

Çocukluk Çağında İnme ve Yeni Tedavi Yaklaşımları

*Yrd.Doç.Dr.Özlem HERGÜNER**

İnme ve Etiyolojik Faktörler

Çocuklardaki inmenin risk faktörleri, erişkinlere göre çeşitli farklılıklar gösterir. Erken tanı ve predispozan faktörlerin önlenmesi, inmenin tekrarlama riskini azaltacaktır. Günümüzde eski tanısal tekniklerin geliştirilmesi ve yeni tekniklerin uygulamaya girmesiyle tanı açısından epey yol katedilmiştir. İskemik hatta hemorajik inmeli çocukların büyük kısmında bir veya daha fazla risk faktörünün olduğu görülmektedir.

Günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG), magnetik rezonans anjiyografi (MRA) ve yenidoğanlarda kraniyal ultrasonografi (USG) çalışmaları gibi noninvaziv tekniklerin gelişmesinden sonra inme tanısı daha kolay konulmaya başlanmıştır. Bu teknikler çeşitli risk faktörlerini taşıyan çocuklarda daha etkili profilaktik tedavi yöntemlerinin kullanılmasını sağlamış, bu şekilde orak hücreli anemi (SCA), konjenital kalp hastalığı gibi durumlarda hastaların yaşam süreleri ve kaliteleri artırmıştır.

Çocukluk çağı inmesinde insidans çalışmaları özellikle son 20 yılda gelişme göstermiştir. 1965-74 yılları arasında hemorajik inme insidans hızı 1,89/100000/yıl, iskemik inme insidans hızı ise 0,63/100000/yıl olarak verilmiştir¹. 1990'larda Broderick ve arkadaşları²ise, insidansları sırasıyla 1,5/100000/yıl ve 1,2/100000/yıl olarak bulmuşlardır. Bu insidans hızları çocuklukta beyin tümörlerinin insidans hızınının 2 katından fazladır.

Etiyolojik Faktörler

Çocukluk dönemindeki risk faktörlerinde erişkinlerle karşılaştırıldığında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Erişkinlerde ilk sırada görülen ateroskleroz,

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, ADANA

çocukluk döneminde görülmez. Çocuklukta infeksiyöz ve inflamatuvar nedenler daha ön plandadır³. Dikkatli bir araştırma ile çocuklarda birden fazla nedenin birarada bulunduğu gösterilebilir.

Tabloda çocukluk çağı inmelerindeki risk faktörleri sıralanmıştır. Bunların en sık görülenlerinden bahsedilecektir. Risk faktörleri inmenin karakterine göre iskemik, hemorajik ve venöz tromboz şeklinde ayrılarak verilmiştir. Bir risk faktörü, birden fazla tip inmeye neden olabileceği gibi, bir kişide birden fazla risk faktörü de bulunabilir.

Tablo. Pedyatrik Serebrovasküler Hastalıklarda Risk Faktörleri.

1. Konjenital kalp hastalıkları
 - Aort stenozu
 - Atriyal septal defekt
 - Kardiyak rabdomyoma
 - Aort koarktasyonu
 - Kompleks konjenital kalp defektleri
 - Mitral stenozu
 - Mitral valv prolapsusu
 - Patent duktus arteriosus
 - Ventriküler septal defekt
2. Akiz kalp hastalıkları
 - Aritmi
 - Atriyal miksuma
 - Bakteriyal endokardit
 - Kardiyomyopati
 - Myokard infarktüsü
 - Myokardit
 - Prostetik kalp kapağı
 - Romatik kalp hastalığı
3. Sistemik vasküler hastalıklar

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

4. Vaskülitler

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

5. Vaskülopatiler

- Down sendromu
- Ehler-Danlos tip IV
- Fabry hastalığı
- Moyamoya sendromu

- Nörofibromatosis
 - Spontan arteriyal diseksiyon
 - Williams sendromu
6. Metabolik hastalıklar
- Homosistinüri
 - İzovalerik asidemi
 - MELAS
 - Metilmalonik ve propionik asidemi
 - NADH-CoQ redüktaz eksikliği
 - Ornitin transkarbamilaz eksikliği
7. Vazospastik hastalıklar
- Alternan hemipleji
 - Migren
 - Primer serebral/retinal vazospazm
8. Hematolojik hastalıklar ve koagülopatiler
- Antikardiolipin antikorları
 - Antifosfolipid antikorları
 - Antitrombin III eksikliği
 - Konjenital koagülasyon defektleri
 - Disemine intravasküler koagülasyon
 - Fanconi anemisi
 - Hemoglobinopatiler
 - Hemolitik üremik sendrom
 - İmmün trombositopenik purpura
 - Lösemi ve diğer neoplazmlar
 - Karaciğer disfonksiyonu
 - Lupus antikoagülanları
 - Nefrotik sendrom
 - Oral kontraseptifler
 - Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri

- Polisitemi
 - Hamilelik/postpartum dönem
 - Protein C eksikliği
 - Protein S eksikliği
 - Sistemik infeksiyonlar
 - Trombositoz
 - Trombotik trombositopenik purpura
 - Vitamin K eksikliği
9. Konjenital serebrovasküler anomaliler
- Arteryal fibromuskuler displazi
 - Arteriovenöz malformasyon
 - Kavernöz malformasyon
 - Herediter hemorajik telenjektazi
 - İntrakraniyal anevrizmalar
 - Sturge-Weber sendromu
10. Travma
- Künt servikal arter travması
 - Çocuk istismarı
 - Yağ veya hava embolizmi
 - Fibrokartilojenöz embolizm
 - Yabancı doku embolizmi
 - İntraoral travma
 - Penetran intrakraniyal travma
 - Post-travmatik arteryal diseksiyon
 - Post-travmatik karotid kavernöz fistül
11. İyatrojenik
- Antikoagülasyon
 - Arteriografi
 - Balon anjioplasti
 - Kemik iliği transplantasyonu
 - Kardiyak cerrahi

- Kemoterapi
- Maternal antikonvülzan kullanımı
- Radyasyon tedavisi
- Temporal arter kateterizasyonu
- Umbilikal arter kateterizasyonu

İSKEMİK İNFARKT NEDENLERİ

1. Kardiyak Hastalıklar

Çocuklarda serebral infarktların en sık görülen nedeni konjenital veya akiz kalp hastalıklarıdır. Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry, arteryel inmeli çocuklarda risk faktörü olarak %24 oranda kalp hastalıklarını saptamışlardır⁴. İnme kardiyak semptomlar ortaya çıkmadan önce görülebilir. Son yıllarda kalp hastalığı tanısının erken konabilmesi ve daha efektif tedavilerin uygulanması ile inme sıklığı azalmıştır. Hem mitral ve aort kapaklarındaki anomaliler, hem