarak kabul edilmiştir. Bu ilk 2 yıl boyunca nöbeti olmamış hastalar ise non-epileptik kabul edilmiştir.

Olası epilepsi tanısı ise inme sonrası 48 saat ile 2 yıl arasında, 1 tetiklenmemiş nöbet varlığında aşağıdakilerden birinin olması ile konulmuştur:

1. EEG’de epileptiform anomali varlığı (keskin dalgalar, diken ve yavaş dalgalar)
2. AEİ başlanmış olması

3.7. Çalışma Kaynakları

Hasta bilgileri arşiv dosyalarından ve Hacette Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Nucleus veri tabanı enformasyon sistemi kullanılarak incelenmiştir.

3.8. İstatistiksel Yöntemler

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasında ise; Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Etik Kurul Onayı: Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ‘nun 16.05.2017 tarihli toplantısında çalışma için onay verilmiştir. (Karar no: GO 17/303-28)

4. BULGULAR

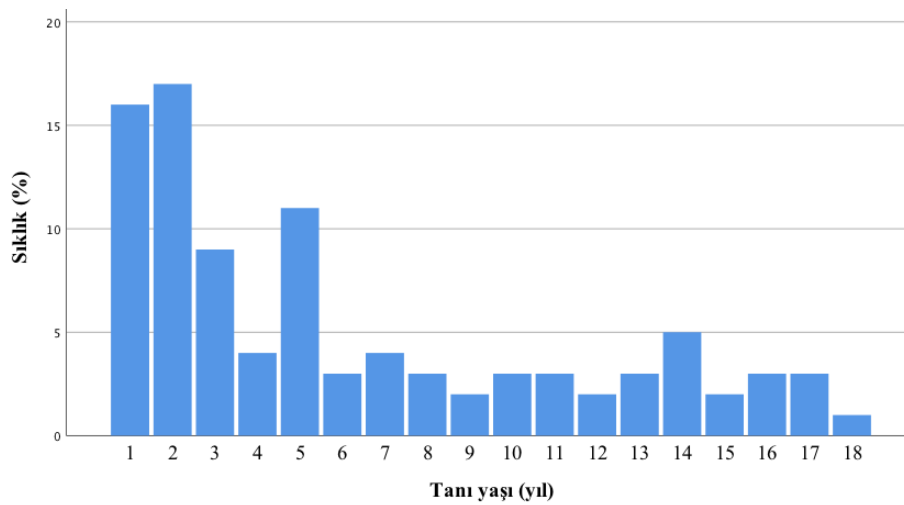
4.1. Aİİ Hastalarının Genel Özellikleri

Araştırma kapsamında Aİİ tanısı almış olan toplam 94 hasta incelendi. Bu hastaların listesi, klinik, radyolojik ve takip özellikleri Ek-1’de verilmiştir.

İncelenen hastaların %57,4’ü erkek, %42,6’sı kızdı. Hastaların ortalama tanı yaşı 4,13 yaş, ortalama çalışmaya alınma yaşları 10,7 yaş, ortalama takip süresi 3 yıldır. Hastaların %35,5’i 2; %60,6’sı 5 yaş ve altındaki çocuklardan oluşuyordu. Akrabalık bilgilerine ulaşılabilen 79 hastanın 7’sinde (%8,9) akraba evliliği öyküsü vardı. Bilgilerine ulaşılabilen 79 hastanın ise 7’sinde (%8,9) ailede erken yaşta (<50 yaş) geçirilmiş SVH öyküsü vardı. Hastaların 50’sinde (%53,2) bilinen bir hastalık varken, bu hastaların 22’si nörolojik bir hastalığa sahipti. Hastaların tanı yaşları, çalışmaya alındıklarındaki yaşları ve takip süreleri ay olarak Tablo 4.1’de verilmiştir. Ayrıca hastaların tanı anındaki yaşlarının yıl olarak dağılımı Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Aİİ Hastalarının Demografik Özellikleri

	n: 94 Medyan (Min-maks)
Tanı yaşı (ay)	49,5 (1-210)
Çalışmaya alındığı yaş (ay)	128 (6-336)
Takip süresi (ay)	35 (1-143)



Şekil 4.1. Aİİ Hastalarının Tanı Yaşlarının Dağılımı

4.2. Aİİ Hastalarının Tanıya Ulaşma Süreleri

Aİİ hastalarının tanıya ulaşma sürelerine bakıldığında, bilgilerine ulaşılabilen 81 hastanın 28'sinin (%34,6) semptomlar başladığında hastanede yatmakta olduğu, 48'inin (%59,3) semptom başlangıcından sonra 1 günden kısa sürede hastaneye getirildiği görüldü. Hastaneye getirilme süresinin en kısa 1 saat, en uzun ise 4 gün olduğu kaydedildi.

Hastaların hastane başvurusu ile hastalara tanı konulması arasında geçen süre incelendiğinde, bilgilerine ulaşılabilen 82 hastanın 59'una (%72) 1 günden kısa sürede, 6'sına ise (%7,3) 1 haftadan uzun sürede tanı konulmuştu. Hastane başvurusu ile tanı konulması arasında geçen süre en kısa 3 saat, iken en uzun 12 gün olarak kaydedilmişti. Hastaların tanıya ulaşma süreleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Aİİ Hastalarının Tanıya Ulaşma Süreleri

Semptom başlangıcından hastane başvurusuna kadar geçen süre:	n: 81 (%)
1 günden kısa	48 (59,3)
1 günden uzun	5 (6,2)
Hastanede yatanlar	28 (34,6)

Hastane başvurusu ile tanı konulması arasında geçen süre:	n: 82 (%)
1 günden kısa	59 (72)
1 gün-1 hafta arası	17 (20,7)
1 haftadan uzun	6 (7,3)

Aİİ hastalarının semptomların başlangıcında hastanede yatma veya ayaktan başvurma durumuna göre tanı alma süreleri karşılaştırıldığında hastanede yatan hastalar ile ayaktan başvuran hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,298$). Semptomlar başladığında hastanede yatmakta olan hastaların %80'i 1 günden kısa bir sürede tanı alırken, ayaktan başvuran hastaların %67,9'u 1 günden kısa sürede tanı almıştı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Aİİ Hastalarının Semptom Başlangıcında Hastanede Yatma ve Ayaktan Başvurma Durumuna Göre Tanı Alma Sürelerinin Karşılaştırılması

	Tanı konulma süresi <1 gün	Tanı konulma süresi >1 gün	Toplam	<i>p</i>

Yatan hastalar	20 (%80)	5 (%20)	25 (%100)	0,298
Ayaktan hastalar	36 (%67,9)	17 (%32,1)	53 (%100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

Aİİ hastalarında tanı sürecinde yapılan ilk görüntüleme yöntemine bakıldığında, 91 hastanın 44'üne (%48,4) beyin BT, 47'sine (%51,6) beyin MRG çekildiği görüldü. Beyin MRG çekilen tüm hastalara tanı konulurken, beyin BT çekilen hastaların %50'sine tanı konulamamıştı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Aİİ Hastalarında İlk Tercih Edilen Nöroradyolojik İnceleme ve BT ile Tanı Konulma Oranları

	n: 91 (%)
Beyin BT	44 (48,4)
Normal sonuç	22 (24,2)
Tanısal	22 (24,2)
Beyin MRG	47 (51,6)

Aİİ hastalarında ilk yapılan görüntüleme yöntemi ile tanıya ulaşma süreleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,212$). Ancak ilk görüntüleme yöntemi BT olan hastaların %65,9'una 1 günden kısa sürede tanı konulurken, ilk önce MRG çekilen hastaların %80'inde 1 günden kısa sürede tanıya ulaşılmıştı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Aİİ Hastalarında İlk Görüntüleme Yöntemi Olarak BT veya MRG Çekilmesine Göre Tanı Konulma Sürelerinin Karşılaştırılması

	Tanı konulma süresi <1 gün	Tanı konulma süresi >1 gün	Toplam	p
BT	27 (%65,9)	14 (%34,1)	41 (%100)	0,212
MRG	32 (%80)	8 (%20)	40 (%100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

4.3. Aİİ Hastalarının İnme İlişkili Risk Faktörleri

Aİİ tanılı 94 hasta risk faktörleri açısından gruplara ayrıldığında hastaların %95'inde en az bir risk faktörü olduğu görüldü (Tablo 4.6). Risk faktörleri gruplarına bakıldığında ise en çok protrombotik/hematolojik hastalıklar grubunda hasta bulunmakta, bunu kardiyak hastalıklar ve arteriopatiler izlemekteydi (Tablo 4.7).

Tablo 4.6. Aİİ Hastalarında Risk Faktörü Varlığı

	N: 94 (%)
Herhangi risk faktörü yok	5 (5,3)
1 risk faktörü	27 (28,7)
>1 risk faktörü	62 (66)

Tablo 4.7. Aİİ Hastalarının Risk Faktörlerinin Dağılımı*

Risk Faktörü	n (%)
Arteriopati	31/94 (33)
Moyamoya hastalığı	6
Moyamoya sendromu	4
MOPD-II	2
Down sendromu	1
Hereditör sferositoz	1
Diseksiyon	6
Sistemik vaskülit	6
ADA2 eksikliği	3
SLE+AFAS	1
Behçet hastalığı	1
Crohn hastalığı	1
Post-varisella	4
Diğer	5
NF-1	1
Radyasyon vaskülopatisi	1
Fibromusküler displazi	1
Mikotik anevrizma	1
Schimke immunoosseöz displazi	1
Sebebi bilinmeyen	1
Kardiyak	34/87 (39)
Toplam konjenital kalp hastalığı:	25 (28,7)
<u>Kompleks konjenital kalp hastalıkları:</u>	12 (13,7)
Büyük arter transpozisyonu	3
Aort koarktasyonu	2
Atrioventriküler septal defekt	2
Fallot tetralojisi	1
Triküspit etrezisi	1
Fonksiyonel tek ventrikül	1
Biküspit orta	1
ASD + VSD	1

<u>İzole septal defektler:</u>	13 (14,9)
PFO	9
ASD	4
Konjenital kalp hastalığı + girişimsel işlem (kateterizasyon veya ameliyat sonrası dönem)	10 (11,4)
Edinilmiş kardiyak hastalıklar	10 (11,4)
Enfektif endokardit	3
Kardiyak trombüs	4
Kalp yetmezliği	2
Kalp kapak hastalığı	1
Atrial miksoma	1
Miyokardit	1
Aritmi	1
Protrombotik/hematolojik	
En az 1 protrombotik risk faktörü varlığı	63/79 (79,7)
En az 2 protrombotik risk faktörü varlığı	25/79 (31,6)
Demir eksikliği anemisi	17/90 (18,9)
MTHFR 677 (Homozigot)	7/62 (11,2)
Homosistein >15	3/64 (4,6)
Lipoprotein(a) >30	12/50 (24)
Faktör V leiden (Heterozigot)	9/65 (13,8)
Faktör V leiden (Homozigot)	0
Protrombin 20210 A (Heterozigot)	2/65 (3)
Protrombin 20210 A (Homozigot)	0
PAI (Heterozigot)	20/42 (47,6)
PAI (Homozigot)	7/42 (16,6)
Protein C düşüklüğü (tekrarlayan)	2/79 (2,5)
Protein S düşüklüğü (tekrarlayan)	2/76 (2,6)
Antitrombin III düşüklüğü (tekrarlayan)	2/73 (2,7)
Faktör VIII yüksekliği (akut dönemde)	17/75 (22,6)
Antifosfolipid antikorlar (akut dönemde)	
Lupus antikoagülanı	
Antikardiyolipin antikor	2/63
β2 glikoprotein-1 antikor	6/63
	1/1
Total kolesterol veya VLDL yüksekliği	13/54
Protrombotik ilaç kullanımı	6 (6,3)

Protrombotik duruma yol açan sistemik hastalık	6 (6,3)
Hematolojik malignite	2
SLE+AFAS	1
Nefrotik sendrom	1
Hipereozinofilik sendrom	1
CD59 eksikliği	1
Hereditör sferositoz	1
Enfeksiyon	33/94 (35,1)
Minör enfeksiyonlar	
Üst solunum yolu enfeksiyonu	13
Gastroenterit	1
Pnömoni	7
Sepsis	2
Enfektif endokardit	3
Miyokardit	1
Su çiçeği	4
Menenjit	9
Derin boyun enfeksiyonu	1
Selülit	1
Dental apse	1
Malignite*	7 (7,4)
Diğer	
Travma	10 (10,6)
SSS cerrahisi	7 (7,4)
Cerrahi, diğer	8 (8,5)
Dehidratasyon	1 (1)
Sebebi belirlenemeyen	9 (9,6)
*Maligniteler ve tümör: ALL, DNET, NHL, servikal lipoblastom, hipotalamokiazmatik pilomiksoid astrositom, optik gliom, karaciğerde matür teratom	

* Hastaların %60,6'sında birden fazla risk faktörü mevcuttur, bu nedenle aynı hasta birden fazla kategoride yer almıştır.

DNET: Disembriyoplastik Nöroepitelyal Tümör

NHL: Non-hodgkin Lenfoma

4.4. Aİİ Hastalarının Başvuru Semptom ve Bulguları

Aİİ hastalarının başlangıç semptomları ve patolojik muayene bulgularına bakıldığında, hastaların 76'sının (%81,7) fokal nörolojik semptom ve bulguları

olduğu, en sık hemiparezi ve ikinci olarak fasial paralizi ile başvurdukları görüldü (Tablo 4.8). Hastaların 24'ünün (%25,8) diffüz nörolojik semptom ve bulguları olduğu, bunlardan ise en sık kusma ile başvurdukları görüldü. 28 hastanın (%30,4) başlangıçta nöbet geçirdiği, bu nöbetlerin %50'sinin fokal başlangıçlı olduğu görüldü.

Tablo 4.8. Aİİ Hastalarının Başvurudaki Semptomları ve Patolojik Muayene Bulguları

	n (%)
Fokal nörolojik semptom ve bulgular	76/93 (81,7)
Hemiparezi	56
Fasial paralizi	24
Monoparezi	12
Parestezi	7
Afazi	6
Dışa bakış kısıtlılığı	3
Ataksi	3
Diplopi*	2
Gözlerde bir yöne deviasyon	2
Anizokori	2
Görme kaybı	1
Yutma güçlüğü	1
İhmal	1
Pinpoint pupil	1
Diffüz nörolojik semptom ve bulgular	24/93 (25,8)
Kusma	14
Bilinç bozukluğu	10
Baş ağrısı	7
Baş dönmesi	5
Ense sertliği	3
Papilödem	2
Ateş	9/93 (9,7)
Nöbet	28/92 (30,4)
Fokal	14
Jeneralize	9
Bilinmeyen	5

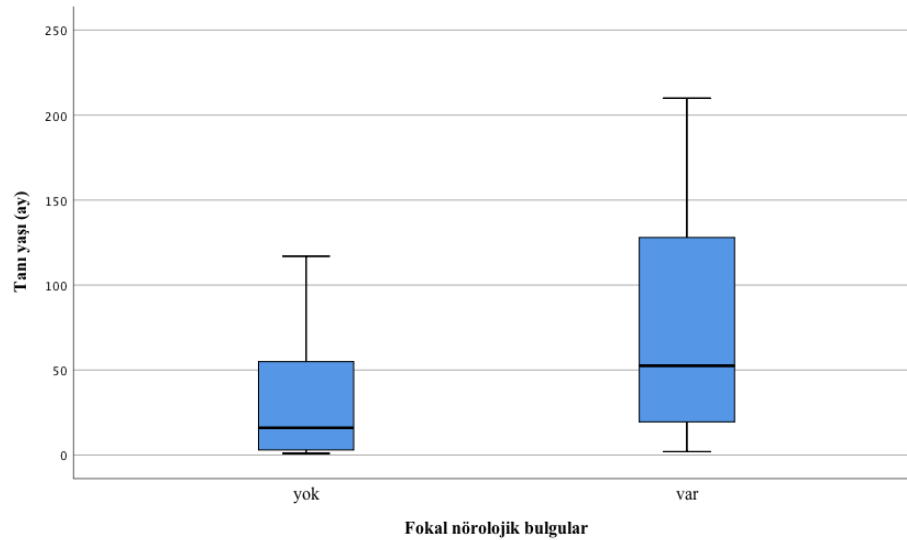
*Diplopi enfarkt nedeniyle oluşabilecek kranial sinir felcine bağlı olabileceği gibi, kafa içi basıncın arttığı durumlarda VI. kranial sinirin etkilenmesi sonucu da oluşabilir. İkinci durumda diffüz bir semptom olarak da değerlendirilebilir. Diplopi bir hastada III. kranial sinir çekirdeği enfarktına bağlı idi.

4.4.1. Fokal Nörolojik Bulgu ile Prezente Olan Hastaların Genel ve Nöroradyolojik Özellikleri

Fokal nörolojik bulgu ile gelen ve fokal nörolojik bulgu ile gelmeyen hastalar tanı yaşlarına göre incelendiğinde fokal nörolojik bulgu ile prezente olan hastaların ortalanca yaşlarının anlamlı olarak daha büyük olduğu görüldü ($p=0,002$) (Tablo 4.9, Şekil 4.2).

Tablo 4.9. Fokal Nörolojik Bulgu ile Prezente Olan ve Olmayan Hastaların Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması

	Tanı Yaşı (ay) Medyan (Min-maks)	<i>p</i>
Fokal nörolojik bulgu var	52,5 (2-210)	0,002
Fokal nörolojik bulgu yok	16 (1-117)	



Şekil 4.2. Fokal Nörolojik Bulgu ile Prezente Olan ve Olmayan Hastaların Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması

Fokal nörolojik bulgu ile başvuran hastalar fokal nörolojik bulgu ile başvurmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında, tanı konulma süresi ($p=0,539$), kardiyak risk faktörünün olup olmaması ($p=0,401$), MRG'de bir veya birden fazla arter sahası tutulması ($p=0,164$), MRG'de tek taraflı veya bilateral tutulum olması ($p=0,130$), küçük/büyük damar sahasının tutulmuş olması ($p=0,569$) veya anterior/posterior dolaşımın tutulmuş olması ($p=0,176$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak arteriopatisi olan hastalar, arteriopatisi olmayan hastalara göre daha sık fokal nörolojik bulgu ile prezente olmuştu ($p=0,046$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Aİİ Hastalarının Arteriopatisi Olup Olmama Durumuna Göre, Prezantasyonda Fokal Nörolojik Bulgu Varlığının Karşılaştırılması

	Fokal nörolojik bulgu yok	Fokal nörolojik bulgu var	Toplam n: 93	<i>p</i>
Arteriopati yok	15 (%23,8)	48 (%76,2)	63 (%100)	0,046
Arteriopati var	2 (%6,7)	28 (%93,3)	30 (%100)	

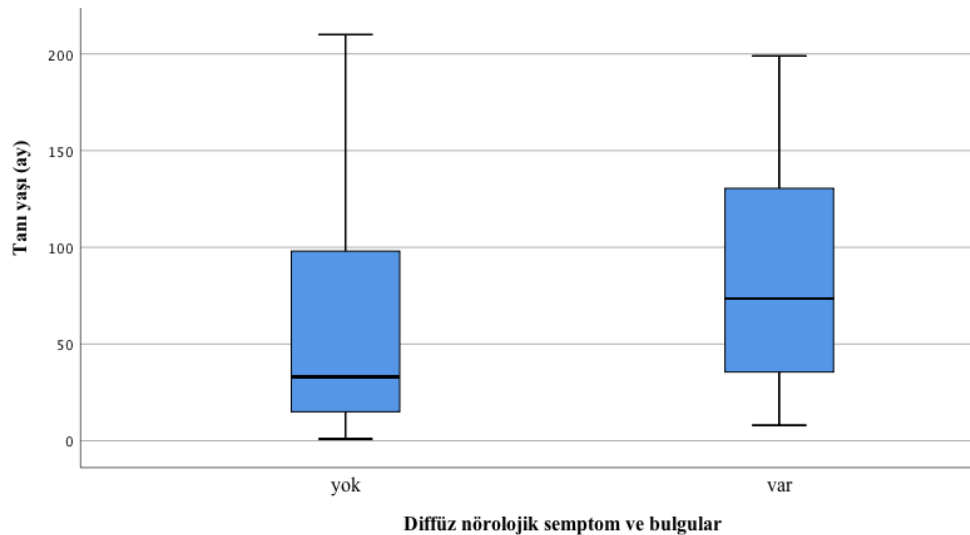
Yüzdeler satır yüzdesidir.

4.4.2. Diffüz Nörolojik Bulgu ile Prezente Olan Hastaların Genel ve Nöroradyolojik Özellikleri

Diffüz nörolojik bulgu ile gelen ve diffüz nörolojik bulgu ile gelmeyen hastalar tanı yaşlarına göre incelendiğinde diffüz nörolojik bulgu ile prezente olan hastaların ortalama yaşlarının anlamlı olarak daha büyük olduğu görüldü ($p=0,045$) (Tablo 4.11, Şekil 4.3).

Tablo 4.11. Diffüz Nörolojik Bulgu ile Prezente Olan ve Olmayan Hastaların Tanı Anındaki Yaşlarının Karşılaştırılması

	Tanı Yaşı (ay) Medyan (Min-maks)	<i>p</i>
Diffüz nörolojik bulgu var	73,5 (8-199)	0,045
Diffüz nörolojik bulgu yok	33 (1-210)	



Şekil 4.3. Diffüz Nörolojik Bulgu ile Prezente Olan ve Olmayan Hastaların Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması

Diffüz nörolojik bulgu ile başvuran hastalar diffüz nörolojik bulgu ile başvurmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında, tanı konulma süresi ($p=0,951$), kardiyak risk faktörünün olup olmaması ($p=0,801$), arteriopati risk faktörü olup olmaması ($p=0,707$), MRG'de bir veya birden fazla arter sahasının tutulması ($p=0,273$), MRG'de tek taraflı veya bilateral tutulum olması ($p=0,129$) veya anterior/posterior dolaşımın tutulmuş olması ($p=0,113$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak büyük damar sahası tutulumu olan hastalar, küçük damar sahası tutulumu olan hastalara göre daha sık diffüz nörolojik bulgu ile prezente olmuştu ($p=0,022$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Aİİ Hastalarının Küçük veya Büyük Damar Sahası Tutulumuna Göre, Prezantasyonda Diffüz Nörolojik Bulgu Varlığının Karşılaştırılması

	Diffüz nörolojik bulgu yok	Diffüz nörolojik bulgu var	Toplam n: 93	<i>p</i>
Küçük damar sahası	26 (%89,7)	3 (%10,3)	29 (%100)	0,022
Büyük damar sahası	43 (%67,2)	21 (%32,8)	64 (%100)	

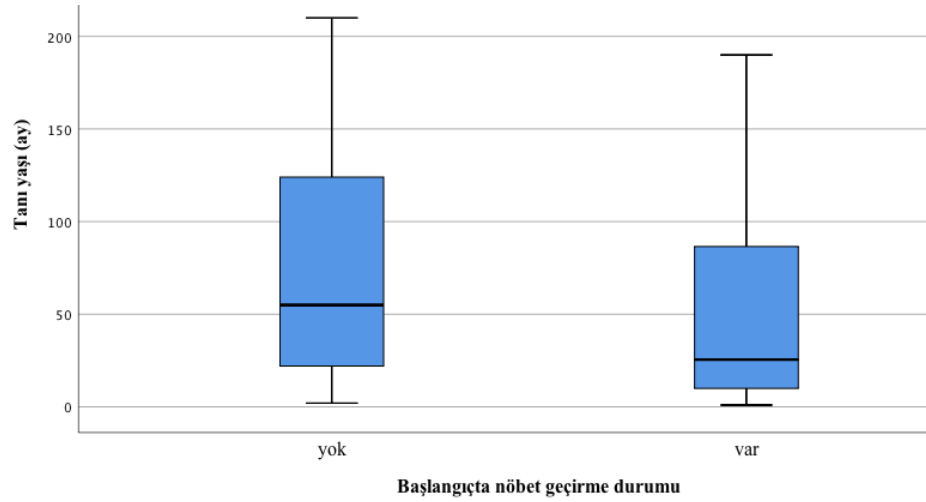
Yüzdeler satır yüzdesidir.

4.4.3. Nöbet ile Prezente Olan Hastaların Genel ve Nöroradyolojik Özellikleri

Başlangıçta nöbet geçiren ve geçirmeyen hastalar tanı yaşlarına göre incelendiğinde nöbet ile prezente olan hastaların ortanca yaşlarının anlamlı olarak daha küçük olduğu görüldü ($p=0,019$). (Tablo 4.13 ve Şekil 4.4).

Tablo 4.13. Nöbet Geçirerek ile Prezente Olan ve Olmayan Hastaların Tanı Anındaki Yaşlarının Karşılaştırılması

	Tanı Yaşı (ay)/ Medyan (Min-maks)	<i>p</i>
Nöbet yok	55 (2-210)	0,019
Nöbet var	25,5 (1-190)	



Şekil 4.4. Nöbet Geçirerek ile Prezente Olan ve Olmayan Hastaların Tanı Anındaki Yaşlarının Karşılaştırılması

Nöbet ile prezente olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, tanı konulma süresi ($p=0,310$), halihazırda hastanede yatıyor olma durumu ($p=0,079$), kardiyak risk faktörünün olup olmaması ($p=0,442$), arteriopati risk faktörü olup olmaması ($p=0,585$), ateşi olup olmaması ($p=0,125$), MRG’de bir veya birden fazla arter sahası tutulması ($p=0,086$), MRG’de tek taraflı veya bilateral tutulum olması ($p=0,057$), küçük veya büyük damar sahasının tutulmuş olması ($p=0,932$), korteks tutulumu olup olmaması ($p=0,529$), anterior/posterior dolaşımın tutulmuş olması ($p=0,970$) veya gelişinde diffüz nörolojik bulgu varlığı ($p=0,382$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak gelişinde fokal nörolojik bulgusu olanlar, fokal nörolojik bulgusu olmayanlara göre daha az sıklıkta nöbet ile prezente olmuştu ($p=0,001$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Aİİ Hastalarının Bazı Özelliklerinin Prezantasyonda Nöbet Varlığı Açısından Karşılaştırılması

	Nöbet yok	Nöbet var	Toplam	<i>p</i>
Tanı konulma süresi <1 gün	42 (%72,4)	16 (%27,6)	58 (%100)	0,310
Tanı konulma süresi >1 gün	14 (%60,9)	9 (%39,1)	23 (%100)	
Hastaneden yatan	14 (%53,8)	12 (%46,2)	26 (%100)	0,079
Ayaktan başvuran	39 (%73,6)	14 (%26,4)	53 (%100)	
Kardiyak risk faktörü yok	37 (%72,5)	14 (%27,5)	51 (%100)	0,442
Kardiyak risk faktörü var	22 (%64,7)	12 (%35,3)	34 (%100)	

Arteriopati yok	42 (%67,7)	20 (%32,3)	62 (%100)	0,585
Arteriopati var	22 (%73,3)	8 (%26,7)	30 (%100)	
Ateşi yok	60 (%72,3)	23 (%27,7)	83 (%100)	0,125
Ateşi var	4 (%44,4)	5 (%55,6)	9 (%100)	
Fokal nörolojik semptom ve bulgular yok	5 (%31,3)	11 (%68,8)	16 (%100)	0,001
Fokal nörolojik semptom ve bulgular var	59 (%77,6)	17 (%22,4)	76 (%100)	
Diffüz nörolojik semptom ve bulgular yok	49 (%72,1)	19 (%27,9)	68 (%100)	0,382
Diffüz nörolojik semptom ve bulgular var	15 (%62,5)	9 (%37,5)	24 (%100)	
Tek arter sulama sahasında enfarkt	44 (%75,9)	14 (%24,1)	58 (%100)	0,086
Birden fazla arter sulama sahasında enfarkt	20 (%58,8)	14 (%41,2)	34 (%100)	
Tek tarafta enfarkt	51 (%75)	17 (%25)	68 (%100)	0,057
Bilateral enfarkt	13 (%54,2)	11 (%45,8)	24 (%100)	
Küçük damar sahası	20 (%69)	9 (%31)	29 (%100)	0,932
Büyük damar sahası	44 (%69,8)	19 (%30,2)	63 (%100)	
Anterior dolaşım	45 (%69,2)	20 (%30,8)	65 (%100)	0,970
Posterior dolaşım	11 (%68,8)	5 (%31,3)	16 (%100)	
Anterior+posterior dolaşım	8 (%72,7)	3 (%27,3)	11 (%100)	
Korteks tutulumu var	41 (%71,9)	16 (%28,1)	57 (%100)	0,529
Korteks tutulumu yok	23 (%65,7)	12 (%34,3)	35 (%100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

4.5. Aİİ Hastalarının Nöroradyolojik İncelemeleri

4.5.1. Aİİ Hastalarının Beyin MRG Özellikleri

Aİİ hastalarının beyin MRG'leri incelendiğinde, akut enfarktların 70'inde (%74,4) subkortikal bölgenin, 59'unda (%62,7) korteksin ve 22'sinde (%23,4) infratentorial bölgenin tutulduğu görüldü. Lezyonların lateralitesine bakıldığında 38'inin (%40,4) sol taraflı, 31'inin (%33) sağ taraflı ve 25'inin (%26,6) bilateral olduğu görüldü. Hastaların 57'sinde (%60,6) tek arter sahası, 37'sinde (39,4) ise birden fazla arter sulama sahası tutulmuştu. Hastaların 65'inde (%69,2) büyük damar, 29'unda (%30,8) küçük damar tutulumu vardı. Hastaların 66'sında (%70,2) anterior

dolaşım, 16'sında (%17) posterior dolaşım, 12'sinde (%12,8) ise anterior ve posterior dolaşım birlikte tutulmuştu. En çok tutulan beyin bölgesi bazal ganglionlar iken, en az etkilenen beyin bölgesi beyin sapı idi. 8 hastada enfarkt içinde kanama bulguları vardı. Hastaların MRG bulguları Tablo 4.15'te özetlenmiştir.

Tablo 4.15. Aİİ Hastalarının Beyin MRG Özellikleri

	n: 94 (%)
Enfarktın yerleşimi	
Kortikal ve subkortikal	32 (34)
Sadece subkortikal	25
Sadece kortikal	15
Kortikal, subkortikal ve infratentorial	10
Sadece infratentorial	7
Subkortikal ve infratentorial	3
Kortikal ve infratentorial	2
Lateralite	
Sağ	31 (33)
Sol	38 (40,4)
Bilateral	25 (26,6)
Tutulan arter sayısına göre	
Tek	57 (60,6)
Çoklu	37 (39,4)
Tutulan arter özelliğine göre	
Büyük damar	65 (69,2)
Küçük damar (perforan)	29 (30,8)
Dolaşım	
Anterior	66 (70,2)
Posterior	16 (17)
Anterior ve posterior	12 (12,8)
Etkilenen beyin yapısı	
Frontal	38 (40,4)
Parietal	41 (43,6)
Temporal	32 (34)
Oksipital	16 (17)
Bazal ganglion	63 (67)
Talamus	10 (10,6)
Beyin sapı	9 (9,6)
Serebellum	17 (18)
Kanama	
Enfarkt içine	8 (8,5)
Enfarkt dışında	1 (1)
Yok	85 (90,5)

4.5.2. Aİİ Hastalarının MR Anjiyografi Özellikleri

Aİİ hastalarının beyin MR anjiyografileri incelendiğinde, 94 hastanın 58'ine (%61,7) MRA çekildiği; bu MRA'ların 18'nin sonucunun normal olduğu, 40'ının sonucunun anormal olduğu görüldü. Anormal olarak sonuçlanan 40 anjiyografi incelemesinin 15'inde bilateral, 25'inde unilateral patoloji olduğu saptandı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Aİİ Hastalarının MR Anjiyografi Özellikleri

	n: 94 (%)
MRA yok	36
MRA var	58 (61,7)
Normal	18
Anormal	40
Bilateral	15
Unilateral	25

4.5.3. Lezyon Özellikleri ile Hasta Özelliklerinin Karşılaştırılması

Aİİ hastaların tanı anındaki yaşları

- Enfarktın unilateral/bilateral olması ($p=0,641$),
- Bir veya birden fazla arter sahası tutulumu olması ($p=0,966$),
- Anterior/posterior dolaşım tutulumu olması ($p=0,232$),
- Büyük veya küçük damar tutulumu olması ($p=0,242$)
- Kanama varlığı ($p=0,832$) açısından karşılaştırıldığında gruplar içinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark saptanmadı.

4.5.4. Lezyon Özellikleri ile Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

Aİİ hastalarında bir veya birden fazla arter sahasında enfarkt olması durumuna göre (tek/multifokal enfarkt) lezyonlar kardiyak veya arteriopatik risk faktörleri olup olmaması açısından karşılaştırılmış, ancak istatistiksel açıdan anlamlı olabilecek ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Risk Faktörlerine Göre Lezyonların Tek veya Multifokal Olma Durumu

	Tek enfarkt	Multifokal enfarkt	Toplam	<i>p</i>
Kardiyak risk faktörü yok	37 (%71,2)	15 (%28,8)	52 (%100)	0,085
Kardiyak risk faktörü var	18 (%53)	16 (%47)	34 (%100)	
Arteriopati yok	43 (%67,2)	21 (%32,8)	64 (%100)	0,142
Arteriopati var	16 (%51,6)	15 (%48,3)	31 (%100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

Aİİ hastalarında enfarktın tek veya çift taraflı oluşuna göre lezyonlar kardiyak veya arteriopatik risk faktörleri olup olmaması açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 4.18). Kardiyak risk faktörü olanlarda, kardiyak risk faktörü olmayanlara göre bilateral enfarkt olma olasılığı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,007$).

Tablo 4.18. Risk Faktörlerine Göre Enfarktın Tek veya Çift Taraflı Olma Durumu

	Unilateral enfarkt	Bilateral enfarkt	Toplam	<i>p</i>
Kardiyak risk faktörü yok	44 (%84,6)	8 (%15,4)	52 (%100)	0,007
Kardiyak risk faktörü var	20 (%58,8)	14 (%41,2)	34 (%100)	
Arteriopati yok	46 (%71,9)	18 (%28,1)	64 (%100)	0,812
Arteriopati var	23 (%74,2)	8 (%25,8)	31 (%100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

Aİİ hastalarında enfarktın küçük veya büyük damar sahasını tutma durumuna göre lezyonlar kardiyak veya arteriopatik risk faktörleri olup olmaması açısından karşılaştırılmış, sonuçta istatistiksel açıdan anlamlı olabilecek bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Risk Faktörlerine Göre Enfarktın Küçük veya Büyük Damar Sahasını Tutma Durumu

	Küçük damar sahası	Büyük Damar sahası	Toplam	<i>p</i>
Kardiyak risk faktörü yok	16 (%30,8)	36 (%69,2)	52 (%100)	0,877
Kardiyak risk faktörü var	11 (%32,3)	23 (%67,7)	34 (%100)	

Arteriopati yok	23 (%35,9)	41 (%64,1)	64 (%100)	0,099
Arteriopati var	6 (%19,3)	25 (%81,7)	31 (%100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

Aİİ hastalarında enfarktın anterior, posterior dolaşımında veya anterior ve posterior dolaşımın her ikisinde birden olmasına göre lezyonlar, kardiyak veya arteriopatik risk faktörleri olup olmaması açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 4.20). Kardiyak risk faktörü olanlarda, kardiyak risk faktörü olmayanlara göre anterior ve posterior dolaşımın beraber tutulumu istatistiksel olarak anlamlı olarak daha çok ve posterior dolaşım tutulumu daha az bulunmuştur ($p=0,016$).

Tablo 4.20. Risk Faktörlerine Göre Enfarktın Anterior veya Posterior Dolaşımında Bulunma Durumu

	Anterior dolaşım	Posterior dolaşım	Anterior+ posterior dolaşım	Toplam	p
Kardiyak risk faktörü yok	38 (%73,1)	11 (%21,2)	3 (%5,8)	52 (%100)	0,016
Kardiyak risk faktörü var	24 (%70,5)	2 (%6)	8 (%23,5)	34 (%100)	
Arteriopati yok	44 (%68,8)	10 (%15,6)	10 (%15,6)	64 (%100)	0,438
Arteriopati var	23 (%74,2)	6 (%19,3)	2 (%6,5)	31 (%100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

Aİİ hastalarında enfarkta kanamanın eşlik etmesi durumuna göre lezyonlar kardiyak veya arteriopatik risk faktörleri olup olmaması açısından karşılaştırılmış, sonuçta istatistiksel açıdan anlamlı olabilecek bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Risk Faktörlerine Göre Enfarkta Kanama Eşlik Etmesi Durumu

	Kanama yok	Kanama var	Toplam	p
Kardiyak risk faktörü yok	49 (%94,2)	3 (%5,8)	52 (%100)	0,320
Kardiyak risk faktörü var	30 (%88,2)	4 (%11,8)	34 (%100)	
Arteriopati yok	56 (%87,5)	8 (%12,5)	64 (%100)	0,147
Arteriopati var	30 (%96,8)	1 (%3,2)	31 (%100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

Hastalar kardiyak veya arteriopatik risk faktörlerine göre MR anjiyografinin normal, tek taraflı patolojik, bilateral patolojik olması açısından karşılaştırılmıştır

(Tablo 4.22). Arteriopati risk faktörü olanlarda, arteriopati risk faktörü olmayanlara göre anjiyografinin normal olma olasılığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük, bilateral patolojik olma olasılığı daha yüksektir ($p=0,017$).

Tablo 4.22 Risk Faktörlerine Göre MRA Bulgularının Dağılımı

	Normal	Tek taraflı patolojik	Bilateral patolojik	Toplam	<i>p</i>
Kardiyak risk faktörü yok	10 (%28,6)	16 (%45,7)	9 (%25,7)	35 (%100)	0,926
Kardiyak risk faktörü var	6 (%36,8)	8 (%66,7)	4 (%69,2)	18 (%100)	
Arteriopati yok	13 (%38,2)	17 (%50)	4 (%11,8)	34 (%100)	0,017
Arteriopati var	5 (%20,8)	9 (%33,3)	11 (%45,8)	25 (%100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

4.6. Aİİ Hastalarında Kullanılan Tedaviler

4.6.1. Aİİ Hastalarında Kullanılan Antitrombotik Tedavilerin Özellikleri

Aİİ hastalarında akut dönemde başlanan tedaviler incelendiğinde, 94 hastanın 84'üne (%89,3) bir antitrombotik/trombolitik tedavi başlandığı görüldü. Bu 84 hastanın 8'i aynı zamanda akut inme epizodu öncesinde de altta yatan hastalıklarına yönelik idame antitrombotik tedavi almaktaydı. Tedavi alan 84 hastanın 33'ü sadece antikoagülasyon tedavisi, 30'u antikoagülasyon tedavisi ve antitrombosit tedavi, 20'si sadece antitrombosit tedavi almıştı. Bir hastaya tPA verilmişti. Başlangıçta kullanılan tedavilerin dağılımı Tablo 4.23'te verilmiştir.

Tablo 4.23. Aİİ Hastalarında Akut Dönemde Kullanılan Antitrombotik ve Trombolitik Tedaviler

	n: 94 (%)
Tedavi yok	10 (10,6)
Tedavi var	84 (89,3)
Sadece antikoagülasyon	33
Sadece antiplatelet	20
Antikoagülasyon ve antiplatelet	30
Trombolitik*	1

***Trombolitik tedavi alan vaka:** Daha önce bilinen bir hastalığı olmayan 15 yaşında erkek hasta enfektif endokardit şüphesi (biküspit aort kapağında verrü) ve buna bağlı olduğu düşünülen renal arter stenozu tanıları ile yatarak izlemde ve buna yönelik hali hazırda aralıklı TPA ve devamlı heparin infüzyonları almaktayken, ani gelişen bilinç bozukluğu, sağ hemiparezi, çift görme ve jeneralize nöbet sonrası, beyin MRG’de serebellum, talamus ve mezensefalonda bilateral akut enfarkt ve beyin MRA’da bilateral PCA’nın P1 kökünde ince kalibrede akım görülerek semptom başlangıcından itibaren 7. saatte başlanmak üzere 5 saat TPA infüzyonu almış, sonrasında heparin infüzyonu ve daha sonra enoksaparin ile antikoagülasyona devam edilmiştir. 6 yıl sonraki izleminde hastanın sadece sağ hemiparezi olduğu (mRS:2), epilepsisinin olmadığı görülmüştür.

Tanı anında beyin MRG’de kanaması olan 9 Aİİ hastasının 8’ine antitrombotik tedavi başlanmıştı. Antitrombotik tedavi başlandıktan sonra bunlar dışında 3 hastada daha enfarkt içine kanama olduğu görülmüştü. Klinik önemi olmayan kanamaları ortaya çıkan bu hastaların biri ASA, 2’si enoksaparin tedavisi almaktaydı. Enoksaparin alan hastalardan birinde tedaviye aynı şekilde devam edilmiş, diğerinin tedavisi ASA ile değiştirilmişti. ASA altında kanaması olan hastanın ise tedavisi tamamen kesilmişti.

Aİİ hastalarında akut ve kronik dönemde kullanılan antitrombotik tedaviler incelendiğinde, 94 hastanın 63’ünde DMAH, 61’inde ASA, 5’inde UFH, 5’inde varfarin ve 3’ünde klopidogrel kullanıldığı görüldü (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Aİİ Hastalarında Kullanılan Antitrombotik Tedaviler

	n: 94
Antikoagülasyon	
Enoksaparin	62
Fondaparinux	1
UFH	5
Varfarin	5
Antitrombosit	
ASA	61
Klopidogrel	3

4.6.2. Aİİ Hastalarında Risk Faktörlerine Göre Başlangıçta Verilen Antitrombotik Tedaviler

Aİİ hastaları kardiyak ve arteriopatik risk faktörlerine göre ilk tedavide sadece antikoagülasyon tedavisi, sadece antitrombosit tedaviler veya her ikisinin birlikte kullanılması (kombine tedavi) ve tedavi verilmemesi açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 4.25). Kardiyak risk faktörü olan hastalara, kardiyak risk faktörü olmayanlara

göre sadece antikoagülasyon tedavisinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla verildiği gözlemlenmiştir ($p=0,042$).

Tablo 4.25. Risk Faktörlerine Göre İlk Verilen Tedavi Türlerinin Dağılımı

	Tedavi yok	Sadece antikoagülasyon	Sadece antitrombosit	Antikoagülasyon + Antitrombosit	Toplam (%)	<i>p</i>
Kardiyak risk faktörü yok	8 (%15,4)	14 (%26,9)	13 (%25)	17 (%32,7)	52 (100)	0,042
Kardiyak risk faktörü var	2 (%5,9)	18 (%52,9)	3 (%8,8)	11 (%32,4)	34 (100)	
Arteriopati yok	7 (%10,9)	28 (%43,8)	13 (%20,3)	16 (%25)	64 (100)	0,150
Arteriopati var	3 (%9,8)	7 (%22,5)	7 (%22,5)	14 (%45,2)	31 (100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

Hastaların kardiyak ve arteriopatik risk faktörlerine göre, başlangıç tedavisi olarak antikoagülan ve antitrombosit tedaviyi birlikte alma durumu karşılaştırıldığında, arteriopati risk faktörüne sahip olanların bu riske sahip olmayanlara göre başlangıç tedavisi olarak kombine tedavi alma oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,047$) (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Risk Faktörlerine Göre Başlangıçta Antikoagülan ve Antitrombosit Tedavinin Birlikte Başlanması Durumu

	Kombine tedavi almayan	Antikoagülan + antitrombosit tedavi alan	Toplam	<i>p</i>
Kardiyak risk faktörü yok	35 (%67,3)	17 (%32,7)	52 (%100)	0,973
Kardiyak risk faktörü var	23 (%67,6)	11 (%32,4)	34 (%100)	
Arteriopati yok	48 (%75)	16 (%25)	64 (%100)	0,047
Arteriopati var	17 (%54,8)	14 (%45,2)	31 (%100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

Hastaların kardiyak ve arteriopatik risk faktörlerine göre, başlangıç tedavisi olarak sadece antikoagülan tedavi alma durumu karşılaştırıldığında, arteriopati risk faktörü olanların olmayanlara göre, başlangıç tedavisinde sadece antikoagülasyon alma oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0,045$). Ayrıca kardiyak risk faktörü olanların kardiyak risk faktörü olmayanlara

göre, başlangıç tedavisinde sadece antikoagülasyon alma oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,014$) (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Risk Faktörlerine Göre Başlangıçta Sadece Antikoagülan Tedavi Başlanması Durumu

	Sadece antikoagülasyon almayan*	Sadece antikoagülasyon alan	Toplam	<i>p</i>
Kardiyak risk faktörü yok	38 (%73,1)	14 (%26,9)	52 (%100)	0,014
Kardiyak risk faktörü var	16 (%48,6)	18 (%51,4)	34 (%100)	
Arteriopati yok	36 (%56,3)	28 (%43,8)	64 (%100)	0,045
Arteriopati var	24 (%80)	7 (%20)	31 (%100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

*Sadece antikoagülasyon almayan grup: Herhangi tedavi almayan, sadece antitrombosit tedavi alan ve her iki tedaviyi birlikte alan hastalardan oluşur.

Hastaların kardiyak ve arteriopatik risk faktörlerine göre, başlangıç tedavisi olarak herhangi antikoagülan tedavi (sadece antikoagülasyon veya kombine tedavi) alma durumu karşılaştırıldığında, kardiyak risk faktörü olanların kardiyak risk faktörü olmayanlara göre, başlangıç tedavisinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha çok oranda antikoagülasyon tedavisi aldıkları görülmüştür ($p=0,007$) (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Risk Faktörlerine Göre Başlangıçta Herhangi Antikoagülan Tedavi Başlanması Durumu

	Antikoagülan tedavi almayan	Antikoagülan tedavi alan	Toplam	<i>p</i>
Kardiyak risk faktörü yok	20 (%38,5)	32 (%61,5)	52 (%100)	0,007
Kardiyak risk faktörü var	4 (%11,8)	30 (%88,2)	34 (%100)	
Arteriopati yok	20 (%31,3)	44 (%68,8)	64 (%100)	0,585
Arteriopati var	8 (%25,8)	23 (%74,2)	31 (%100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

Sadece antitrombosit tedavisi alma durumu ile kardiyak veya arteriopatik risk faktörleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p=0,243/0,117/0,739$). Hastaların kardiyak ve arteriopatik risk faktörlerine göre, başlangıç tedavisi olarak herhangi antitrombosit tedavi alma durumu

karşılaştırıldığında, arteriopatisi olanların arteriopatisi olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha çok oranda antitrombosit tedavi aldıkları saptanmıştır ($p=0,040$) (Tablo 4.33).

Tablo 4.29. Risk Faktörlerine Göre Başlangıçta Herhangi Antitrombosit Tedavi Başlanması Durumu

	Antitrombosit tedavi almayan	Antitrombosit tedavi alan	Toplam	<i>p</i>
Kardiyak risk faktörü yok	22 (%42,3)	30 (%57,7)	52 (%100)	0,134
Kardiyak risk faktörü var	20 (%58,8)	14 (%41,2)	34 (%100)	
Arteriopati yok	35 (%54,7)	29 (%45,3)	64 (%100)	0,040
Arteriopati var	10 (%32,2)	21 (%67,8)	31 (%100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

4.6.3. Aİİ Hastalarında Kullanılan Antiepileptik Tedavilerin Özellikleri

Aİİ hastalarının taburculukta almakta olduğu antiepileptik tedaviler incelendiğinde 33'ünün (%35,1) AEİ aldığı görüldü, bu 33 hastanın 3'ü Aİİ öncesinde de bilinen hastalıkları nedeniyle AEİ almaktaydı. 33 adet AEİ tedavisinin 25'inin monoterapi şeklinde olduğu görüldü. En çok kullanılan AEİ levetirasetamdı, bunu fenobarbital takip ediyordu. AEİ tedavilerinin dağılımı Tablo 4.30'da gösterilmiştir.

Tablo 4.30. Aİİ Hastalarında Taburculukta Antiepileptik İlaç Tedavileri

	n: 94 (%)
AEİ tedavisi verilenler	33 (35,1)
Monoterapi	25
Çoklu ilaç tedavisi	8
AEİ	
Levetirasetam	11
Fenobarbital	9
Karbamazepin	7
Fenitoin	5
Okskarbazepin	4
Valproik asit	2
Gabapentin	2
Lamotrijin	1
Klonazepam	1

4.6.4. Aİİ Hastalarında Antitrombotik Dışı Tedaviler

Aİİ hastalarında akut dönemde antitrombotik tedavi dışında, ICA'ya stent yerleştirilmesi, dekompresif kraniektomi, beyin ödemi tedavisi, antibiyotik ve antiviral tedaviler de uygulanmıştır. Kronik dönemde ise altta yatan hastalığa yönelik medikal tedavi verilmiş, rekürrensi önlemek amacıyla PFO kapatılması ve moyamoyada bir indirekt revaskülarizasyon tekniği olan *Burr-hole* ameliyatı yapılmıştır. Antitrombotik tedavi dışındaki tedavilerin dağılımı Tablo 4.31'de gösterilmiştir.

Tablo 4.31. Aİİ Hastalarında Antitrombotik Dışı Tedaviler

	n: 94 (%)
Cerrahi/İnvazif girişimler	6
PFO kapatılması	2
ICA stenti*	2
Burr-hole**	1
Dekompresif kraniektomi***	1
Beyin ödemi medikal tedavisi****	5
Antibiyotik	9
Antiviral*****	2
Primer hastalığa yönelik tedaviler*****	10
<p>*Stent takılan hastalar spontan bilateral ICA diseksiyonu olan bir hasta ve fibromusküler displazisi olan bir hastadır.</p> <p>**Burr-hole ameliyatı moyamoya hastalığı olan bir hastada yapılmıştır.</p> <p>***Bir moyamoya hastasında revaskülarizasyon ameliyatı sonrası komplikasyon olarak gerçekleşen tek taraflı ACA ve MCA enfarktı sonrası akut dönemde yapılmıştır.</p> <p>****Tedavide deksametazon kullanılmıştır.</p> <p>*****Asiklovir</p> <p>*****Hastalar Behçet hastalığı ve tanısı konulamamış vaskülit gibi tanılarla kortikosteroid; hipereozinofilik sendrom için hidroksiüre ve imatinib, ADA2 eksikliği için etanercept tedavileri almıştır.</p>	

4.7. Aİİ Hastalarında Sonuçlar

Aİİ hastalarının inme sonrası takiplerine bakıldığında 94 hastanın 26'sının poliklinik takiplerine devam etmediği görülmüştür. Bilgilerine ulaşılabilen hastaların %60'ı fizik tedavi rehabilitasyonu alıyor, %13,2'si özel eğitim alıyordu. Hastaların %19,4'ünde inme rekürrensi yaşanmıştı. Takipte hastaların %58,8'inde

nörolojik defisit mevcuttu, %36,8'i ise normaldi. 3 hasta izlemde eksitus olmuştu. Bunların ikisi ALL, KKH ve enfektif endokardit gibi altta yatan hastalığa; biri ise Aİİ'ye bağlı nörolojik kötüleşme nedeniyle kaybedilmişti. Bu sonuçlar Tablo 4.32'de gösterilmiştir. Ayrıca çalışma kapsamında poliklinikte değerlendirilen 10 hastanın psikometrik değerlendirme ve 14 hastanın PSOM değerlendirme sonuçları Ek-3'de verilmiştir.

Tablo 4.32. Aİİ Hastalarında Sonuçlar

	n (%)
Fizik tedavi	43/71 (60,6)
Özel eğitim	9/68 (13,2)
Rekürrens	14/72 (19,4)
Sonuçlar	
Normal	25/68 (36,8)
Defisit	40/68 (58,8)
İnme ilişkili ölüm	1/68 (1,5)
İnme ilişkisiz ölüm	2/68 (2,9)

4.7.1. Aİİ Hastalarında Fonksiyonel Sonuçlar

Aİİ hastalarının 68'inde medyan 35 ay (min-max:1-143 ay) olan takip sürelerinin sonunda yapılan değerlendirmelerde, hastaların %33,8'inin herhangi nörolojik defisitinin olmadığı, %66,1'inin modifiye Rankin Skoru'nun (mRS) 3'ten küçük olduğu görüldü. Tablo 4.33'te skora göre hasta dağılımı verilmiştir.

Tablo 4.33. Aİİ Hastalarında Sonuçlar (Modifiye Rankin Skalası)

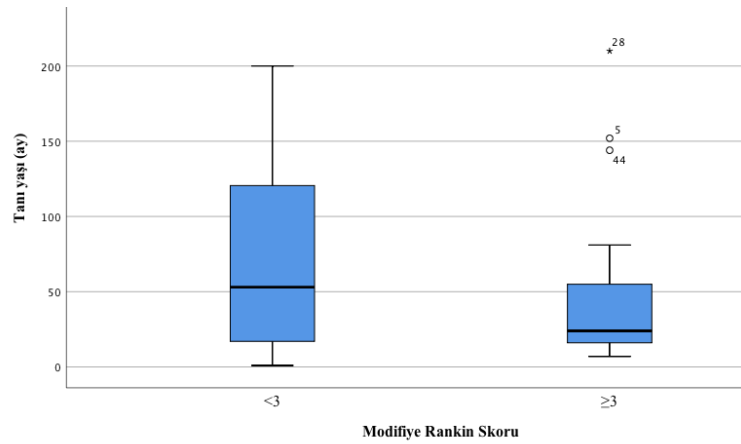
Modifiye Rankin Skoru	n: 68* (%)	Kümülatif Yüzde
0	23	33,8
1	10	48,5
2	12	66,1
3	13	85,2
4	4	91,1
5	3	95,6
6	3	100,0
*Kalan 26 hasta poliklinik kontrollerine devam etmemiştir.		

Aİİ hastalarında fonksiyonel sonuçlar, iyi ($mRS < 3$) ve kötü ($mRS \geq 3$) olarak ikiye ayrılıp bu iki grup ile tanı yaşları, cinsiyet, önceden bilinen hastalığının olması, risk faktörleri, geliş muayene bulguları, gelişinde nöbet olması, lezyon özellikleri, antitrombotik tedavi verilmesi, AEİ kullanımı, FTR alması, kesin epilepsi tanısı olması ve rekürrens varlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Aİİ hastalarında mRS ile tanı yaşı arasındaki ilişkiye bakıldığında, hastaların tanı yaşlarının ortanca değeri, kötü sonuca sahip ($mRS \geq 3$) grupta daha küçük olsa da aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ($p=0,067$) (Tablo 4.34 ve Şekil 4.5).

Tablo 4.34. Aİİ Hastalarında İyi ve Kötü Sonuçları Olanların Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması

	Tanı Yaşı (ay) Medyan (Min-maks)
$mRS < 3$	55 (1-200)
$mRS \geq 3$	24 (7-210)
$p=0,067$	



Şekil 4.5. Aİİ Hastalarında İyi ve Kötü Sonuçları Olanların Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması

Aİİ hastalarında cinsiyet ($p=0,981$), önceden bilinen hastalığı olması ($p=0,105$), kardiyak neden olup olmaması ($p=0,144$), arteriopati olup olmaması ($p=0,155$), başvuruda fokal nörolojik bulgu olup olmaması ($p=0,749$), başvuruda diffüz nörolojik bulgu olup olmaması ($p=0,146$), bilinç bozukluğu olup olmaması ($p=0,096$), anterior/posterior dolaşımın tutulması ($p=0,464$), unilateral/bilateral enfarktı olması ($p=0,071$), enfarkta eşlik eden kanama olup olmaması ($p=0,668$),

frontal lob tutulumu ($p=0,108$), parietal lob tutulumu ($p=0,153$), temporal lob tutulumu ($p=0,146$), oksipital lob tutulumu ($p=0,485$), bazal ganglion tutulumu ($p=0,473$), talamus tutulumu ($p=0,695$), beyin sapı tutulumu ($p=0,695$), serebellum tutulumu ($p=0,160$), antitrombotik tedavi verilip verilmemesi ($p=0,442$) ve rekürrens durumu ($p=0,168$) ile kötü sonuçlar açısından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Buna karşılık semptomlar başladıktan sonra ilk 48 saatte nöbeti olanlarda ($p=0,030$), multifokal enfarktı olanlarda ($p=0,004$), büyük damar sahası tutulumu olanlarda ($p=0,001$), taburculukta AEİ kullanımı olanlarda ($p=0,011$), FTR alanlarda ($p=0,001$) ve kesin epilepsi tanısı alanlarda ($p=0,009$) istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde sonuçların daha kötü olduğu görülmüştür (Tablo 4.35).

Tablo 4.35. Aİİ Hastalarının Bazı Özelliklerinin İyi ve Kötü Sonuçlar Açısından İncelenmesi

	mRS<3	mRS≥3	Toplam	p
İlk 48 saatte nöbet yok	32 (%76,2)	10 (%23,8)	42 (%100)	0,030
İlk 48 saatte nöbet var	12 (%50)	12 (%50)	24 (%100)	
Tek enfarkt	35 (%77,8)	10 (%22,2)	45 (%100)	0,004
Multifokal enfarkt	10 (%43,5)	13 (%56,5)	23 (%100)	
Unilateral enfarkt	37 (%71,2)	15 (%28,8)	52 (%100)	0,117
Bilateral enfarkt	8 (%50)	8 (%50)	16 (%100)	
Küçük damar sahası	21 (%95,5)	1 (%4,5)	22 (%100)	0,001
Büyük damar sahası	24 (%52,2)	22 (%47,8)	46 (%100)	
Bilinç bozukluğu yok	42 (%70)	18 (%30)	60 (%100)	0,068
Bilinç bozukluğu var	3 (%37,5)	5 (%62,5)	8 (%100)	
AEİ kullanımı yok	32 (%78)	9 (%22)	41 (%100)	0,011
AEİ kullanımı var	13 (%48,1)	14 (%51,9)	27 (%100)	
FTR almıyor	24 (%92,3)	2 (%7,7)	26 (%100)	0,001
FTR alıyor	21 (%53,8)	18 (%46,2)	39 (%100)	
Epilepsi değil veya olası	40 (%72,7)	15 (%27,3)	55 (%100)	0,009
epilepsi				
Kesin epilepsi	3 (%30)	7 (%70)	10 (%100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

Tekrarlayan Protein C düşüklüğü olan iki hastadan birinin aynı zamanda moyamoya hastalığı ve DEA vardı, izlemde mRS 3 olarak değerlendirilmiştir. Diğer

tekrarlayan Protein C düşüklüğü olan hastanın ise aynı zamanda tekrarlayan Protein S düşüklüğü, DEA, Faktör VIII yüksekliği, osteogenesis imperfekta ve skolyoz cerrahisi öyküsü vardı. Protein S'nin tekrarlayan düşüklüğü olan bir hastanın ise aynı zamanda nefrotik sendromu, antitrombin III düşüklüğü, lipoprotein(a) yüksekliği, hiperlipidemisi ve DEA'sı vardı. Bu hastanın izlemde nörolojik defisiti kalmamıştı.

4.7.2. Aİİ Hastalarında Epilepsi

Aİİ hastalarının semptomların başlangıcından itibaren ilk 48 saatte nöbet geçirme oranı %37,4'tü. Bu oran 48 saat ile 2 yıl arasında %23,5; 2 yıldan sonra ise %18,8 idi (Tablo 4.36).

Tablo 4.36. Aİİ Hastalarında İzlemde Nöbet Varlığı

	n: hasta sayısı (%)
Semptom başlangıcından sonra ilk 48 saatte	34/91 (37,4)
48 saat-2yıl arası	16/68 (23,5)
2 yıldan sonra	12/64 (18,8)

Aİİ hastalarının izlem süresi tanı koymak için yeterli olan ve bilgilerine ulaşılabilen 68'inde epilepsi tanılarına bakıldığında 55'inde (%80,9) epilepsi olmadığı, 3'ünde olası epilepsi olduğu, 10'unda (%14,7) ise kesin epilepsi tanısı olduğu görüldü (Tablo 4.37).

Tablo 4.37. Aİİ Hastalarında İzlemde Epilepsi Tanıları

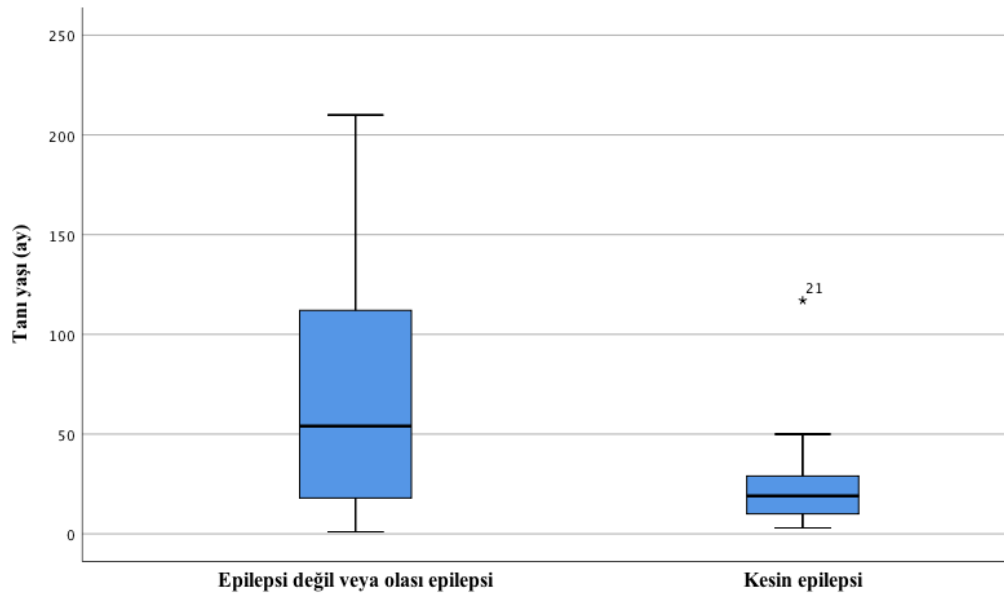
	n: 68 (%)
Epilepsisi yok	55 (80,9)
Olası epilepsi	3 (4,4)
Kesin epilepsi	10 (14,7)

Aİİ hastalarında kesin epilepsi tanısı ile tanı yaşları, cinsiyet, önceden bilinen hastalığının olması, risk faktörleri, geliş muayene bulguları, gelişinde nöbet olması, lezyon özellikleri, antitrombotik tedavi verilmesi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Aİİ hastalarında izlemde kesin epilepsi tanısı konulması ile tanı yaşı arasındaki ilişkiye bakıldığında, kesin epilepsi tanısı alan hastaların tanı yaşlarının epilepsisi olmayan veya olası epilepsisi olan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha küçük olduğu saptandı ($p=0,030$) (Tablo 4.38 ve Şekil 4.6).

Tablo 4.38. Aİİ Hastalarından Kesin Epilepsi Tanısı Alan ve Almayanların Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması

	Tanı Yaşı (ay) Medyan (Min-maks)
Epilepsi değil veya olası epilepsi	54 (1-210)
Kesin Epilepsi	19 (3-117)
$p=0,030$	



Şekil 4.6. Aİİ Hastalarından Kesin Epilepsi Tanısı Alan ve Almayanların Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması

Aİİ hastalarında cinsiyet ($p=1$), bilinen hastalığı olup olmaması ($p=0,085$), kardiyak neden olup olmaması ($p=0,464$), arteriopati olup olmaması ($p=0,307$), başvuruda fokal nörolojik bulgu olup olmaması ($p=0,197$), başvuruda diffüz nörolojik bulgu olup olmaması ($p=0,128$), anterior/posterior dolaşımın tutulması ($p=0,141$), tek/multifokal enfarkt olması ($p=0,058$), enfarkta eşlik eden kanama olup olmaması

($p=1$), başvuruda bilinç bozukluğunun olup olmaması ($p=0,88$), frontal lob tutulumu ($p=0,066$), parietal lob tutulumu ($p=0,480$), temporal lob tutulumu ($p=1$), bazal ganglion tutulumu ($p=0,502$), talamus tutulumu ($p=0,593$), beyin sapı tutulumu ($p=0,593$), serebellum tutulumu ($p=0,163$), antitrombotik tedavi verilip verilmemesi ($p=0,611$) ile hastanın izlemde kesin epilepsi tanısı alması açısından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Buna karşılık semptomlar başladıktan sonra ilk 48 saatte nöbeti olanlarda ($p=0,003$), bilateral enfarkt olanlarda ($p=0,025$), büyük damar sahası tutulumu olanlarda ($p=0,024$), korteks tutulumu olanlarda ($p=0,039$), oksipital lob tutulumu olanlarda ($p=0,034$), taburculukta AEİ kullanımı olanlarda ($p=0,000$) izlemde istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha sık kesin epilepsi tanısı konulduğu görülmüştür (Tablo 4.39). İleride kesin epilepsi tanısı almış olan hastaların hepsi taburculukta AEİ tedavisi almıştır.

Tablo 4.39. Aİİ Hastalarının Bazı Özelliklerinin Kesin Epilepsi Tanısı Açısından İncelenmesi

	Epilepsi değil veya olası epilepsi	Kesin epilepsi	Toplam	p
İlk 48 saatte nöbet yok	42 (%95,5)	2 (%4,5)	44 (%100)	0,003
İlk 48 saatte nöbet var	16 (%66,7)	8 (%33,3)	24 (%100)	
Tek enfarkt	43 (%91,5)	4 (%8,5)	47 (%100)	0,058
Multifokal enfarkt	15 (%71,4)	6 (%28,6)	21 (%100)	
Unilateral enfarkt	49 (%90,7)	5 (%9,3)	54 (%100)	0,025
Bilateral enfarkt	9 (%64,3)	5 (%35,7)	14 (%100)	
Küçük damar sahası	22 (%100)	0 (%0)	22 (%100)	0,024
Büyük damar sahası	36 (%78,3)	10 (%21,7)	46 (%100)	
Kortikal tutulum yok	27 (%96,4)	1 (%3,6)	28 (%100)	0,039
Kortikal tutulum var	31 (%77,5)	9 (%22,5)	40 (%100)	
Oksipital lob tutulumu yok	52 (%89,7)	6 (%10,3)	58 (%100)	0,034
Oksipital lob tutulumu var	6 (%60)	4 (%40)	10 (%100)	
AEİ kullanımı yok	42 (%100)	0 (%0)	42 (%100)	0,000
AEİ kullanımı var	16 (%61,5)	10 (%38,5)	26 (%100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

4.7.3. Aİİ Hastalarında Rekürrens

Aİİ hastalarının takip bilgilerine ulaşılan 72'sinin 14'ünde (%19,4) inme rekürrensi yaşanmıştır.

Aİİ hastalarında rekürrens ile tanı yaşları, önceden bilinen hastalığının olması, kardiyak risk faktörleri, arteriopati risk faktörleri, protrombotik risk faktörü varlığı, lipoprotein(a) yüksekliği, lezyon özellikleri, antitrombotik tedavi verilmesi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Aİİ hastalarında tanı yaşı ($p=0,621$), kardiyak neden olup olmaması ($p=0,707$), tek/ multifokal enfarkt olması($p=0,284$), bilateral/unilateral enfarkt olması ($p=1$), küçük/büyük damar sahası tutulumu ($p=0,213$), anterior/posterior dolaşımın tutulması ($p=0,508$), enfarkta eşlik eden kanama olup olmaması ($p=1$), herhangi bir ameliyat sonrası post-op dönemde olma durumu ($p=0,103$), frontal lob tutulumu ($p=0,429$), parietal lob tutulumu ($p=0,575$), temporal lob tutulumu ($p=0,368$), oksipital lob tutulumu ($p=1$), bazal ganglion tutulumu ($p=0,216$), talamus tutulumu ($p=0,167$), serebellum tutulumu ($p=1$), antitrombotik tedavi verilip verilmemesi ($p=0,641$) ile inme rekürrensi açısından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

İnme rekürrensi ile protrombotik risk faktörü olması arasındaki ilişkiye bakıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamakla beraber ($p=0,146$), herhangi protrombotik risk faktörü olmayan grupta rekürrens oranı (%22,7), en az bir protrombotik risk faktörü olan gruba göre (%9,4) daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.40). Lipoprotein(a) yüksekliği ile rekürrens arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,661$); protrombotik risk faktörü varlığında olduğu gibi ters bir ilişki burada da görülmüştür.

Buna karşılık önceden bilinen hastalığı olanlarda ($p=0,008$), arteriopati risk faktörü olanlarda ($p=0,001$), beyin sapı tutulumu olanlarda ($p=0,026$) rekürrensin istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha çok olduğu görülmüştür (Tablo 4.40).

Tablo 4.40. Aİİ Hastalarının Bazı Özelliklerinin Rekürrens Açısından İncelenmesi

	Rekürrens yok	Rekürrens var	Toplam	<i>p</i>

Bilinen hastalığı yok	42 (%95,5)	2 (%4,5)	44 (%100)	0,008
Bilinen hastalığı var	38 (%76)	12 (%24)	50 (%100)	
Arteriopatisi yok	60 (%93,8)	4 (%6,3)	64 (%100)	0,001
Arteriopatisi var	21 (%67,7)	10 (%32,3)	31 (%100)	
Beyin sapı tutulumu yok	75 (%88,2)	10 (%11,8)	85 (%100)	0,026
Beyin sapı tutulumu var	5 (%55,6)	4 (%44,4)	9 (%100)	
Protrombotik risk faktörü yok	17 (%77,3)	5 (%22,7)	22 (%100)	0,146
En az bir protrombotik risk faktörü var	48 (%90,6)	5 (%9,4)	53 (%100)	
Lipoprotein(a) normal (<30 mg/dl)	31 (%81,6)	7 (%18,4)	38 (%100)	0,661
Lipoprotein(a) yüksek (>30 mg/dl)	11 (%91,7)	1 (%8,3)	12 (%100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

4.8. Aİİ Hastalarının Kardiyak ve Arteriopati Etiyolojilerine Göre Hasta Özellikleri ve Karşılaştırılması

Aİİ hastaları başlıca risk faktörü kategorileri olan kardiyak nedenlere bağlı ve arteriopatiye bağlı inmesi olan hastalar incelendiğinde, kardiyak grupta 29, arteriopati grubunda 27 hasta vardı. İki grup arasında tanı yaşları, cinsiyet ve akrabalık öyküsü açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi ($p=0,131$, $p=0,553$, $p=0,241$). Ancak kardiyak hastaların ortanca tanı yaşı arteriopati risk faktörüne sahip hastalara göre küçüktü. Akrabalık öyküsü arteriopati grubunda %34,8'di ve bu oran çalışmamızdaki ortalama akrabalık öyküsü oranı olan %8,9'dan yüksekti.

Kardiyak hastalarda bilateral tutulum daha fazlaydı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (0,063). Kardiyak hastalar daha sıklıkla tek başına antikoagülan tedavi almaktaydı ($p=0,046$). Arteriopati grubunda mRS=0 olması (tamamen normal olma) durumu daha azdı ($p=0,028$). Arteriopati, kardiyak etiyolojili inmelere göre daha yüksek oranda kötü fonksiyonel sonuçlarla ilişkiliydi ancak bu istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,063$). Rekürrens arteriopati grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,036$).

Kardiyak ve arteriopatik etiyolojiye sahip hastaların özellikleri Tablo 4.41'de verilmiştir.

Tablo 4.41. Aİİ Hastalarının Kardiyak ve Arteriopati Etiyolojilerine Göre Hasta Özellikleri ve Karşılaştırılması*

	Kardiyak	Arteriopati	p
Hasta sayısı:	29	27	
Tanı yaşı: medyan (min-max)	27 (1-199)	50 (8-210)	0,131
E:K	17:12	17:10	
Enfeksiyon birlikteliği	11 (%37,9)	7 (%25,9)	
Klinik prezentasyon			
Fokal nörolojik bulgu ile	22/28 (%78,5)	25 (%92,5)	0,140
Diffüz nörolojik bulgu	8/28 (%28,5)	5 (%18,5)	0,380
Nöbet	9/28 (%32)	7 (%25,9)	0,611
Radyolojik bulgular			
Büyük damar tutulumu	19 (%65,5)	23 (%85)	0,089
Multifokal enfarkt	12 (%41,3)	12 (%44,4)	0,816
Bilateral tutulum	12 (%41,5)	5 (18,5)	0,063
Anterior/posterior/Anterior+posterior tutulum	20/2/7	21/1/5	0,733
Eşlik eden kanama	2 (%6,8)	0	
Tedavi			
Tedavi yok:	2	3	
Tedavi var:	27 (%93)	24 (%89)	
Sadece antikoagülasyon	16	5	0,046
Sadece antitrombosit	3	5	0,382
Antikoagülan+antitrombosit	8	14	0,063
Sonuçlar			
Rekürrens	3 (%11)	9 (%33,3)	0,036
Epilepsi gelişimi (kesin ve olası tanı)	2/20 (%10)	6/22 (%27,2)	0,154
Normal/defisit/ölüm	11/8/0	5/17/0	
mRS			
0	10/20 (%50)	4/22 (%18)	0,028
1	2/20 (%10)	5/22 (%22,7)	
2	5/20 (%25)	4/22 (%18)	
3	2/20 (%10)	5/22 (%22,7)	
4	0	3/22 (%13,6)	

5	1/20 (%5)	1/22 (%4,5)	
6	0	0	
mRS\geq3	3/20 (%15)	9/22 (%40)	0,063

*Aynı anda kardiyak ve arteriopati risk faktörüne sahip olan hastalarda, inme etiyojisinde daha baskın olduğu düşünülen faktör göz önüne alınmıştır.

Kardiyak risk faktörüne sahip olan hastalardan 12 kompleks konjenital kalp hastası (izole septal defektler hariç) incelendiğinde, medyan tanı yaşının düştüğü (17,5 ay [1-180]) görülüyordu. Bu hastaların ortanca tanı yaşı, septal defekti olan ve edinilmiş kardiyak risk faktörü olan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı sonuç olmasa da daha düşüktü (medyan 17,5 ay-57 ay) ($p=0,230$). Bu hastaların daha çok girişimler sonrasında inme geçirdiği; dokuzunun kardiyak cerrahi, birinin ortopedik cerrahi sonrası inmesinin olduğu saptandı. Hastalar girişimler sonrası en kısa ilk gün içinde, en uzun 22 gün sonra inme geçirmişti. Hastaların %63 fokal, %27'si diffüz nörolojik bulgularla prezente olurken, %45 hastada prezentasyonda nöbet vardı. KKH risk faktörüne bağlı inmesi olanların %75'inde multifokal enfarkt olduğu, %75'inde büyük damar tutulumu olduğu, %67'sinin bilateral olduğu, %33'ünün anterior ve posterior dolaşımı birlikte tuttuğu görülüyordu. Hiçbir hastada enfarkta eşlik eden kanama yoktu.

4.9. Aİİ Hastalarından Herhangi Risk Faktörü Saptanmayan veya Sadece Protrombotik Risk Faktörü Olan Hastaların Özellikleri

Herhangi bir risk faktörü olmayan veya protrombotik bazı risk faktörleri olup başka risk faktörü olmadığı için inme sebebinin doğrudan ilişkilendirilemediği 14 kişilik bir hasta grubu mevcuttu (Tablo 4.42). 14 hastanın dokuzu erkek, dördü kızdı. Hiçbirinin inme öncesinde bilinen hastalığı yoktu. 2'sinde akraba evliliği öyküsü vardı. Dört hastada inme öncesi ÜSYE geçirme öyküsü vardı, bir hasta dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu nedeniyle metilfenidat kullanmaktaydı, bir hastanın 8 ay önce su çiçeği aşısı yapılması öyküsü vardı.

Hastaların tanı yaşları 1 ile 16 arasında geniş bir dağılım gösteriyordu. Herhangi risk faktörü olmayan hastaların hepsinde ve sadece protrombotik risk faktörü olan hastaların biri dışında hepsinde bazal ganglion tutulumu mevcuttu. İki hasta dışında tüm hastalarda MCA segmentlerinin sulama alanlarını ilgilendiren enfarktlar vardı; bunların herhangi birinde kanama yoktu. Serebellum tutulumu olan bir hastanın

dışında hepsinde monoparezi veya hemiparezi vardı. 2 hasta nöbet ile başvurmuştu ancak takip süreleri yeterli olan hastaların hiçbirinde epilepsi gelişmemişti. Herhangi bir hastada rekürrens yaşanmamıştı. mRS sıfır ile üç arasında değişiyordu.

10 hastaya MRA çekilmişti, bunların beşi normadi. Diğerlerinin birinde PCA'da diğerlerinde ICA/MCA segmentlerinde gösterilmiş stenoz, incelmış akım, anevrizmatik genişleme, kontür irregülaritesi gibi patolojiler mevcuttu. Anormal MRA'sı olan hastaların sadece birine kontrol görüntüleme yapılmış ve vasküler görüntülemenin normale döndüğü gösterilmişti.

Tablo 4.42. Herhangi Risk Faktörü Saptanmayan veya Sadece Protrombotik Risk Faktörü Olan Hastaların Özellikleri

Hasta No	Tanıyaşı (yıl)	Cinsiyet	Akrabalık	Risk Faktörü	Geliş semptom /bulgu	Enfarkt bölgesi	MRA	Tedavi	Takip süresi	mRS
19	1	K	var	Yok	Sağ hemiparezi	Sol internal kapsül posterioru, sol sentrum semiovale	normal	ASA	-	-
27	1,5	K	-	Yok	Nöbet, sağ kolda güçsüzlük	Sol kaudatta kronik süreçte, sol globus pallidus ve sentrum semiovalede akut enfarktlar	yok	ASA	-	-
30	1,5	E	yok	Yok	Nöbet, sol hemiparezi, sol santral fasial paralizi	Sağ lentiform nukleus ve kaudat nukleus	yok	Enoksaparin ve ASA	9 yıl	3
41	3	E	yok	Yok	Sol hemiparezi	Sağ parietal korteks ve sağ bazal ganglion	yok	yok	5 ay	3
86	14,5	K	-	Yok	Sağ hemiparezi, sağ santral fasial paralizi, sağ hemihipoestezi, motor afazi	Sol insula, lentiform nukleus, kapsüla interna ön bacağı, parasantral alan	yok	Enoksaparin	7 yıl	2
21	1,5	K	yok	PAI heterozigot	Sol hemiparezi, sol santral fasial paralizi	Sağ internal kapsül arka bacağı ve kaudat nukleus kuyruk kesimi	normal	Enoksaparin, 6 ay sonra ASA	2 yıl	0
28*	1,5	E	yok	PAI heterozigot	Sağ hemipleji, Sağ fasial paralizi	Sol frontoparietal derin beyaz cevher, sol lentiform nukleus	Sol MCA M1 segmentinden itibaren ince	Enoksaparin	1 yıl	2
48*	4	K	yok	PAI heterozigot	Sağ kolda güç kaybı, sağ fasial paralizi	Sol lentiform nukleus	Sol proksimal kavernoöz ICA'da fuziform anevrizmatik genişleme, sol MCA süperior trunkus orijininde fokal stenoz	ASA	5 yıl	0

55*	5	E	-	PAI homozigot, lipoprotein(a) yüksek	Sağ hemiparezi	Sol lentiform çekirdek ve kaudat kuyruğu	Sol ICA distal kavernöz-supraklinoid parçasından M1 orijinine uzanan stenoz	ASA	-	-
58*	5	E	var	FVL heterozigot	Sol hemiparezi, baş ağrısı, kusma	Sağ talamus ve sağ oksipital lob	Sağ PCA P2de ileri derecede düzensiz konturda ve ince kalibrede akım	ASA, prednizolon	1 yıl	1
66	7,5	E	yok	PAI heterozigot, lipoprotein(a) yüksek, metilfenidat kullanımı	Sağ hemiparezi	Sol putamen, sol kaudat nukleus	normal	ASA	5 yıl	0
69	8	E	yok	FVL heterozigot, hiperlipidemi	Sol hemiparezi, sol hemihipoestezi, konuşmada bozulma	Sağ korona radiata, kaudat nukleus posterioru ve putamen	normal	Enoksaparin	2 yıl	0
70	9	E	yok	PAI homozigot	Halsizlik, iştahsızlık, bilinç bozukluğu, baş dönmesi, kusma, baş ağrısı, uykuya meyil	Sol serebellar hemisfer	normal	Enoksaparin ve ASA	4 yıl	0
91*	16,5	E	var	FVL heterozigot	Hipertansiyon, sağ kolda uyuma, güçsüzlük, dilde peltekleşme	Sol lentiform nukleus, kaudat gövde kesimi	Sol M1 segment kontür irregülaritesi, sağ vertebral arter intradural kesimde kontür irregülaritesi ve fokal inceltme; 1 ay sonra MRA normal.	UFH, enoksaparin	Yok	-

*FSA/TSA tanısı olabilecek hastalar.

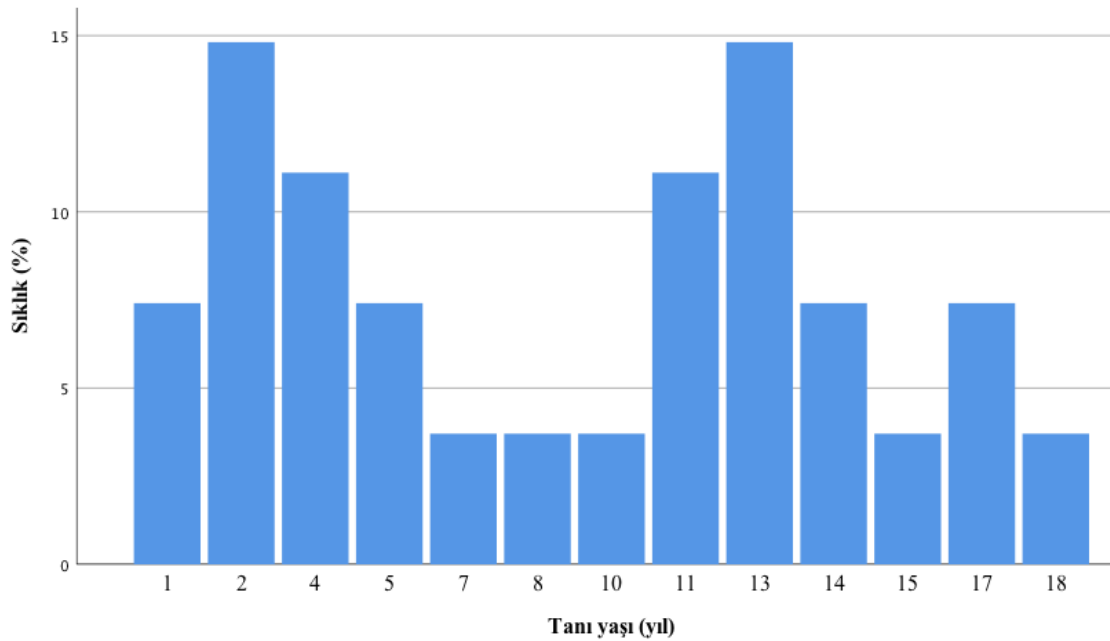
4.10. SSVT Hastalarının Genel Özellikleri

Araştırma kapsamında SSVT tanısı almış olan toplam 27 hasta incelendi. Bu hastaların listesi, klinik, radyolojik ve takipteki özellikleri Ek-2’de verilmiştir.

İncelenen hastaların %66,7’si erkek, %33,3’ü kızdı. Hastaların ortanca tanı yaşı 9,6 yaş, ortanca çalışmaya alınma yaşları 14,25 yaş, ortanca takip süresi 3,6 yıldır. Akrabalık bilgilerine ulaşılabilen 20 hastanın 4’ünde (%20) akraba evliliği öyküsü vardı. Hastaların 19’unda (%70) bilinen bir hastalık, bunların 6’sında ise nörolojik bir hastalık vardı. Hastaların tanı yaşları, çalışmaya alındıklarındaki yaşları ve takip süreleri ay olarak Tablo 4.43’te verilmiştir. Ayrıca hastaların tanı anındaki yaşlarının yıl olarak dağılımı Şekil 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.43. SSVT Hastalarının Demografik Özellikleri

	n:27 Medyan (Min-maks)
Tanı yaşı (ay)	115 (4-210)
Çalışmaya alındığı yaş (ay)	171 (14-312)
Takip süresi (ay)	43 (4-121)



Şekil 4.7. SSVT Hastalarının Tanı Yaşlarının Dağılımı

4.11. SSVT Hastalarının Tanıya Ulaşma Süreleri

SSVT hastalarının tanıya ulaşma sürelerine bakıldığında, bilgilerine ulaşılabilen 20 hastanın 7'sinin (%35) semptomlar başladığında hastanede yatmakta olduğu, 8'inin (%40) semptom başlangıcından sonra 1 günden uzun sürede hastaneye getirildiği görüldü. Hastaneye getirilme süresinin en kısa 1 saat, en uzun ise 3 hafta olduğu kaydedildi.

Hastaların hastane başvurusu ile hastalara tanı konulması arasında geçen süre incelendiğinde, bilgilerine ulaşılabilen 20 hastanın 13'üne (%65) 1 günden kısa sürede tanı konulduğu, 3'üne ise (%15) 1 haftadan uzun sürede tanı konulmuştu. Hastane başvurusu ile tanı konulması arasında geçen süre en kısa 5 saat, iken en uzun 16 gündü. Hastaların tanıya ulaşma süreleri Tablo 4.44'te gösterilmiştir.

Tablo 4.44. SSVT Hastalarının Tanıya Ulaşma Süreleri

Semptom başlangıcından hastane başvurusuna kadar geçen süre:	n: 20 (%)
1 günden kısa	5 (25)
1 günden uzun	8 (40)
Hastanede yatanlar	7 (35)

Hastane başvurusu ile tanı konulması arasında geçen süre:	n: 20 (%)
1 günden kısa	13 (65)
1 gün-1 hafta arası	4 (20)
1 haftadan uzun	3 (15)

SSVT hastalarının semptomların başlangıcında hastanede yatma veya ayaktan başvurma durumuna göre tanı alma süreleri karşılaştırıldığında hastanede yatan hastalar ile ayaktan başvuran hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=1$).

SSVT hastalarında tanı sürecinde yapılan ilk görüntüleme yöntemine bakıldığında, 27 hastanın 6'sına (%22,2) beyin BT, 21'sine (%77,8) beyin MRG çekildiği görüldü. Beyin MRG çekilen tüm hastalara tanı konulurken, beyin BT çekilen hastaların 2'sine (%33,3) tanı konulamamıştı. Hastalarda ilk tercih nörogörüntüleme yöntemlerinin oranları Tablo 4.45'te verilmiştir.

Tablo 4.45. SSVT Hastalarında İlk Tercih Edilen Nöroradyolojik İnceleme ve BT ile Tanı Konulma Oranları

	n: 27 (%)
Beyin BT	6 (22,2)
Normal sonuç	2 (7,4)
Tanısal	4 (14,8)
Beyin MRG	21 (77,8)

SSVT hastalarında ilk yapılan görüntüleme yöntemi ile tanıya ulaşma süreleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,114$) (Tablo 4.46).

Tablo 4.46. SSVT Hastalarında İlk Görüntüleme Yöntemi Olarak BT veya MRG Çekilmesine Göre Tanıya Ulaşma Sürelerinin Karşılaştırılması

	Tanı konulma süresi <1 gün	Tanı konulma süresi >1 gün	Toplam	<i>p</i>
BT	5 (%100)	0 (%0)	5 (%100)	0,114
MRG	8 (%53,3)	7 (%46,7)	15 (%100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

4.12. SSVT Hastalarının İne İlişkili Risk Faktörleri

SSVT tanılı 27 hasta risk faktörleri açısından gruplara ayrıldığında hastaların hepsinde en az bir risk faktörü olduğu, %74,1’inde ise birden fazla risk faktörü olduğu görüldü (Tablo 4.47). Risk faktörleri gruplarına bakıldığında ise en çok protrombotik/hematolojik hastalıklar grubunda hasta bulunmaktaydı. Hastaların risk faktörlerinin dağılımı Tablo 4.48’de verilmiştir.

Tablo 4.47. SSVT Hastalarında Risk Faktörü Varlığı

	n: 27 (%)
Risk faktörü yok	0 (0)
1 risk faktörü	7 (25,9)
>1 risk faktörü	20 (74,1)

Tablo 4.48. SSVT Hastalarının Risk Faktörlerinin Dağılımı*

Risk Faktörü	n (%)
Baş-boyun ile ilgili durumlar	
Arteriovenöz fistül	1
Baş-boyun tümörleri	
Nazofarengeal embriyonel rabdomiyosarkom	1
Hipotalamokiazmatik pilomiksoid astrositom	1
Baş-boyun cerrahisi	2
Kronik sistemik durumlar	17/27 (63)
Nefrotik sendrom	4
Behçet hastalığı	3
Konjenital kalp hastalığı	2
Kardiyak septal defektler	2
Akut Lenfoblastik Lösemi	2
Akut miyeloid lösemi-M3	1
Non-Hodgkin lenfoma	1
Ülseratif kolit	1
Homosistinüri	1

Enfeksiyon	12/27 (44)
ÜSYE	5
Pnömoni	4
Menenjit	2
Sinüzit	2
Nötropenik ateş	2
Epidural apse	1
İYE	1
Protrombotik durumlar	
En az 1 protrombotik risk faktörü varlığı	21/24 (87,5)
En az 2 protrombotik risk faktörü varlığı	14/24 (58,3)
Demir eksikliği anemisi	3/24 (12,5)
MTHFR 677 (Homozigot)	1/22 (4,5)
Homosistein >15	5/15 (33)
Lipoprotein(a) >30	3/15 (20)
Faktör V leiden (Heterozigot)	5/23 (21,7)
Faktör V leiden (Homozigot)	0
Protrombin 20210 A (Heterozigot)	3/21 (14,2)
Protrombin 20210 A (Homozigot)	0
PAI (Heterozigot)	6/15 (40)
PAI (Homozigot)	3/15 (20)
Protein C düşüklüğü (tekrarlayan)	0/21
Protein S düşüklüğü (tekrarlayan)	0/21
Antitrombin III düşüklüğü (tekrarlayan)	0/24
Faktör VIII yüksekliği (akut dönemde)	8/23
Antifosfolipid antikorlar (akut dönemde)	
Lupus antikoagülanı	0/13
Antikardiyolipin antikor	0/13
Total kolesterol veya VLDL yüksekliği	7/19
Homosistinüri	1
Nefrotik sendrom	4
Protrombotik ilaç kullanımı	2
Diğer	
Travma	2
Dehidratasyon	2
Port kateter takılması	1
Sebebi belirlenemeyen	0

* Hastaların %74,1'inde birden fazla risk faktörü mevcuttur, bu nedenle aynı hasta birden fazla kategoride yer alabilmektedir.

4.13. SSVT Hastalarının Başvuru Semptom ve Bulguları

SSVT hastalarının başlangıç semptomları ve patolojik muayene bulgularına bakıldığında, hastaların 21'inin (%77,7) diffüz nörolojik semptom ve bulguları olduğu, bunlardan ise en sık baş ağrısı ve kusmanın olduğu görüldü. Hastaların 10'unun (%37) fokal nörolojik semptom ve bulguları olduğu, bunların en sık hemiparezi, dışa bakış kısıtlılığı ve diplopi olduğu görüldü. 6 hastanın (%22,2) başlangıçta nöbet geçirdiği, bu nöbetlerin %80'sinin jeneralize olduğu görüldü. Hastaların gelişindeki semptom ve bulgular Tablo 4.49'da verilmiştir.

Tablo 4.49. SSVT Hastalarının Başvurudaki Semptomları ve Patolojik Muayene Bulguları

	n (%)
Fokal nörolojik semptom ve bulgular	10/27 (37)
Hemiparezi	3
Dışa bakış kısıtlılığı	3
Diplopi*	3
Fasial paralizi	2
Anizokori	2
Görme kaybı	2
Yutma güçlüğü	1
Diffüz nörolojik semptom ve bulgular	21/27 (77,7)
Baş ağrısı	18
Kusma	16
Papilödem	5
Bilinç bozukluğu	4
Ense sertliği	2
Ateş	5/27 (18,5)
Nöbet	6/27 (22,2)
Fokal	1
Jeneralize	5

*Diplopi enfarkt nedeniyle oluşabilecek kranial sinir felcine bağlı olabileceği gibi, kafa içi basıncın arttığı durumlarda VI. kranial sinirin etkilenmesi sonucu da oluşabilir. İkinci durumda diffüz bir semptom olarak da değerlendirilebilir.

4.14. SSVT Hastalarının Nöroradyolojik İncelemeleri

SSVT hastalarında beyin venöz dolaşım sistemine göre trombüslerin dağılımına bakıldığında, tromboz en sık yüzeysel dolaşımı tutuyordu. En sık etkilenen vene bakıldığında birinci sırada transvers sinüs, ikinci sırada süperior sagital sinüs geliyordu, en az tutulan serebral ven ise Galen veni idi. Hastalar SSVT sonucu oluşan parankimal etkilenme açısından incelendiğinde 27 hastanın 7'sinde parankimal etkilenme mevcuttu; bunların 5'i venöz enfarkt, 2'si etkilenen venin drenaj alanındaki sitotoksik ödemdi. 3 hastada venöz enfarkt içerisinde kanama mevcuttu. Hastaların nörogörüntüleme özellikleri Tablo 4.50'de verilmiştir.

Tablo 4.50. SSVT Hastalarının Nörogörüntüleme Özellikleri

	n: 27 (%)
Trombüsün yerleşimi	
Yüzeysel dolaşım	17
Derin dolaşım	1
Yüzeysel + derin dolaşım	9
Etkilenen venöz yapı	
Transvers sinüs	21
Sağ	9
Sol	8
Bilateral	4
Süperior sagital sinüs	20
Sigmoid sinüs	10
Sağ	5
Sol	5
Sinüs rektus	8
İnternal juguler	5
Kortikal venler	3
Galen veni	2
Parankimal etkilenme	7/27
Venöz enfarkt	5
Sitotoksik ödem	2
Enfarkt içine kanama varlığı	3/27

4.15. SSVT Hastalarında Kullanılan Tedaviler

SSVT hastalarında akut dönemde başlanan tedaviler incelendiğinde, 27 hastanın 25'ine (%92,6) bir antitrombotik tedavi başlandığı görüldü. Bu 27 hastanın 1'i aynı zamanda akut SSVT epizodu öncesinde de altta yatan hastalığına yönelik

(KKH) idame antitrombotik tedavi almaktaydı. Tedavi alan 25 hastanın 23'ü sadece antikoagülasyon tedavisi, 2'si antikoagülasyon tedavisi ve antitrombosit tedavi almaktayken, sadece antitrombosit tedavi almakta olan yoktu. Başlangıçta kullanılan tedavilerin dağılımı Tablo 4.51'de verilmiştir.

Tablo 4.51. SSVT Hastalarında Akut Dönemde Kullanılan Antitrombotik ve Trombolitik Tedaviler

	n: 27 (%)
Tedavi yok	2 (7,4)
Tedavi var	25 (92,6)
Sadece antikoagülasyon	23
Sadece antitrombosit	0
Antikoagülasyon ve antitrombosit	2

SSVT hastalarında akut ve kronik dönemde kullanılan antitrombotik tedaviler incelendiğinde, 27 hastanın 24'ünde DMAH, 6'sında UFH, 5'inde ASA, 5'inde varfarin ve 1'inde klopidogrel kullanıldığı görüldü (Tablo 4.52).

Tablo 4.52. SSVT Hastalarında Kullanılan Antitrombotik Tedaviler

	n: 27
Antikoagülasyon	
Enoksaparin	24
UFH	6
Varfarin	5
Antitrombosit	
ASA	5
Klopidogrel	1

SSVT hastalarının taburculukta almakta olduğu antiepileptik tedaviler incelendiğinde 7'sinin (%25,9) AEİ aldığı görüldü, bu 7 hastanın 2'si SSVT öncesinde de bilinen hastalıkları nedeniyle AEİ almaktaydı. 7 adet AEİ tedavisinin 4'ünün çoklu ilaç tedavisi şeklinde olduğu görüldü. En çok kullanılan AEİ fenobarbitaldi, bunu valproik asit takip ediyordu. AEİ tedavilerinin dağılımı Tablo 4.53'te gösterilmiştir.

Tablo 4.53. SSVT Hastalarında Taburculukta Antiepileptik İlaç Tedavileri

	n: 27 (%)
AEİ tedavisi verilenler	7 (25,9)
Monoterapi	3
Çoklu ilaç tedavisi	4
AEİ	
Fenobarbital	4
Valproik asit	2
Levetirasetam	1
Karbamazepin	1
Fenitoin	1
Topiramet	1

SSVT hastalarında akut dönemde antitrombotik tedavi dışında, 6 hastada KİBAS tedavisi verilmiştir. Antitrombotik tedavi dışındaki tedavilerin dağılımı Tablo 4.54'te gösterilmiştir.

Tablo 4.54. SSVT Hastalarında Antitrombotik Dışı Tedaviler

	n: 27 (%)
KİBAS tedavisi	6
Boşaltıcı LP	6
Asetozolamid	4
Deksametazon*	1
Optik sinir kılıf fenestrasyonu	1
Primer hastalığa yönelik tedaviler**	6

*Beyin ödemi medikal tedavisi amaçlı

**Hastalar Behcet hastalığı için prednizolon, azatiopürin, adalimumab; nefrotik sendrom için steroid; homosistinüri için vitamin B6, vitamin B12 ve folik asit tedavileri almıştır.

4.16. SSVT Hastalarında Sonuçlar

SSVT hastalarının inme sonrası takiplerine bakıldığında 27 hastanın 5'inin poliklinik takiplerine devam etmediği görülmüştür. Bilgilerine ulaşılabilen hastaların %15,3'ü fizik tedavi rehabilitasyonu alıyor, %3,8'i özel eğitim alıyordu. 27 hastanın 3'ünde (%11) inme rekürrensi yaşanmıştı. Kontrol görüntülemeler ile hastaların %50'sinde trombüs kısmen rekanalize olmuş, %40'ında tam düzelmiş, %10'unda ise ilerlemişti. Takipte hastaların %18,1'inde nörolojik defisit mevcuttu, %63,6'sı ise normaldi. 4 hasta (%18,1) izlemde eksitus olmuştu. Bunlardan üçü

konjenital kalp ve araç içi trafik kazası, akut miyeloid lösemi, pnömoni gibi altta yatan duruma bağlı; biri SSVT ilişkili nörolojik kötüleşme ile kaybedilmiştir. Bu sonuçlar Tablo 4.55’te gösterilmiştir.

Tablo 4.55. SSVT Hastalarında Sonuçlar

	n (%)
Fizik tedavi	4/26 (15,3)
Özel eğitim	1/26 (3,8)
Rekürrens	3/27 (11)
Kontrol görüntüleme:	
Tam düzelme	8/20 (40)
Kısmi rekanalizasyon	10/20 (50)
İlerleme	2/20 (10)
Sonuçlar	
Normal	14/22 (63,6)
Defisit	4/22 (18,1)
İnme ilişkili ölüm	1/22 (4,5)
İnme ilişkisiz ölüm	3/22 (13,6)

SSVT hastalarının 22’sinde medyan 43 ay (min-max:4-121 ay) olan takip sürelerinin sonunda yapılan değerlendirmelerde, hastaların %63,6’sının herhangi nörolojik defisitinin olmadığı, %72,7’sinin modifiye Rankin Skoru’nun (mRS) 3’ten küçük olduğu görüldü. Tablo 4.56’da skorlara göre hasta dağılımı verilmiştir.

Tablo 4.56. SSVT Hastalarında Sonuçlar (Modifiye Rankin Skalası)

Modifiye Rankin Skoru	n: 22* (%)	Kümülatif Yüzde
0	14	63,6
1	1	68,2
2	1	72,7
3	0	72,7
4	1	77,3
5	1	81,8
6	4	100,0

*Kalan 5 hasta poliklinik kontrollerine devam etmemiştir.

SSVT hastalarının semptomların başlangıcından itibaren ilk 48 saatte nöbet geçirme oranı %29,6'ydı. Bu oran 48 saat ile 2 yıl arasında %22,7; 2 yıldan sonra ise %18,8 idi (Tablo 4.57).

Tablo 4.57. SSVT Hastalarında İzlemde Nöbet Varlığı

	n: hasta sayısı (%)
Semptom başlangıcından sonra ilk 48 saatte	8/27 (29,6)
48 saat-2yıl arası	5/22 (22,7)
2 yıldan sonra	3/19 (15,8)

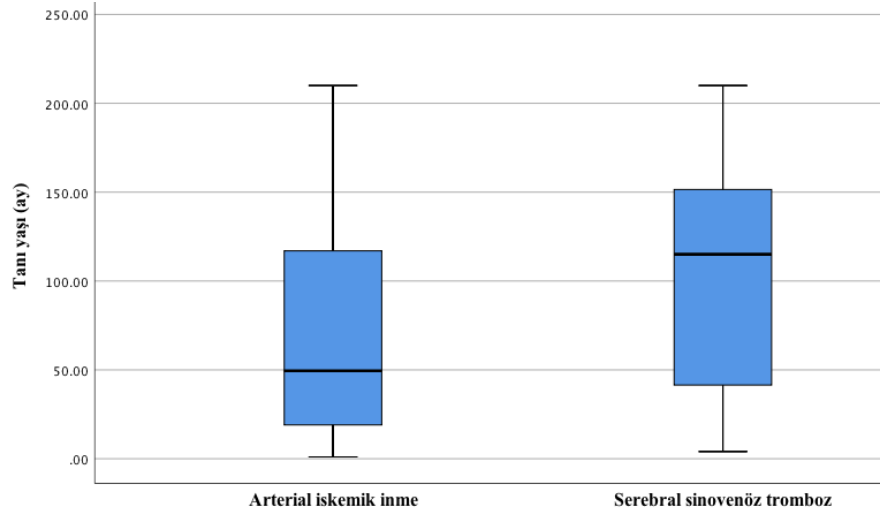
SSVT hastalarının izlem süresi tanı koymak için yeterli olan ve bilgilerine ulaşılabilen 21'inde epilepsi tanılarına bakıldığında 16'sında (%76,2) epilepsi olmadığı, 1'inde olası epilepsi olduğu, 4'ünde (%19) ise kesin epilepsi tanısı olduğu görüldü. İzlemde kesin epilepsi tanısı alan 4 hastanın hepsi ilk 48 saatte nöbet geçirmişti (Tablo 4.58).

Tablo 4.58. SSVT Hastalarında İzlemde Epilepsi Tanıları

	n: 21 (%)
Epilepsisi yok	16 (76,2)
Olası epilepsi	1 (4,8)
Kesin epilepsi	4 (19)

4.17. Aİİ ve SSVT Hastalarının Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Aİİ ve SSVT hastalarının tanı yaşları karşılaştırıldığında SSVT hastalarının tanı anındaki ortanca yaşlarının Aİİ hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde büyük olduğu görüldü ($p=0,031$) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Aİİ ve SSVT Hastalarının Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması

Aİİ ve SSVT hastaları semptomlarının başlangıcı ile hastaneye başvuru arasında geçen zaman açısından karşılaştırıldığında SSVT hastalarında bu sürenin istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü ($p=0,001$) (Tablo 4.59). Buna karşılık Aİİ ve SSVT hastaları arasında hastaneye başvurma ile tanı arasında geçen süre açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,551$) (Tablo 4.59).

Tablo 4.59. Aİİ ve SSVT Hastalarının Tanıya Ulaşma Sürelerinin Karşılaştırılması

	Semptom başlangıcından hastane başvurusuna kadar geçen süre			Toplam	<i>p</i>
	Hastanede yatanlar	1 günden kısa	1 günden uzun		
Arterial iskemik inme	28 (%34,6)	48 (%59,3)	5 (%6,2)	81 (%100)	0,001
Serebral sinovenöz tromboz	7 (%20)	5 (%9,4)	8 (%61,5)	20 (%100)	

	Hastane başvurusu ile tanı konulması arasında geçen süre:			Toplam	<i>p</i>
	1 günden kısa	1 gün ile 1 hafta arası	1 haftadan uzun		

Arterial iskemik inme	59 (%34,6)	17 (%59,3)	6 (%6,2)	82 (%100)	0,551
Serebral sinovenöz tromboz	13 (%65)	4 (%20)	3 (%15)	20 (%100)	

Yüzdeler satır yüzdeleridir.

Aİİ ve SSVT hastaları başvuruda focal nörolojik semptom ve bulguları olması açısından karşılaştırıldığında, SSVT hastalarının Aİİ hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha sık focal nörolojik semptom ve bulgularla başvurduğu saptandı ($p=0,000$) (Tablo 4.60).

Tablo 4.60. Aİİ ve SSVT Hastalarının Fokal Nörolojik Bulgu ile Başurma Durumlarının Karşılaştırılması

	Fokal nörolojik semptom ve bulgularla gelmeyen	Fokal nörolojik semptom ve bulgularla gelen	Toplam	<i>p</i>
Arterial iskemik inme	17 (%18,3)	76 (%81,7)	93 (%100)	0,000
Serebral sinovenöz tromboz	17 (%62,9)	10 (%37,1)	27 (%100)	

Aİİ ve SSVT hastaları başvuruda diffüz nörolojik semptom ve bulguları olması açısından karşılaştırıldığında, SSVT hastalarının Aİİ hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha sık diffüz nörolojik semptom ve bulgularla başvurduğu saptandı ($p=0,000$) (Tablo 4.61).

Tablo 4.61. Aİİ ve SSVT Hastalarının Diffüz Nörolojik Bulgu ile Başurma Durumlarının Karşılaştırılması

	Diffüz nörolojik semptom ve bulgularla gelmeyen	Diffüz nörolojik semptom ve bulgularla gelen	Toplam	<i>p</i>
Arterial iskemik inme	69 (%74,2)	24 (%25,8)	93 (%100)	0,000
Serebral sinovenöz tromboz	6 (%22,2)	21 (%77,8)	27 (%100)	

Aİİ ve SSVT hastaları arasında nöbet ile prezente olma açısından istatistiksel olarak anlamlı olacak bir fark yoktu ($p=0,224$).

Fonksiyonel sonuçlara bakıldığında da Aİİ ve SSVT hastaları arasında izlemde iyi ve kötü sonuçlara sahip olma açısından fark bulunamadı ($p=0,748$).

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında inme, erişkinlere göre daha az görülmekle birlikte etkilenen çocukların büyük kısmının uzun yıllar nörolojik defisitle yaşamasına, bir kısmının da kaybına yol açmaktadır. Çalışmamızın amacı, hastanemizde tanı konulmuş, tedavi ve takibi yürütülmüş pediatrik iskemik inme hastalarının dökümünü yapmak, klinik bulgularını, inme ilişkili faktörlerini, nöroradyolojik özelliklerini, kullanılan tedavileri ve nörolojik sonuçlarını tanımlamaktır. Üçüncü basamak referans merkezi olan hastanemizin pediatrik iskemik inme vakaları ile ilgili birikimini değerlendirmek, bu hastaların akut dönemde tanı ve tedavisi ile uzun süreli takiplerine katkıda bulunmak, ileride yapılabilecek prospektif çalışmalar için gereken ön bilgileri sağlamaktır. Bu çalışma Türkiye’de pediatrik inme ile ilgili en geniş kohorta sahip çalışmalardan biridir.[44, 150]

Aİİ hastalarımızın ortanca tanı yaşının 4 yaş civarı olduğu, hastaların %35,5’inin 2 yaş altında, %60,6’sının 5 yaş altında olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar çocukluk çağı inmelerinin süt çocukluğu döneminde ve küçük çocuklarda görüldüğü bilgisi ile uyumludur[1, 15]; hastalarımızın yaş dağılımı literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerdir.[15, 151] Hastalarımızın %57,4’ü erkektir; pediatrik inmede erkek oranının daha fazla oluşu önceki çalışmalarda da dikkati çekmiştir.[17] Ancak erkeklerde erken yaşlarda inme görülmesini açıklayacak hormonal farklılıklar konusunda bir bilgi yoktur.

Çalışmamızda hastanemize başvuran Aİİ hastalarının %72’sine bir günden kısa sürede tanı konulmuştur. İlk görüntüleme yöntemi BT olan hastaların %65,9’una 1 günden kısa sürede tanı konulurken, ilk önce MRG çekilen hastaların %80’inde 1 günden kısa sürede tanıya ulaşıldığı görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da MRG ile erken tanı oranı daha yüksektir. İskemik inmede erken tanı ve tedavinin önemi açısından dikkate alınması gereken bir bulgudur.

Klinik prezentasyondaki semptom ve bulgulara bakıldığında, fokal nörolojik semptom ve bulgular Aİİ hastalarının %81,7’sinde mevcuttu, en sık görülen fokal bulgu hemiparezi, daha sonra fasial paralizi ve monoparezi idi. Diffüz nörolojik semptom ve bulgular hastaların %25,8’inde mevcuttu, en sık görülen diffüz bulgu kusma, ikincisi bilinç bozukluğu idi. IPSS’in 2010 yılı verilerinde fokal bulgular %82 (en sık hemiparezi, daha sonra konuşma bozukluğu), diffüz bulgular %64 (en sık bilinç bozukluğu) olarak bulunmuştu.[20] Güney İngiltere 2013 verilerinde fokal bulgular

%85 (en sık hemiparezi, daha sonra fasial paralizi), diffüz bulgular %61 (en sık bilinç bozukluğu) olarak bulunmuştu.[15] Çalışmamızda fokal bulgusu olan vakaların tanı yaşları olmayanlara göre anlamlı olarak daha büyüktü. Yaş küçüldükçe bulguların silikleşmesi, fokal defisitlerin maskelenmesi pediatrik inmede beklenen bir durumdur. Ancak çalışmamızda diffüz bulgusu olanların tanı yaşları da olmayanlara göre daha büyük bulundu. Bu sonuç, sık görülen baş ağrısı, baş dönmesi gibi diffüz nörolojik semptomların yaşa bağlı olarak daha iyi sözel ifade edebilmesi ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca bilinç bozukluğu spektrumunda değerlendirilebilecek huzursuzluk, konfüzyon gibi daha hafif bulguların küçük çocuklarda gözden kaçmış olması olasılığı da düşünülmelidir.

Çalışmamızda fokal nörolojik semptom olarak değerlendirilmiş olan diplopinin, kranial sinir felci sonucu olabileceği gibi kafa içi basınç artışı durumlarında VI. kranial sinir etkilenmesi durumunda da görülebileceği; bu durumda diffüz bir semptom olarak değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda Aİİ klinik prezentasyonunda nöbet sıklığı %30,4'tü. Literatürde pediatrik Aİİ'de nöbet %11-52 arasında değişen oranlarda bulunmuştur ve yaş küçüldükçe prezentasyonda nöbet geçirme sıklığının arttığı gösterilmiştir.[15, 22] Çalışmamızda da nöbetle gelen hastaların tanı yaşları anlamlı olarak daha küçük bulunmuştu.

Aİİ hastaların %5,3'ünde herhangi risk faktörü saptanamamış, %94,7'sinde en az bir risk faktörü, %66'sında ise 2 veya daha fazla risk faktörü bir arada bulunmuştur. Pediatrik Aİİ hastalarının çoğunda altta yatan bir nedenin bulunduğu, yaklaşık %24'e varan oranlarda ise sebebi bilinmeyen bir grup olduğu daha önce yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir, ancak bu oranlar çalışmalar arasında değişiklik göstermektedir.[125] IPSS'in 2011 verilerinde çalışmamızda bulunan sonuçlara benzer olarak 493 hastanın %11'inde herhangi risk faktörü bulunamamışken, %89'unda en az bir risk faktörü, %47'sinde ise 2 veya daha fazla risk faktörü bulunmuştur.[20]

Aİİ hastalarımızda %39 oranında kardiyak sebepler saptanmıştır. Literatürde pediatrik inmede kardiyak sebepler %30'a varan oranlarda gösterilmektedir.[15, 44] 2013 yılı IPSS verilerinde 667 hasta değerlendirilmiş ve %30,6'sında kardiyak sebepler bulunmuştur. Bunların en büyük bölümünü konjenital (%59,3), daha sonra edinilmiş (%19,6) kalp hastalıkları oluştururken %15,2'sinde izole PFO saptanmıştı. Çalışmamızda kardiyak risk faktörlerinden en sık konjenital (kompleks konjenital

hastalıklar ve septal defektler) (%73,5), ikinci olarak edinilmiş kalp hastalıkları (%29,4) saptandı. Kardiyak nedenlerin %38,2'si ise -inme ile direkt ilişkisi henüz kanıtlanmamış olan- izole PFO (%26,5) ve ASD idi. Ayrıca çalışmamızda kompleks konjenital kalp hastalığı olan 12 hastanın (%35,2) dokuzunun kardiyak cerrahi ve kardiyak kateterizasyon, birinin ortopedik cerrahi sonrası inmesinin olduğu saptandı. Bu durum hastanemizde ameliyat gerektiren, daha ağır vakaların takip edilmesi ile açıklanabilir.

Kardiyak nedenlere bağlı inmesi olan hastalarımızın yaş grubunun, literatürde de bildirildiği gibi[20] daha küçük olduğu görüldü. Kompleks konjenital kalp hastalığı (izole septal defektler dışı) olanların ise ortanca tanı yaşı, septal defekti olan ve edinilmiş kardiyak risk faktörü olan diğer kardiyak hastalarla karşılaştırıldığında literatüre benzer şekilde daha düşüktü.[68]

'Kardiyoembolik inme' düşündürülen özellikler olan birden çok arter sahasını tutma, bilateral olma, anterior ve posterior dolaşımı birlikte tutma ve kanamaya daha yatkın olma gibi özellikler açısından araştırdığımızda, kardiyak hastalarda enfarktın bilateral (%41,5) ve anterior ve posterior dolaşımın her ikisinde birden olma (%24) oranı, hasta geneline baktığımızda anlamlı olarak daha çoktu (sırasıyla %26,5 ve %12,7). Bu oranlar izole septal defektler dışındaki konjenital kalp hastalıklarında daha da artıyordu (sırasıyla %67 ve %33). Kardiyak hastalarda lezyonun multifokal olma oranı (%41,3) genel ortalama ile benzerdi (%37,2). Ancak komplek konjenital kalp hastalıklarında bu oran belirgin artıyordu (%75). Kardiyak nedenlere bağlı inmelerin bu şekilde yaygın radyolojik özellikleri olması, bu hastaların daha ağır hastalık yükü ile gideceğini, erken tanının ve antirombotik tedavinin hızla başlanmasının bu grup hastalardaki önemini vurgulamaktadır.

Kardiyak inmesi olanlarda enfarkta kanama eşlik etme oranı ise daha az olarak bulundu. Bu durum kardiyak inmelere hemorajik enfarktın diğer inmelere göre daha çok olduğu bilgisini desteklememektedir.[68]

Çalışmamızda 94 Aİİ hastamızın %61,7'sine MRA yapılmış ve tüm hastaların %33'ünde arteriopati saptanmıştı. Bu hastaların %20'sinde moyamoya hastalığı, %13,3'ünde moyamoya sendromu, %20'sinde diseksiyon, %20'sinde sistemik vaskülitlere bağlı arteriopati, %13,3'ünde post-varisella arteriopati vardı. Literatürde arteriopatiler, tüm Aİİ'lerin %18-64'lük bir kısmını oluşturmaktadır.[45, 48] Kanada'nın 2017 verilerine göre 701 hastanın %59'una vasküler görüntüleme yapılmış

ve %49'una arteriopati tanısı konulmuştu.[151] IPSS'in 2008 verilerine göre 677 hastanın %77,5'ine vasküler görüntüleme yapılmış ve tüm hastaların %41'inde arteriopati saptanmıştır.[20] Arteriopati saptanan hastaların %25'inde FSA, %22'sinde moyamoya, %20'sinde arterial diseksiyon olduğu görülmüştür. IPSS bu çalışmada; moyamoya, diseksiyon, vaskülit veya post-varisella arteriopati gibi tanılar dışındaki tüm serebral arter darlıklarını FSA olarak tanımlamıştır. Çalışmamızdaki hastaların herhangi birine FSA tanısı konulmamıştır. Ancak retrospektif olarak hastaların kliniklerini ve radyolojik incelemelerini değerlendirdiğimizde, en az 5 hastamızda FSA/TSA tanısı olabileceği düşünülmüştür (Bkz. Tablo 4.42). Bu nedenle hastalarımızdaki gerçek arteriopati oranının daha yüksek olduğu düşünülebilir.

Arteriopati tanısına yönlendirecek klinik ve radyolojik özelliklere baktığımızda, çalışmamızda arteriopatisi olan hastaların anlamlı olarak daha sık fokal nörolojik semptom ve bulgularla başvurduğu görülmüştür. Arteriopati risk faktörü olanlarda, olmayanlara göre MR anjiografinin normal olma olasılığının daha düşük, bilateral patolojik olma olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, tersiyer bir referans merkezi olan hastanemizde takip edilen hasta grubumuzda moyamoya paterninin daha çok görülmesi ile açıklanabilir.

Arteriopati tanısını prognoz ve rekürrens açısından değerlendirdiğimizde, arteriopatiler ile kötü prognoz ($mRS \geq 3$) arasında anlamlı ilişkili bulunmamış, ancak arteriopatisi olanların %40,8'inde $mRS \geq 3$ iken, kardiyak risk faktörü olanların %15'inde $mRS \geq 3$ olarak bulunmuştur. Yine istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte arteriopatisi olanların %22,2'si izlemde kesin epilepsi tanısı almış, kardiyak risk faktörü olanların %5'i kesin epilepsi tanısı almıştır. Benzer şekilde istatistiksel açıdan anlamlı olarak arteriopatisi olanların %18'inde $mRS=0$ (tamamen normal, semptom yok) iken kardiyak hastaların %50'sinde $mRS=0$ olarak bulunmuştur. Sonuçların bir kısmı istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte arteriopatiler oransal olarak daha kötü seyir göstermiştir. Bu durum, rekürrenslerin kümülatif etkisi ile olabileceği gibi; kortikospinal traktın geçtiği internal kapsül ve hareketi düzenleyen bazal ganglionlar gibi hareket fonksiyonları için önemli ve kollateral dolaşımın olmadığı anatomik bölgelerin arteriopatilerde daha çok tutulması ile açıklanabilir.[49]

Çalışmamızda arteriopati hastalarında rekürrensin, diğer gruplara göre anlamlı olarak daha sık olduğu gösterilmiştir. Literatürde çok sayıda çalışmada da arteriopati pediatrik inmede kötü prognoz ve rekürrens ile ilişkili bulunmuştur.[45, 47, 48, 139]

Son yıllarda üzerinde daha çok durulan bir pediatrik inme etiyojisi olan arteriopati tanısının konulması ve tedavisinin verilmesi, rekürrens sıklıkla görüldüğü bir grup olması nedeniyle önemlidir. Tanımın konulması için klinikte şüphelenilen vakaların serebral vasküler görüntülemelerinin mutlaka yapılması gerekmektedir; çoğu arteriopatide seri görüntüleme gerekebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca çocukluk çağı inmelerinin nadir olması nedeniyle, daha çok pediatrik inme etiyojisinde görülen arteriopatilerin tanınması için bu konuda deneyimli üçüncü basamak merkezlerde çalışan nöroradyologların görüşünün alınması gerekebilir.

Çalışmamızda yaşları 8 ay-8 yaş arası değişen dört hastanın 1- 4 ay öncesinde geçirilmiş su çiçeğine bağlı, ICA-MCA bifurkasyonundan MCA-M1 segmentine kadar değişen segmentlerde post-varisella arteriopatisi ve Aİİ geliştirdiği görülmüştür. Bu olgular aynı zamanda, etiyojisi bilinen FSA/TSA'lar olarak düşünülebilir. Hastalarımız arasında post-varisella arteriopatisi olarak değerlendirilen bu olgular dışında, tanı yaşı 1,5, 3,5 ve 3 olan üç hastamızda su çiçeği aşısından 17 gün, 6 ay ve 8 ay sonra Aİİ görüldüğü kaydedilmiştir. Bu 3 hastada sırasıyla lentikülostriat arterler, ICA ve MCA sulama alanları tutulmuştur. İlk iki hastada şüpheli baş çarpma öyküsü varken, sonuncu hastada herhangi inme risk faktörü gösterilememiştir. İkinci hastaya ise radyolojik olarak diseksiyon tanısı konulmuştur. Retrospektif bir kohort çalışmasında su çiçeği aşısından sonraki son 12 ayda Aİİ geçiren hastalara bakılmış ve aşı ile iskemik inme arasında ilişki gösterilememiştir.[152] Ancak nadiren de olsa, post-varisella arteriopati için karakteristik olan bazal ganglion ve internal kapsülün tutulumu ile giden ve majör bir inme risk faktörü olmayan, bu nedenle su çiçeği aşısı ile inme arasında bir ilişki olduğunu düşündüren olgu sunumları vardır.[153]

Çalışmamızda üç hastada genetik mutasyonu gösterilmiş ADA2 eksikliği vardı. 2, 4 ve 17 yaşlarında olan bu hastaların lezyonları sırasıyla mezensefalon, pons ve talamus/ponsta ve milimetrik boyutlarda idi. 17 yaşında olan hastanın rekürren inmesi varken, diğerlerinin inme rekürrensi yoktu. Hastaların birinde akrabalık öyküsü vardı. Hastaların birinde bacakta morluklar, eklem şişlikleri, tekrarlayan karın ağrısı, ateş öyküsü alınmaktaydı, bir diğeri ise benzer şikayetler nedeniyle daha önce aldığı PAN tanısına yönelik immünsüpresif tedavi almaktaydı. Yakın zamanda tanımlanmış ve tedavi verilen bir genetik arteriopati olması nedeniyle önemli olan bu hastalık, şu ana kadar olgu sunumları düzeyinde yayınlanmış[62, 154], herhangi pediatrik inme çalışması kohortunda yer almamıştır.

Bir buçuk ve iki buçuk yaşlarında iki hastamızda MOPD-II ve dört yaşında bir hastamızda Schimke immunoosseöz displaziye bağlı olduğu düşünülen inmeler görülmüştür. MODP-II hastalarımız tek taraflı inme ile başvurmuş ancak vasküler görüntülemelerinde bilateral supraklinoid ICA segmentlerinde darlık gösterilmiş, hastalarda moyamoya sendromu düşünülmüştü. Schimke hastamızda vasküler görüntüleme yapılmamıştır ancak beyin MRG'de başvurusundaki tek taraflı inme semptomlarını açıklayan akut enfarkt yanısıra diğer taraftaki kronik enfarktlar da görüntülenmiş ve sürecin aslında bilateral olduğu düşünülmüştür. Bu hastalıklar nadir görülen genetik arteriopatilerdendir.[155-158] Bu durum, hastanemizin nadir görülen hastalıklar için referans merkezi olmasıyla ilişkili olarak yorumlanmıştır.

Bir yaşında bir kız hastada tek taraflı bazal ganglionları tutan inme gelişmiş ve bu hastaya daha sonra Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tanısı konulmuş ve kolşisin başlanmıştır. Hastanın PAI heterozigotluğu ve lipoprotein(a) yüksekliği dışında bilinen protrombotik risk faktörü gösterilememiştir. Literatürde AAA'sı olan ve inme geçirmiş pediatrik olgu sunumları vardır.[159] Pediatrik olguları da içeren AAA serilerine bakıldığında AAA'nın nörolojik bulguları arasında en çok demiyelinizan hastalıklar, ikinci sırada SVH olduğu görülmüştür.[160] Olgu sayısı az da olsa bu hastalarda inmenin erken yaşlarda olması dikkati çeken bir durum olmuş; bu durumun AAA'da altta yatan subklinik inflamasyon varlığı ve hastalıkta inflamatuvar belirteç olarak da kullanılan fibrinojen düzeyi yüksekliği ile açıklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda yer alan 11 yaşında Osteogenesis İmperfecta Tip 3 tanılı bir kız hastada skolyoz ameliyatı sonrası posterior dolaşımında multifokal enfarkta yol açan inme görülmüştü. Hastamızın protein C ve S düşüklüğü, DEA ve Faktör VIII yüksekliği gibi protrombotik risk faktörleri vardı, kardiyak olarak paradoksal emboliye neden olabilecek bir defekt görülmemiştir ve MRA incelemesinde diseksiyon veya stenoz yoktu. Ayrıca skolyoz cerrahisi sonrası inme geçiren ve bilinen hastalığı olmayan bir hastamız daha vardı. Skolyoz cerrahisinin nadiren inme komplikasyonu ile sonuçlanabildiği bilinmekle birlikte[161], anormal kollajen ve bağ doku frajilitesine neden olan Osteogenesis İmperfecta'nın da diseksiyon veya moyamoya gibi paternlerle inmeye neden olduğu bilinmektedir.[162] Bunun gibi bağ dokusu hastalıklarında (Ehlers Danlos, Marfan vb.) artmış arteriopati riski nedeniyle özellikle cerrahi sonrası inme komplikasyonu açısından dikkatli olunmalıdır.

Çalışmamızda trombofili açısından tetkik edilmiş 75 Aİİ hastasının %79,7'sinde en az bir protrombotik risk faktörü saptanmıştı. Literatürde protrombotik risk faktörleri Aİİ hastalarının %20-50'sinde bulunmaktadır.[78, 163] Çalışmamızda en sık rastlanan genetik trombofili 62 hastanın 32'sinde görülen MTHFR 677 heterozigot veya homozigotluğu idi. IPSS 2010 verilerine göre de en sık görülen genetik trombofili MTHFR mutasyonlarıdır, protrombotik risk faktörü olan 87 hastanın birinde homosistein yüksekliği saptanmıştır.[20] Ancak herhangi MTHFR mutasyonu olan 32 hastanın azında homosistein yüksekliği vardı (3 hasta); homosistein yüksekliği olanların birinde MTHFR 677 heterozigot, diğerlerinde MTHFR 677 normaldi. MTHFR mutasyonu olanlarda her zaman homosistein yüksekliği olmadığı gibi, her homosistein yüksekliğinin de MTHFR mutasyonu ilişkili olmadığı görüldü. MTHFR mutasyonları protrombotik etkisini homosisteini yükselterek gösterdiğinden, çalışmamızda da buna dikkat edilerek, MTHFR 677 homozigot olan hastalarda eşlik eden homosistein yüksekliği varsa bu mutasyon protrombotik risk faktörü olarak kabul edildi. Aİİ hastalarında MTHFR mutasyonları dışında protrombotik faktörlerden en sık PAI polimorfizmleri, ikinci sırada lipoprotein(a) yüksekliği, daha sonra sırasıyla FVL mutasyonları, MTHFR homozigotluğu, homosistein yüksekliği ve protrombin mutasyonları görüldü. 90 hastanın 17'sinde demir eksikliği anemisi vardı. 75 hastanın 17'sinde akut dönemde Faktör VIII yüksekliği vardı. Antifosfolipid antikorlardan yine akut döneme bakılan 1 hastada Lupus antikoagülanı, 5 hastada antikardiyolipin antikoru pozitifti ancak bunlarda tekrarlayan yükseklik olan yoktu. AFAS olduğu bilinen bir hastada Lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikoru ile $\beta 2$ glikoprotein-1 antikorlarında tekrarlayan ölçümlerde gösterilen yükseklikler vardı. Hastalarımızda akut dönemde bakıldığında değişen oranlarda protein C, protein S, antitrombin III düşüklüğü mevcuttu; tekrarlayan ölçümlerde bu düşüklüklerin çoğu normale dönmüştü. Çalışmamızın retrospektif yapısı nedeniyle, hastalarımızın hepsinde inmenin akut döneminde yapılan inceleme sonuçlarına ulaşılabilmiş; bazılarında ise kronik dönemde standart olmayan zaman dilimlerinde alınmış tetkiklere ulaşılmıştır. Bu noktada inme ile kan örneğinin alınması arasındaki zamansal ilişkinin önemi vurgulanmalıdır. Kan örneğinin inmeden ne kadar zaman sonra alındığının belirtilmemesi, inmede trombofili riskini araştıran pek çok çalışma gibi bu çalışmanın da kısıtlılıklarından biridir.[78] Akut dönemde geçici düşük antitrombin III, protein C

veya protein S seviyeleri veya geçici yüksek antifosfolipid antikor titreleri olabileceği bilinmektedir. Ayrıca diğer antifosfolipid antikorlarından β 2 glikoprotein-1 antikorları nadiren istenmektedir. Bu nedenlerle çalışmamızda sadece lipoprotein(a) dahil genetik trombofili risk faktörleri, akut dönemde Faktör VIII yüksekliği ve demir eksikliği anemisi, tekrarlayan defalar düşük görülmüş ise Antitrombin III, protein C ve S eksiklikleri protrombotik risk faktörleri olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda hipereozinofilik sendromu olan 6 yaşındaki bir erkek çocukta kalpte trombüs oluşumuna ikincil, bilateral, anterior ve posterior dolaşımı birlikte tutan, multifokal tutulumlu Aİİ görülmüştü. Hipereozinofilik sendrom protrombotik duruma neden olarak inmeye neden olur. Ancak literatürde inme ve hipereozinofilik sendromu olan çocuk vaka bildirilmemiş, daha çok erişkinlerde kalpte trombüs oluşumuna ikincil kardiyembolik inmeler şeklinde prezente olduğu bildirilmiştir.[164, 165]

Çalışmamızda bir hastada CD59 eksikliğine bağlı inme görülmüştür. CD59 eksikliği, pediatrik inmenin nadir görülen genetik bir nedenidir.[166-168] Bu hastamızda 6 aylıkken olan Aİİ yanısıra, izleyen dönemde Guillain Barré Sendromu ve devamlı olan kompanse hemolitik anemi olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda Aİİ'lerin %35'ine bir enfeksiyon eşlik ediyordu. Bu oran 2010 yılı IPSS verilerinde %24 olarak bildirilmişti. IPSS verilerinde de bizim çalışmamızda da inme öncesi veya sırasındaki üst solunum yolu enfeksiyonları gibi minör enfeksiyonlar dahil edilmişti.

Aİİ hastalarımızın nö radyolojik özellikleri incelendiğinde hastaların %73'ünde unilateral, %27'sinde bilateral; %70'inde anterior, %17'sinde posterior ve %13'ünde hem anterior hem posterior; %63'ünde tek, %37'sinde multifokal, %69'unda büyük damar, %31'inde küçük damarları tutan enfarkt vardı. Beyin bölgelerinden en çok bazal ganglionlar, en az beyin sapı tutulmuştu. %9,5 hastada bulgulara kanama eşlik ediyordu. Bu oranlar literatürle uyumlu bulunmuştur. Kanada'nın 2017 verilerinde de hastaların %65'inde anterior, %18'inde posterior ve %17'sinde hem anterior hem posterior; %59'unda tek, %41'inde multifokal lezyon bulunmuştur ve beyin bölgelerinden en çok bazal ganglionlar, en az beyin sapı tutulmuştur. %14 hastada bulgulara kanamanın eşlik ettiği gösterilmiştir.[151] IPSS 2010 verileri de benzerdir.[20]

Aİİ hastalarımızın akut dönemde aldıkları tedavilere bakıldığında 94 hastanın %35,1'ine sadece antikoagülan, %21,3'üne sadece antitrombosit, %31,9'una hem antikoagülan hem antitrombosit tedavi başlandığı ve %10,6'sına herhangi antitrombotik tedavi başlanmadığı görüldü. IPSS'nin 2009 verilerine göre 640 hastanın %27'sine sadece antikoagülan, %28'ine sadece antitrombosit, %16'sına hem antikoagülan hem antitrombosit tedavi başlandığı ve %30'una herhangi antitrombotik tedavi başlanmadığı saptanmıştır.[49] Bu verilerle karşılaştırıldığında çalışmamızda tedavi verilmeyen hastaların oranı daha az olarak görülmektedir. Ancak IPSS 33 farklı merkezin verilerini toplamıştır, merkezden merkeze bu oranlar farklılık gösterebilmektedir. Bununla birlikte tedavi kılavuzları da Aİİ'de bir antitrombotik tedavi kullanılmasını önermekte, progresyon ve rekürrense yol açabileceğinden tedavisiz izlemi desteklememektedir. Çalışmamızdaki tedavi verilmeyen 10 hastaya bakacak olursak, bu hastaların ikisi KKH tam düzeltme cerrahisi sonrası inmesi olan, dördü ise beyin cerrahisi sonrası inmesi olan, biri intrakranial diseksiyonu olduğu için antikoagülan tedavinin uygun olmadığı, biri ALL hastası olup genel durumu kötü ve trombositopenik olan, biri idiyopatik inmesi olan, biri ise sağ gözde 3. kranial sinir felci ile gelip, mezensefalonda milimetrik enfarktı görülüp izlemde ADA2 eksikliği tanısı alan ve ADA2 eksikliğinin primer tedavisine başlanan bir hastaydı.

Tedavi başlanan hastalarımızda tedavi tercihlerine bakıldığında, kardiyak risk faktörü olan hastaların diğer gruplara göre anlamlı olarak daha çok antikoagülan tedavi aldığı saptanmıştır. Arteriopatisi olan hastaların ise diğer gruplara göre daha çok antitrombosit tedavi alırken, daha az oranda tek başına antikoagülan tedavi aldığı görülmüştür. Bu bulgular hem patofizyolojiye yönelik düşünüldüğünde anlamlıdır, hem de merkezimizde tedavi kılavuzlarının önerileri ile uyumlu uygulamalar olduğunu göstermektedir. IPSS verilerinde de benzer şekilde kardiyak inme alt tipi antikoagülan tedavi ile ilişkili bulunurken; moya moya antitrombosit tedavi ile ilişkili bulunmuştur.[49] Ayrıca IPSS verilerine göre diseksiyonlar antikoagülan kullanımı ile ilişkili bulunurken, antitrombosit kullanılmaması ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızdaki 5 ekstrakranial diseksiyona bağlı inme hastasının hepsi enoksaparin ile antikoagüle edilmiş, üçü ASA almıştır. Çalışmamızdaki 10 moyamoya hastasına bakıldığında; dördünün sadece ASA, birinin sadece enoksaparin, beşinin ASA ve enoksaparin ile kombine tedavi aldığı, takiplere devam etmiş olan dokuz hastanın sekizinde nörolojik defisit olduğu ve altısının mRS \geq 3 olduğu görülmüştür.

Moyamoyadaki kötü sonuçların hastalığın progresif doğası ve rekürrens sıklığının daha çok olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda takip süreleri sonunda %36,8 Aİİ hastasının normal olduğu, %58,8’inde nörolojik defisit olduğu gösterilmiştir. Üç hasta (%4,4) kaybedilmişti ancak mortalitelerin ikisi altta yatan hastalığa bağlı (ALL ve KKH), biri inme ile ilişkili idi. Literatürde pediatrik Aİİ sonrası nörolojik defisitler %31-51, ölüm %3-5 oranında bildirilmiştir.[49, 126]

Kötü fonksiyonel sonuçlar ($mRS \geq 3$) ile ilişkili olabilecek faktörlere bakıldığında, semptomlar başladıktan sonra ilk 48 saatte nöbeti olanlarda, multifokal enfarktli olanlarda, büyük damar sahası tutulumu olanlarda, taburculukta AEİ kullanımı olanlarda, FTR alanlarda ve kesin epilepsi tanısı alanlarda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde sonuçların daha kötü olduğu görülmüştür. Daha önce yapılmış çalışmalarda kötü sonuçlar küçük yaş, arteriopatiler, gelişinde bilinç bozukluğu olması, bilateral tutulum, AEİ kullanımı, FTR desteği alıyor olmak ile ilişkilendirilmiştir.[49, 126, 151] Çalışmamızda kötü sonuçlara sahip olan hastaların ortanca yaşı daha küçük olsa da iyi ve kötü sonuçlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Arteriopati etiyolojisi, gelişinde bilinç bozukluğu olması, bilateral tutulum olması durumlarında daha yüksek oranda kötü sonuçlarla karşılaşmış ancak bu oranlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Çalışmamızda prospektif olarak, inme hastalarının bilişsel sonuçlarını inceleme amaçlı nöropsikometrik değerlendirmeleri yapılan hastalarda en sık rastlanan problem dikkat fonksiyonları ile ilişkili olmuştur (Bkz. Ek-3). Hastalarımızın çoğu normal sınırlar içinde zeka bölümü skorlarına sahipti ancak bu sonuçlardan normalin alt sınırlarında olanlar da vardı. Bu veriler literatürde de benzer şekilde bildirilmiştir.[129]

Çalışmamızın nörolojik sonuçların değerlendirilmesindeki diğer kısıtlılıkları; retrospektif olması nedeniyle bazı hastaların takipte kaybolmuş olması, fonksiyonel sonuçların farklı takip süreleri sonunda ve farklı kişiler tarafından değerlendirilmiş olması ve çalışmamızda prospektif olarak yapılması planlanan ve inme için daha özgün olan PSOM ölçeğinin her hastaya uygulanamamış olmasıdır.

Çalışmamızda izlem süresi yeterli olan Aİİ hastalarında kesin epilepsi gelişme oranı %14,7 olarak bulunmuştur. Epilepsi gelişen hastaların tanı yaşlarının gelişmeyenlere göre anlamlı olarak küçük olduğu saptanmıştır. Ayrıca ilk 48 saatte

nöbet geçirmek, bilateral enfarkt varlığı, büyük damar sahası tutulumu olması, korteks tutulumu olması, oksipital lob tutulumu olması ve taburculukta AEİ kullanımı olması izlemde epilepsi gelişmesi ile ilişkili olarak bulunmuştur. Literatürde çocukluk çağında Aİİ'ye ikincil epilepsi gelişme oranları %15-20 olarak bildirilmiş; küçük yaş, gelişte nöbet olması ve geniş kortikal tutulum olması epilepsi gelişimi için risk faktörü olarak gösterilmiştir.[136, 137]

Çalışmamızda Aİİ hastalarından takip bilgilerine ulaşılabilen 72 hastanın %19,4'ünde rekürrens olduğu görülmüştür; önceden bilinen hastalığı olan, arteriopati risk faktörü olan, beyin sapı tutulumu olan vakalarda rekürrensin istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha fazla olduğu görülmüştür. Literatürde 5 yıllık sürede hastaların % 10-30'unda inme rekürrensi olduğu bildirilmiş; arteriopati ve vasküler görüntüleme anormallik olması rekürrensle ilişkili en önemli faktörler olarak gösterilmiştir.[45, 139, 151]

SSVT hastalarına bakıldığında, toplamda 27 hastaya ulaşılmıştır. Hastalarımızın %66,7'sinin erkek olduğu, ortanca tanı yaşının 10 yaş olduğu, hastaların %33'ünün 4 yaş altında olduğu, ancak tanı yaşlarının yıllara göre dağılımına bakıldığında 2 yaş ve 13 yaş civarı pik yapan bimodal bir dağılım olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar erken çocukluk döneminin, dolaşımdaki doğal antikoagülanların sonraki yaşlara göre daha düşük seviyede olduğu tromboz lehine bir koagülasyon sistemi varlığı; baş-boyun enfeksiyonları, sepsisin veya gastroenterit gibi durumların daha sık olduğu, dehidratasyonun daha kolay geliştiği bir dönem olmasıyla açıklanabilir. Geç çocukluk dönemindeki ikinci pik ise SLE, nefrotik sendrom, lösemi/lenfomalar ve travmanın daha sık olduğu bir dönemi düşündürmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda pediatrik SSVT'nin en sık görüldüğü yenidoğan dönemi dışında diğer yaş gruplarında yaklaşık eşit oranlarda görüldüğü bildirilmiştir ancak Kanada'nın 2001 verilerinde de SSVT hastalarının dağılımı yenidoğan dönemi yanısıra 10-13 yaşlarda bir pik yapmaktadır.[140] Yenidoğanların dahil edilmediği, IPSS'nin 2014 verilerinde ise toplam 170 SSVT hastasının ortanca tanı yaşı 7 bulunmuş, hastaların %25'i 3 yaş altında bulunmuştur. Pek çok çalışmada erkeklerin daha baskın olduğu gösterilmiştir.[140, 145, 169]

SSVT hastalarının hepsinde en az bir risk faktörü olduğu, %74'ünde ise 2 ve daha fazla risk faktörü olduğu görülmüştür. Literatürde de %95'e varan oranlarda SSVT ilişkili risk faktörü belirlenebildiği belirtilmiştir.[170] Hastalarımızda risk

faktörü olarak en sık kronik sistemik durumlar (%63), daha sonra enfeksiyonlar (%43) bulunmuştur. Hastalarımızdaki kronik sistemik durumlar dört hastada nefrotik sendrom, üç hastada Behçet hastalığı, üç hastada KKH, iki hastada septal defektler, ALL, AML-M3, NHL, ülseratif kolit ve homosistinüridir. Diğer çalışmalarda ise SSVT risk faktörü olarak sıklıkla anemi, dehidratasyon, enfeksiyonlar ve akut baş-boyun problemleri gibi çocukluk çağında daha yaygın görülen durumlar saptanmıştır.[141, 145, 170] Bu durum hastanemizde kronik hasta takibinin daha çok olması ve kompleks vakaların refere edildiği bir merkez olması ile ilişkili olabilir.

SSVT hastalarımızda altta yatan kronik hastalıklardan en çok nefrotik sendrom görülmüştü. Ayrıca Aİİ'li bir hastada da nefrotik sendrom vardı. 2014 yılında hastanemizde yapılan bir olgu serisi çalışmasında nefrotik sendrom tanısı olan 188 hastanın 17'sinde tromboembolik komplikasyonlar saptanmış; bunların ikisinde Aİİ, dördünde SSVT olduğu görülmüştür.[171] Ayrıca Faktör VIII yüksekliği ve antitrombin düşüklüğü gibi ek protrombotik faktörlerin bu hastalarda tromboza katkısı olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızdaki nefrotik sendrom hastalarının hepsinde hiperlipidemi olmakla birlikte, ikisinde Faktör VIII yüksekliği, ikisinde lipoprotein(a) yüksekliği, ikisinde PAI heterozigotluğu, birinde Protein S ve antitrombin III düşüklüğü ve DEA, birinde ise FVL heterozigotluğu saptanmıştı.

Trombofilik faktörler açısından tetkik edilmiş SSVT hastalarımızın %79'unda en az bir protrombotik risk faktörü saptanmıştır. Literatürde de protrombotik hastalıklar SSVT'li çocuklarda %20-80 arasında rapor edilmiştir.[141, 145] SSVT hastalarında protrombotik faktörlerden en sık PAI polimorfizmleri, ikinci sırada homosistein yüksekliği, daha sonra sırasıyla FVL mutasyonları, lipoprotein(a) yüksekliği, protrombin mutasyonları ve MTHFR homozigotluğu görüldü.

SSVT hastalarının %77,7'sinin diffüz nörolojik semptom ve bulguları olduğu, bunlardan en sık baş ağrısı ve kusmanın görüldüğü; %37'sinin fokal nörolojik semptom ve bulguları olduğu, bunların en sık hemiparezi, dışa bakış kısıtlılığı ve diplopi olduğu görüldü. %22,2 hastanın başlangıçta nöbet geçirdiği, bu nöbetlerin %80'sinin jeneralize olduğu görüldü. Bu bulgular literatür ile uyumluydu. Kanada'da 2001'de yapılan bir çalışmada yenidoğan olmayan 91 SSVT hastasının %90'ının başvuruda diffüz nörolojik semptom ve bulguları olduğu, bunlardan en sık baş ağrısı ve bilinç bozukluğunun görüldüğü; %53'ünün fokal nörolojik semptom ve bulguları olduğu, bunların en sık hemiparezi, görme bozukluğu olduğu görüldü. %48 hastanın

başlangıçta nöbet geçirdiği, bu nöbetlerin %52'sinin jeneralize olduğu görülmüştü.[140] IPSS'nin 2014 verilerinde de benzer şekilde hastaların %76'sında baş ağrısı, %43'ünde fokal nörolojik bulgular, %26'sında nöbet ile prezentasyon mevcuttu.[145]

SSVT hastalarının nöroradyolojik incelemelerinde ise en sık yüzeysel dolaşım (%63), daha sonra yüzeysel ve derin dolaşımın birlikte tutulumu vardı (%33), kalan bir hastada sadece derin venöz dolaşım tutulmuştu. En çok etkilenen yapı transvers sinüs ve SSS idi. Hastalarımızın %33'ünde venöz enfarkt veya sitotoksik ödem oluşması gibi bir parankim etkilenmesi vardı, hastaların %18,5'inde venöz enfarkt vardı. %11'inde enfarkt içine kanama vardı. IPSS'nin 2014 verilerinde de benzer şekilde hastaların %56'sında yüzeysel venöz dolaşım, daha sonra yüzeysel ve derin dolaşımın birlikte tutulumu vardı (%24). Venöz enfarkt %37, hemorajik enfarkt ise %13 oranında görülmüştü.

Çalışmamızda 27 hastanın 2'sine (%7,4) tedavi verilmemişti. Akut dönemde tedavi verilen 25 hastanın hepsi antikoagülan tedavi almış, 2'si ise antikoagülan ve antitrombosit tedaviyi birlikte almıştı. Başlangıçta bu 25 hastanın 19'u DMAH, 6'sı UFH ile antikoagüle edilmiş ve daha sonra DMAH veya varfarine geçilerek en fazla 2 yıl daha antikoagülasyona devam edilmiştir.

SSVT hastalarımızın takip sürelerinin sonunda %18'inde nörolojik defisit vardı. Hastaların %63,6'sının herhangi nörolojik defisitinin olmadığı, %72,7'sinin mRS'sinin 3'ten küçük olduğu görüldü. İzlemde 4 hastanın (%18) eksitus olduğu, bunlardan 3'ünün altta yatan hastalığı nedeniyle eksitus olduğu görüldü. SSVT'de mortalite %3-12 arasında bildirilmiştir.[141, 143] Hastalarımızda mortalite kronik hastalığı olan hasta grubunun çok olması nedeniyle yüksektir.

27 SSVT hastasının 3'ünde (%11) inme rekürrensi yaşanmıştı. Bu hastalardan 2'si Behçet hastası iken biri Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu ve aile öyküsü dışında belirlenmiş bir risk faktörü olmayan bir hastaydı. Hastaların %19'unda epilepsi gelişmişti.

Hastalarımızdan beş yaşında Crohn hastalığı olan bir kız hastanın monoparezi ile başvurusunda tek taraflı, vasküler görüntülemelerde supraklinoid ICA stenozu gösterilen Aİİ'si olduğu görülmüştü. Eşlik eden DEA ve Faktör VIII yüksekliği olduğu görülmüştü. Hasta enoksaparin ve ASA ile 2 yıllık tedavi sonrası nörolojik defisiti kalmadan iyileşmişti. Bununla birlikte 16 yaşında ülseratif koliti olan bir kız hasta baş

ağrısı ve kusma ile başvurusunda sol transvers, simoid sinüsler ile juguler vende trombüsü görülerek SSVT tanısı almıştı. Bu hasta aynı zamanda steroid, siklosporin, mesalazin, azatiopurinden oluşan yoğun immünsupresif tedavi almaktaydı ve altta yatan hastalığı ile ilgili devamlı DEA'sı vardı. Trombüs 4 aylık enoksaparin tedavisi ile rekanalize olmuş ve hasta herhangi defisiti olmadan düzelmmişti. Literatürde inflamatuvar bağırsak hastalığı ile serebral tromboembolik olaylar arasındaki ilişki bilinmekle birlikte bu olgularda inme etiyojisinin, hastalığın otoimmün doğası nedeniyle arteriopatiye neden olabilmeleri yanısıra hastalarımızda da olduğu gibi eşlik edebilecek DEA, trombositoz, dehidratasyon veya diğer protrombotik faktörler nedeniyle multifaktöriyel olabileceği düşünülmektedir.[172, 173]

Aİİ ve SSVT hastalarına baktığımızda iki hastamızda hem Aİİ hem de SSVT eş zamanlı olarak ortaya çıkmıştı (Bkz. Ek-1'de 9 ve 10 numaralı hastalar). Bunlardan biri hipotalamokiazmatik pilomiksoid astrositom rezeksiyonu sonrası 9. günde nöbet ve bilinç bozukluğu sonrası görüntüleme sol MCA sulama alanında ve bilateral bazal gangliyonlarda akut enfarkt ve SSS, sinus rektus, bilateral transvers sinüslerde trombüs; diğeri sol eksternal karotid-sol transvers sinüs arası arteriovenöz fistül embolizasyonu ve baziler arter stentleme sonrası 1. günde sol fasial paralizisi, solda dışa bakış kısıtlılığı, sağ hafif hemiparezi ve yutma güçlüğü varlığında ponsta akut enfarkt ve sol transvers sinüste trombüs ile prezente olmuştu. Aİİ ve SSVT'nin birlikte görüldüğü vakalar literatürde bildirilmemiş olmakla birlikte, nöroşirurjikal girişimlerde operasyon sahasında bulunan arter ve venin endotel hasarına uğraması sonucu görülebileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın retrospektif özelliği nedeni ile verilerin bir kısmına ulaşamamıştır ve bu da kısıtlı verilerle çalışılmasına yol açmıştır. Ayrıca hastaların subjektif bir şekilde değerlendirilmiş olması ve aynı kişi tarafından veya standart bir prosedür ile yönetilmemiş olması bu çalışmanın kısıtlılığını arttırmaktadır. Daha geniş kapsamlı materyel ve metodu iyi organize edilmiş prospektif çalışmalar yapılması gereklidir.

Sonuç olarak çalışmamızda pediatrik inme hastalarımızın heterojen bir etiyojistik profile sahip olduğu, bunlar arasında nadir görülen hastalıklara bağlı inmelerin de olduğu görülmüştür. Ayrıca komplike kalp hastalıkları ve inme açısından yüksek riskli cerrahi girişimlerin sık olduğu saptanmıştır. Bunlar hastanemizin tersiyer bir referans merkezi olması ile ilgilidir.

Çalışmamız tek merkez verileri üzerinden yürütülmüş ve tedavi yaklaşımlarının standart ve güncel kılavuzlarla uyumlu olduğu görülmüştür. Tedavinin erken başlanması ve seçilecek hastalarda hiperakut tedavilerin kullanımına yönelik olarak çocuk nöroloji, çocuk hematoloji, radyoloji, anestezi ve yoğun bakım bölümlerinin multidisipliner çalışması ile merkeze özgü protokollerin oluşturulması gerekmektedir. Bununla birlikte pediatrik inme hastalarında nörolojik sonuçların poliklinikte sistematik bir şekilde ve inmeye özgü ölçekler kullanılarak takip edilmesi, prospektif çalışmalar için bir alt yapı oluşturacaktır.

İnme, çocukluk çağında sık görülmemekle birlikte ciddi sonuçları olan bir nörolojik hastalıktır. İnme tanısının zamanında konulması hayati önemdedir; tanı konulduktan sonra etiolojinin aydınlatılması, tedaviyi yönlendirmede, hastalık seyrini ve rekürrensleri öngörmede belirleyici olacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Aİİ hastalarımızın (n=94) yaşları 1 ay ile 17,5 yaş arasındaydı. Ortanca tanı yaşı 4 yaş civarı idi, hastaların yaklaşık üçte birinin 2 yaş altında (n=33), yarısından fazlasının 5 yaş altında (n=57) olduğu bulunmuştur. Çocukluk çağı Aİİ'lerinin çoğunluğunun literatürdeki bilgilerle uyumlu olarak, okul öncesi ve bebeklik döneminde ortaya çıktığı görülmüştür. Hastalarımızın %57,4'ü erkek olarak bulunmuştur. Hastanemize başvuran Aİİ hastalarının %72'sine bir günden kısa sürede tanı konulmuştur.
2. Aİİ hastalarında daha çok fokal nörolojik semptom ve bulgular görülmüştür; Hastaların %30,4'ü prezentasyonda nöbet geçirmiştir. Nöbet geçirerek prezente olan hastaların tanı yaşının literatüre benzer şekilde daha küçük olduğu görülmüş, bu durumun yaşla ilişkili kortikal hipereksitabiliteye bağlı olduğu düşünülmüştür.
3. Aİİ hastalarının %5,3'ünde herhangi risk faktörü saptanamamış, yarısından fazlasında ise (%66) iki veya daha fazla risk faktörü bir arada bulunmuştur. Herhangi risk faktörü saptanamamış hastalar retrospektif olarak incelendiğinde bu hastaların FSA/TSA spektrumunda yer alabileceği düşünülmüştür.
4. Aİİ hastalarımızda %39 oranında kardiyak sebepler saptanmıştır. Bunlardan en sık konjenital kalp hastalıkları (%73,5), daha sonra edinilmiş kalp hastalıkları (%29,4) saptanmıştır. Konjenital kalp hastalıkları ve bunların düzeltme ameliyatları sonrası dönemde inmelerin sık görülmesi, hastanemizin kardiyak cerrahi gerektiren hastalar için referans merkezi olması ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle konjenital kalp hastalıklarının fazla olması nedeniyle kardiyak nedenlere bağlı Aİİ olan hastalarımızda yaşının diğer Aİİ hastalarına göre daha küçük olduğu; bu hastalarda beklenildiği üzere kardiyolojik inme özellikleri olan enfarktın bilateral olma ve anterior ve posterior dolaşımı birlikte tutma olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür.
5. Aİİ hastalarının %33'ünde arteriopati saptanmıştır. Bu hastaların %20'sinde moyamoya hastalığı, %13,3'ünde moyamoya sendromu, %20'sinde diseksiyon, %20'sinde sistemik vaskülitlere bağlı arteriopati, %13,3'ünde post-varisella arteriopati olduğu görülmüştür. Arteriopatiler literatürle uyumlu olarak kötü prognoz ve rekürrens ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca hastalarımızın bir kısmında

nadir görülen genetik nedenli arteriopatiler görülmüş, bu da hastanemizin nadir hastalıkların takibinin yapıldığı bir referans merkezi olmasına bağlamıştır.

6. Aİİ hastalarının akut dönemde aldıkları tedavilere bakıldığında %35,1'ine sadece antikoagülan, %21,3'üne sadece antitrombosit, %31,9'una hem antikoagülan hem antitrombosit tedavi başlandığı ve %10,6'sına herhangi antitrombotik tedavi başlanmadığı görüldü. Aİİ tedavisi başlanan hastaların tedavi tercihlerine bakıldığında, kardiyak risk faktörü olan hastalarda diğer gruplara göre daha çok antikoagülan tedavi kullanıldığı; arteriopatisi olanların ise daha çok antitrombosit tedavi aldığı ve daha az oranda tek başına antikoagülan tedavi aldığı görüldü. Hastanemizde uygulanan inme tedavilerinin, kılavuzlar ve literatür bilgileri ile uyumlu, standart yaklaşımlardan oluştuğu gözlemlendi.
7. Aİİ geçiren hastaların takip süreleri sonunda %36,8'inin normal olduğu, %58,8'inde nörolojik defisit olduğu gösterildi. İlk 48 saatte nöbet olması, multifokal enfarkt olması, büyük damar sahası tutulumu olması, taburculukta AEİ kullanımı olması, FTR almak ve kesin epilepsi tanısı olması kötü sonuçlarla ilişkili bulundu.
8. Çalışmamızda izlem süresi yeterli olan hastalarda kesin epilepsi gelişme oranı %14,7 olarak bulundu. Küçük yaş, ilk 48 saatte nöbet geçirmek, bilateral enfarkt varlığı, büyük damar sahası tutulumu olması, korteks tutulumu olması, oksipital lob tutulumu olması ve taburculukta AEİ kullanımı olması izlemde epilepsi gelişmesi ile ilişkili bulundu.
9. Çalışmamızda Aİİ hastalarından takip bilgilerine ulaşılabilen hastaların %19,4'ünde rekürrens olduğu görüldü; önceden bilinen hastalığı olan, arteriopati risk faktörü olan, beyin sapı tutulumu olan vakalarda rekürrensin anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü.
10. SSVT hastalarına bakıldığında (n=27), hastalarımızın %66,7'sinin erkek olduğu, ortanca tanı yaşının 10 yaş olduğu, ancak tanı yaşlarının yıllara göre dağılımına bakıldığında 2 yaş ve 13 yaş civarı pik yapan bimodal bir dağılım olduğu görüldü. Bu durum literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumluydu. SSVT hastalarında risk faktörü olarak en sık kronik sistemik durumlar (%63), ikinci sırada enfeksiyonlar (%43) bulundu. Bu durum, hastanemizde kronik hasta takibinin çok olmasına bağlandı.

11. SSVT hastalarının çoğunluğunda literatürle uyumlu olarak diffüz nörolojik semptom ve bulguların olduğu, bunlardan en sık baş ağrısı ve kusmanın görüldüğü gösterildi. %22,2 hasta klinik prezentasyonda nöbet geçirmişti. SSVT hastalarında en sık yüzeysel dolaşım tutulumu olduğu, en çok etkilenen venöz yapıların transvers sinüs ve SSS olduğu görüldü.
12. SSVT hastalarından akut dönemde tedavi verilen hastaların hepsinin antikoagülan tedavi aldığı görüldü. Tedavi yaklaşımlarının kılavuzlar ve diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görüldü. Hastaların takip sürelerinin sonunda, hastaların çoğunda (%63,6) herhangi nörolojik defisitinin olmadığı görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Fullerton, H.J., et al., *Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities*. Neurology, 2003. **61**(2): p. 189-94.
2. Adil, M.M., et al., *Hypertension is Associated With Increased Mortality in Children Hospitalized With Arterial Ischemic Stroke*. Pediatr Neurol, 2016. **56**: p. 25-9.
3. Vijeya Ganesan, F.K., *Stroke and Cerebrovascular Disease in Childhood*. International Review of Child Neurology Series. 2011, London: Mac Keith Press. 412.
4. Rothman, S.M., *Stroke in children: Freud's first analysis*. Lancet, 2002. **360**(9345): p. 1526-7.
5. Bernson-Leung, M.E., *Emerging Subspecialties in Neurology: Pediatric stroke and cerebrovascular disorders*. Neurology, 2016. **87**(18): p. e219-e222.
6. deVeber, G.A., et al., *Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis*. J Child Neurol, 2000. **15**(5): p. 316-24.
7. Kitchen, L., et al., *The pediatric stroke outcome measure: a validation and reliability study*. Stroke, 2012. **43**(6): p. 1602-8.
8. Ichord, R.N., et al., *Interrater reliability of the Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale (PedNIHSS) in a multicenter study*. Stroke, 2011. **42**(3): p. 613-7.
9. Group, P.S.W., R.C.o.P.o.L.C. Effectiveness, and E. Unit. *Stroke in childhood: clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation*. 2004. Royal College of Physicians.
10. 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**(9): p. 2644-91.
11. Monagle, P., et al., *Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. e737S-e801S.
12. Bernard, T.J., et al., *Emergence of the primary pediatric stroke center: impact of the thrombolysis in pediatric stroke trial*. Stroke, 2014. **45**(7): p. 2018-23.
13. Lynch, J.K., et al., *Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke*. Pediatrics, 2002. **109**(1): p. 116-23.
14. Kirton, A. and G. deVeber, *Advances in perinatal ischemic stroke*. Pediatr Neurol, 2009. **40**(3): p. 205-14.
15. Mallick, A.A., et al., *Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study*. Lancet Neurol, 2014. **13**(1): p. 35-43.
16. Agrawal, N., et al., *Imaging data reveal a higher pediatric stroke incidence than prior US estimates*. Stroke, 2009. **40**(11): p. 3415-21.
17. Golomb, M.R., et al., *Male predominance in childhood ischemic stroke: findings from the international pediatric stroke study*. Stroke, 2009. **40**(1): p. 52-7.

18. Sobotta, J., *Sobotta Atlas of Human Anatomy*. 13 ed. Vol. 1. 2001: Lippincott Williams & Wilkins.
19. Roschitz, B., et al., *Shorter PFA-100 closure times in neonates than in adults: role of red cells, white cells, platelets and von Willebrand factor*. *Acta Paediatr*, 2001. **90**(6): p. 664-70.
20. Mackay, M.T., et al., *Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study*. *Ann Neurol*, 2011. **69**(1): p. 130-40.
21. McGlennan, C. and V. Ganesan, *Delays in investigation and management of acute arterial ischaemic stroke in children*. *Dev Med Child Neurol*, 2008. **50**(7): p. 537-40.
22. Abend, N.S., et al., *Seizures as a presenting symptom of acute arterial ischemic stroke in childhood*. *The Journal of pediatrics*, 2011. **159**(3): p. 479-483.
23. Mackay, M.T., et al., *Differentiating Childhood Stroke From Mimics in the Emergency Department*. *Stroke*, 2016. **47**(10): p. 2476-81.
24. Easton, J.D., et al., *Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists*. *Stroke*, 2009. **40**(6): p. 2276-93.
25. Wu, C.M., et al., *Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis*. *Arch Intern Med*, 2007. **167**(22): p. 2417-22.
26. Perkovic-Benedik, M., et al., *A right-to-left shunt and prothrombotic disorders in pediatric patients presenting with transient ischemic attack*. *Eur J Pediatr*, 2013. **172**(2): p. 239-45.
27. Lehman, L.L., et al., *Predictors of Stroke After Transient Ischemic Attack in Children*. *Stroke*, 2016. **47**(1): p. 88-93.
28. Ay, H., et al., *Clinical- and imaging-based prediction of stroke risk after transient ischemic attack: the CIP model*. *Stroke*, 2009. **40**(1): p. 181-6.
29. Calvet, D., et al., *DWI lesions and TIA etiology improve the prediction of stroke after TIA*. *Stroke*, 2009. **40**(1): p. 187-92.
30. Rafay, M.F., et al., *Delay to diagnosis in acute pediatric arterial ischemic stroke*. *Stroke*, 2009. **40**(1): p. 58-64.
31. Mallick, A.A., et al., *Diagnostic delays in paediatric stroke*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015. **86**(8): p. 917-921.
32. Shack, M., et al., *A pediatric institutional acute stroke protocol improves timely access to stroke treatment*. *Dev Med Child Neurol*, 2017. **59**(1): p. 31-37.
33. DeLaroche, A.M., et al., *Pediatric Stroke Clinical Pathway Improves the Time to Diagnosis in an Emergency Department*. *Pediatr Neurol*, 2016. **65**: p. 39-44.
34. Robert Kliegman, B.S., Joseph St. Geme, Nina Schor, *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20 ed. 2016, Philadelphia: Elsevier. 2925-2933.
35. Kenneth Swaiman, S.A., Donna Ferriero, Nina Schor, Richard Finkel, Andrea Gropman, Phillip Pearl, Michael Shevell, *Swaiman's Pediatric Neurology*. 6 ed. Principles and Practice. 2017: Elsevier. 841-882.
36. Numis, A.L. and C.K. Fox, *Arterial ischemic stroke in children: risk factors and etiologies*. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014. **14**(1): p. 422.

37. Ganesan, V., et al., *Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke*. *Ann Neurol*, 2003. **53**(2): p. 167-73.
38. Chen, P.H., et al., *Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS*. *CNS Neurosci Ther*, 2012. **18**(6): p. 452-6.
39. Bernard, T.J., et al., *Towards a consensus-based classification of childhood arterial ischemic stroke*. *Stroke*, 2012. **43**(2): p. 371-7.
40. Bernard, T.J., et al., *Inter-Rater Reliability of the CASCADE Criteria: Challenges in Classifying Arteriopathies*. *Stroke*, 2016. **47**(10): p. 2443-9.
41. Hills, N.K., et al., *Recent trauma and acute infection as risk factors for childhood arterial ischemic stroke*. *Ann Neurol*, 2012. **72**(6): p. 850-8.
42. Fullerton, H.J., et al., *Infection, vaccination, and childhood arterial ischemic stroke: Results of the VIPS study*. *Neurology*, 2015. **85**(17): p. 1459-66.
43. Elkind, M.S., et al., *Herpesvirus Infections and Childhood Arterial Ischemic Stroke: Results of the VIPS Study*. *Circulation*, 2016. **133**(8): p. 732-41.
44. Per, H., et al., *Childhood stroke: results of 130 children from a reference center in Central Anatolia, Turkey*. *Pediatr Neurol*, 2014. **50**(6): p. 595-600.
45. Fullerton, H.J., et al., *Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging*. *Pediatrics*, 2007. **119**(3): p. 495-501.
46. Chabrier, S., et al., *Stroke in childhood: outcome and recurrence risk by mechanism in 59 patients*. *J Child Neurol*, 2000. **15**(5): p. 290-4.
47. Sträter, R., et al., *Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood-a 5-year follow-up study*. *The Lancet*, 2002. **360**(9345): p. 1540-1545.
48. Amlie-Lefond, C., et al., *Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study*. *Circulation*, 2009. **119**(10): p. 1417-23.
49. 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**(12): p. 1120-7.
50. Wintermark, M., et al., *Arteriopathy diagnosis in childhood arterial ischemic stroke: results of the vascular effects of infection in pediatric stroke study*. *Stroke*, 2014. **45**(12): p. 3597-605.
51. Jea, A., et al., *Moyamoya syndrome associated with Down syndrome: outcome after surgical revascularization*. *Pediatrics*, 2005. **116**(5): p. e694-701.
52. Zanin, A., et al., *Acute ischaemic stroke due to carotid dissection in a boy with Down syndrome*. *Acta Paediatr*, 2013. **102**(2): p. e50-1.
53. Swartz, R.H., et al., *Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI*. *Neurology*, 2009. **72**(7): p. 627-34.
54. Sebire, G., et al., *Toward the definition of cerebral arteriopathies of childhood*. *Curr Opin Pediatr*, 2004. **16**(6): p. 617-22.
55. Braun, K.P., et al., *The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke*. *Brain*, 2009. **132**(Pt 2): p. 544-57.
56. Lanthier, S., et al., *Post-varicella arteriopathy of childhood: natural history of vascular stenosis*. *Neurology*, 2005. **64**(4): p. 660-3.
57. Graf, W.D., J.M. Milstein, and D.D. Sherry, *Stroke and mixed connective tissue disease*. *J Child Neurol*, 1993. **8**(3): p. 256-9.

58. Saini, A.G., et al., *CNS vasculitis and stroke in neonatal lupus erythematosus: a case report and review of literature*. Eur J Paediatr Neurol, 2014. **18**(3): p. 444-8.
59. Prangwatanagul, W. and A. Limsuwan, *Ischemic stroke in Kawasaki disease*. Pediatr Int, 2017. **59**(1): p. 92-96.
60. Zhou, Q., et al., *Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2*. N Engl J Med, 2014. **370**(10): p. 911-20.
61. Van Montfrans, J.M., et al., *Phenotypic variability in patients with ADA2 deficiency due to identical homozygous R169Q mutations*. Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(5): p. 902-10.
62. Elbracht, M., et al., *Stroke as Initial Manifestation of Adenosine Deaminase 2 Deficiency*. Neuropediatrics, 2017. **48**(2): p. 111-114.
63. Fullerton, H.J., S.C. Johnston, and W.S. Smith, *Arterial dissection and stroke in children*. Neurology, 2001. **57**(7): p. 1155-60.
64. Bao, X.Y., et al., *Clinical features, surgical treatment, and long-term outcome in pediatric patients with moyamoya disease in China*. Cerebrovasc Dis, 2015. **39**(2): p. 75-81.
65. Tan, R.Y. and H.S. Markus, *Monogenic causes of stroke: now and the future*. J Neurol, 2015. **262**(12): p. 2601-16.
66. Stoll, M., F. Ruhle, and U. Nowak-Gottl, *Advances in understanding stroke risk in children--a geneticist's view*. Br J Haematol, 2014. **164**(5): p. 636-45.
67. Munot, P., Y.J. Crow, and V. Ganesan, *Paediatric stroke: genetic insights into disease mechanisms and treatment targets*. Lancet Neurol, 2011. **10**(3): p. 264-74.
68. Dowling, M.M., et al., *International Paediatric Stroke Study: stroke associated with cardiac disorders*. Int J Stroke, 2013. **8 Suppl A100**: p. 39-44.
69. Rodan, L., et al., *Stroke recurrence in children with congenital heart disease*. Ann Neurol, 2012. **72**(1): p. 103-11.
70. Barker, P.C., et al., *Risk factors for cerebrovascular events following fontan palliation in patients with a functional single ventricle*. Am J Cardiol, 2005. **96**(4): p. 587-91.
71. Manlhiot, C., et al., *Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery*. Circulation, 2011. **124**(14): p. 1511-9.
72. Khan, R., et al., *Patent foramen ovale and stroke in childhood: A systematic review of the literature*. Eur J Paediatr Neurol, 2016. **20**(4): p. 500-11.
73. Furlan, A.J., et al., *Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale*. N Engl J Med, 2012. **366**(11): p. 991-9.
74. Carroll, J.D., et al., *Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke*. N Engl J Med, 2013. **368**(12): p. 1092-100.
75. Meier, B., et al., *Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism*. N Engl J Med, 2013. **368**(12): p. 1083-91.
76. Pristipino, C., et al., *Management of patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a collaborative, multidisciplinary, position paper*. Catheter Cardiovasc Interv, 2013. **82**(1): p. E38-51.
77. Ehrenforth, S., et al., *Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood*. European journal of pediatrics, 1999. **158**(15): p. S97-S104.

78. Kenet, G., et al., *Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Circulation*, 2010. **121**(16): p. 1838-47.
79. Djordjevic, V., et al., *Prothrombotic genetic risk factors in stroke: a possible different role in pediatric and adult patients*. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2012. **18**(6): p. 658-61.
80. Nowak-Gottl, U., et al., *Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood*. *Blood*, 1999. **94**(11): p. 3678-82.
81. Maguire, J.L., G. deVeber, and P.C. Parkin, *Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children*. *Pediatrics*, 2007. **120**(5): p. 1053-7.
82. Prengler, M., et al., *Homozygous thermolabile variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a potential risk factor for hyperhomocysteinaemia, CVD, and stroke in childhood*. *Dev Med Child Neurol*, 2001. **43**(4): p. 220-5.
83. Varga, E.A., et al., *Cardiology patient pages. Homocysteine and MTHFR mutations: relation to thrombosis and coronary artery disease*. *Circulation*, 2005. **111**(19): p. e289-93.
84. Lv, Q., et al., *Association of the methylenetetrahydrofolate reductase gene A1298C polymorphism with stroke risk based on a meta-analysis*. *Genet Mol Res*, 2013. **12**(4): p. 6882-94.
85. Siegler, J.E., et al., *Factoring in Factor VIII With Acute Ischemic Stroke*. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015. **21**(7): p. 597-602.
86. Adams, R.J., et al., *Stroke prevention trial in sickle cell anemia*. *Control Clin Trials*, 1998. **19**(1): p. 110-29.
87. Ware, R.E., R.W. Helms, and S.W. Investigators, *Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH)*. *Blood*, 2012. **119**(17): p. 3925-32.
88. Ware, R.E., et al., *Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia-TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10019): p. 661-70.
89. Mueller, S., et al., *Radiation, atherosclerotic risk factors, and stroke risk in survivors of pediatric cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. **86**(4): p. 649-55.
90. Kuskonmaz, B., et al., *The neurologic complications in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients excluding leukemic infiltration*. *Leuk Res*, 2006. **30**(5): p. 537-41.
91. Mueller, S., et al., *Risk of first and recurrent stroke in childhood cancer survivors treated with cranial and cervical radiation therapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. **86**(4): p. 643-8.
92. Fullerton, H.J., et al., *Recurrent stroke in childhood cancer survivors*. *Neurology*, 2015. **85**(12): p. 1056-64.
93. Ladner, T.R., et al., *Pediatric Acute Stroke Protocol Activation in a Children's Hospital Emergency Department*. *Stroke*, 2015. **46**(8): p. 2328-31.

94. deVeber, G.A., *Delays in the timely diagnosis of stroke in children*. Nat Rev Neurol, 2010. **6**(2): p. 64-6.
95. Srinivasan, J., et al., *Delayed recognition of initial stroke in children: need for increased awareness*. Pediatrics, 2009. **124**(2): p. e227-34.
96. Mirsky, D.M., et al., *Pathways for Neuroimaging of Childhood Stroke*. Pediatr Neurol, 2017. **69**: p. 11-23.
97. *Organised inpatient (stroke unit) care for stroke*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. Cd000197.
98. Martini, S.R. and T.A. Kent, *Hyperglycemia in acute ischemic stroke: a vascular perspective*. J Cereb Blood Flow Metab, 2007. **27**(3): p. 435-51.
99. Saini, M., et al., *Effect of hyperthermia on prognosis after acute ischemic stroke*. Stroke, 2009. **40**(9): p. 3051-9.
100. Zhang, B.F., et al., *Meta-analysis of the efficacy and safety of therapeutic hypothermia in children with acute traumatic brain injury*. World Neurosurg, 2015. **83**(4): p. 567-73.
101. Emberson, J., et al., *Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials*. Lancet, 2014. **384**(9958): p. 1929-35.
102. Amlie-Lefond, C., et al., *Use of alteplase in childhood arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study*. Lancet Neurol, 2009. **8**(6): p. 530-6.
103. Janjua, N., et al., *Thrombolysis for ischemic stroke in children: data from the nationwide inpatient sample*. Stroke, 2007. **38**(6): p. 1850-4.
104. Rivkin, M.J., et al., *Thrombolysis in pediatric stroke study*. Stroke, 2015. **46**(3): p. 880-5.
105. National Institute of Neurological, D. and P.A.S.S.G. Stroke rt, *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 1995. **333**(24): p. 1581-7.
106. Dzialowski, I., et al., *Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II*. Stroke, 2006. **37**(4): p. 973-8.
107. Lansberg, M.G., et al., *Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke*. Stroke, 2007. **38**(8): p. 2275-8.
108. Putaala, J., et al., *Thrombolysis in young adults with ischemic stroke*. Stroke, 2009. **40**(6): p. 2085-91.
109. Rivkin, M.J., et al., *Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children*. Pediatr Neurol, 2016. **56**: p. 8-17.
110. Goyal, M., et al., *Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke*. N Engl J Med, 2015. **372**(11): p. 1019-30.
111. Saver, J.L., et al., *Stent-Retriever Thrombectomy for Stroke*. N Engl J Med, 2015. **373**(11): p. 1077.
112. Berkhemer, O.A., et al., *A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 2015. **372**(1): p. 11-20.
113. Powers, W.J., et al., *2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment*. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, 2015. **46**(10): p. 3020-3035.

114. Satti, S., et al., *Mechanical thrombectomy for pediatric acute ischemic stroke: review of the literature*. J Neurointerv Surg, 2016.
115. Wilson, J.L., C.O. Eriksson, and C.N. Williams, *Endovascular Therapy in Pediatric Stroke: Utilization, Patient Characteristics, and Outcomes*. Pediatr Neurol, 2017. **69**: p. 87-92.e2.
116. Buompadre, M.C., et al., *Thrombectomy for Acute Stroke in Childhood: A Case Report, Literature Review, and Recommendations*. Pediatr Neurol, 2017. **66**: p. 21-27.
117. Sacco, R.L., et al., *Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study*. Cerebrovasc Dis, 2006. **22**(1): p. 4-12.
118. Strater, R., et al., *Aspirin versus low-dose low-molecular-weight heparin: antithrombotic therapy in pediatric ischemic stroke patients: a prospective follow-up study*. Stroke, 2001. **32**(11): p. 2554-8.
119. Bernard, T.J., et al., *Anticoagulation in childhood-onset arterial ischemic stroke with non-moyamoya arteriopathy: findings from the Colorado and German (COAG) collaboration*. Stroke, 2009. **40**(8): p. 2869-71.
120. Burak, C.R., M.D. Bowen, and T.F. Barron, *The use of enoxaparin in children with acute, nonhemorrhagic ischemic stroke*. Pediatr Neurol, 2003. **29**(4): p. 295-8.
121. Shah, S., et al., *Decompressive hemicraniectomy in pediatric patients with malignant middle cerebral artery infarction: case series and review of the literature*. World Neurosurg, 2013. **80**(1-2): p. 126-33.
122. Bigi, S., et al., *Acute ischemic stroke in children versus young adults*. Ann Neurol, 2011. **70**(2): p. 245-54.
123. Hamilton, W., et al., *Cost and Outcome in Pediatric Ischemic Stroke*. J Child Neurol, 2015. **30**(11): p. 1483-8.
124. Lo, W., et al., *The cost of pediatric stroke care and rehabilitation*. Stroke, 2008. **39**(1): p. 161-5.
125. Lyle, C.A., T.J. Bernard, and N.A. Goldenberg, *Childhood arterial ischemic stroke: a review of etiologies, antithrombotic treatments, prognostic factors, and priorities for future research*. Semin Thromb Hemost, 2011. **37**(7): p. 786-93.
126. Cnossen, M.H., et al., *Paediatric arterial ischaemic stroke: functional outcome and risk factors*. Dev Med Child Neurol, 2010. **52**(4): p. 394-9.
127. Studer, M., et al., *Factors affecting cognitive outcome in early pediatric stroke*. Neurology, 2014. **82**(9): p. 784-92.
128. Steinlin, M., K. Roellin, and G. Schroth, *Long-term follow-up after stroke in childhood*. Eur J Pediatr, 2004. **163**(4-5): p. 245-50.
129. Greenham, M., V. Anderson, and M.T. Mackay, *Improving cognitive outcomes for pediatric stroke*. Curr Opin Neurol, 2017. **30**(2): p. 127-132.
130. Fuentes, A., et al., *Determinants of cognitive outcomes of perinatal and childhood stroke: A review*. Child Neuropsychol, 2016. **22**(1): p. 1-38.
131. Pavlovic, J., et al., *Neuropsychological problems after paediatric stroke: two year follow-up of Swiss children*. Neuropediatrics, 2006. **37**(1): p. 13-9.
132. Hajek, C.A., et al., *Cognitive outcomes following arterial ischemic stroke in infants and children*. J Child Neurol, 2014. **29**(7): p. 887-94.
133. Kornfeld, S., et al., *Quality of life after paediatric ischaemic stroke*. Dev Med Child Neurol, 2017. **59**(1): p. 45-51.

134. Fox, C.K., et al., *Acute seizures predict epilepsy after childhood stroke*. Ann Neurol, 2013. **74**(2): p. 249-56.
135. Lossius, M.I., et al., *Poststroke epilepsy: occurrence and predictors--a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study)*. Epilepsia, 2005. **46**(8): p. 1246-51.
136. Billinghamurst, L.L., et al., *Incidence and predictors of epilepsy after pediatric arterial ischemic stroke*. Neurology, 2017. **88**(7): p. 630-637.
137. Breitweg, I., et al., *Early seizures predict the development of epilepsy in children and adolescents with stroke*. Eur J Paediatr Neurol, 2017. **21**(3): p. 465-467.
138. Belcastro, V., L. Pierguidi, and N. Tambasco, *Levetiracetam in brain ischemia: clinical implications in neuroprotection and prevention of post-stroke epilepsy*. Brain Dev, 2011. **33**(4): p. 289-93.
139. Fullerton, H.J., et al., *Risk of Recurrent Arterial Ischemic Stroke in Childhood: A Prospective International Study*. Stroke, 2016. **47**(1): p. 53-9.
140. deVeber, G., et al., *Cerebral sinovenous thrombosis in children*. N Engl J Med, 2001. **345**(6): p. 417-23.
141. Sebire, G., et al., *Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome*. Brain, 2005. **128**(Pt 3): p. 477-89.
142. Saposnik, G., et al., *Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2011. **42**(4): p. 1158-92.
143. Moharir, M.D., et al., *Anticoagulants in pediatric cerebral sinovenous thrombosis: a safety and outcome study*. Ann Neurol, 2010. **67**(5): p. 590-9.
144. Wasay, M., et al., *Cerebral venous sinus thrombosis in children: a multicenter cohort from the United States*. J Child Neurol, 2008. **23**(1): p. 26-31.
145. Ichord, R.N., et al., *Paediatric cerebral sinovenous thrombosis: findings of the International Paediatric Stroke Study*. Arch Dis Child, 2015. **100**(2): p. 174-9.
146. Lebas, A., et al., *EPNS/SFNP guideline on the anticoagulant treatment of cerebral sinovenous thrombosis in children and neonates*. Eur J Paediatr Neurol, 2012. **16**(3): p. 219-28.
147. Palisano, R., et al., *Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy*. Dev Med Child Neurol, 1997. **39**(4): p. 214-23.
148. Fisher, R.S., et al., *ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy*. Epilepsia, 2014. **55**(4): p. 475-82.
149. Kilpatrick, C.J., et al., *Epileptic seizures in acute stroke*. Arch Neurol, 1990. **47**(2): p. 157-60.
150. OLUKMAN, Ö., et al., *Çocukluk Çağında İnme: Son 6 Yıldaki Vakaların Değerlendirilmesi*. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics, 2003. **12**(4): p. 213-221.
151. deVeber, G.A., et al., *Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry*. Pediatr Neurol, 2017. **69**: p. 58-70.
152. Donahue, J.G., et al., *Varicella vaccination and ischemic stroke in children: is there an association?* Pediatrics, 2009. **123**(2): p. e228-34.
153. Wirrell, E., et al., *Stroke after varicella vaccination*. J Pediatr, 2004. **145**(6): p. 845-7.

154. Caorsi, R., et al., *ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study*. Ann Rheum Dis, 2017.
155. Brancati, F., et al., *Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II) complicated by stroke: clinical report and review of cerebral vascular anomalies*. Am J Med Genet A, 2005. **139**(3): p. 212-5.
156. Kilic, E., et al., *Medical management of moyamoya disease and recurrent stroke in an infant with Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II)*. Eur J Pediatr, 2012. **171**(10): p. 1567-71.
157. Morimoto, M., et al., *Reduced elastogenesis: a clue to the arteriosclerosis and emphysematous changes in Schimke immuno-osseous dysplasia?* Orphanet Journal of Rare Diseases, 2012. **7**(1): p. 70.
158. Samanta, D. and R. Ramakrishnaiah, *Diffuse Carotid Arteriosclerosis and Stroke in a Patient With Schimke Immuno-osseous Dysplasia*. Pediatr Neurol, 2017. **71**: p. 82-83.
159. Aoun, E.G., et al., *Childhood stroke in a child with familial Mediterranean fever carrying several prothrombotic risk factors*. Lupus, 2009. **18**(9): p. 845-7.
160. Kalyoncu, U., et al., *Familial Mediterranean fever and central nervous system involvement: a case series*. Medicine (Baltimore), 2010. **89**(2): p. 75-84.
161. De la Garza Ramos, R., et al., *Patient and operative factors associated with complications following adolescent idiopathic scoliosis surgery: an analysis of 36,335 patients from the Nationwide Inpatient Sample*. J Neurosurg Pediatr, 2016. **25**(6): p. 730-736.
162. Debette, S., et al., *Familial occurrence and heritable connective tissue disorders in cervical artery dissection*. Neurology, 2014. **83**(22): p. 2023-31.
163. Ehrenforth, S., et al., *Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood*. Childhood Thrombophilia Study Group. Eur J Pediatr, 1999. **158 Suppl 3**: p. S97-104.
164. Engelmann, M.G., et al., *Hypereosinophilic syndrome associated with heterozygous factor V gene mutation: an unusual combination resulting in an acute coronary syndrome and recurrent cerebral stroke-a case report*. Angiology, 2004. **55**(2): p. 221-5.
165. Lai, C.H., et al., *Atypical Presentation of Intracardiac Floating Thrombi in Hypereosinophilic Syndrome Complicated With Stroke and Systemic Embolization: A Case Report*. Medicine (Baltimore), 2015. **94**(43): p. e1844.
166. Ben-Zeev, B., et al., *Devastating recurrent brain ischemic infarctions and retinal disease in pediatric patients with CD59 deficiency*. Eur J Paediatr Neurol, 2015. **19**(6): p. 688-93.
167. Tabib, A., N. Karbian, and D. Mevorach, *Demyelination, strokes, and eculizumab: Lessons from the congenital CD59 gene mutations*. Mol Immunol, 2017.
168. Haliloglu, G., et al., *Early-onset chronic axonal neuropathy, strokes, and hemolysis: inherited CD59 deficiency*. Neurology, 2015. **84**(12): p. 1220-4.
169. Bektas, O., et al., *Cerebral sinovenous thrombosis in children and neonates: clinical experience, laboratory, treatment, and outcome*. Clin Appl Thromb Hemost, 2015. **21**(8): p. 777-82.

170. Dlamini, N., L. Billingham, and F.J. Kirkham, *Cerebral venous sinus (sinovenous) thrombosis in children*. Neurosurg Clin N Am, 2010. **21**(3): p. 511-27.
171. Tavit, B., et al., *Case series of thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: Hacettepe experience*. Clin Exp Nephrol, 2015. **19**(3): p. 506-13.
172. Barclay, A.R., et al., *Cerebral thromboembolic events in pediatric patients with inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 2010. **16**(4): p. 677-83.
173. Standridge, S. and E. de los Reyes, *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**(1): p. 59-66.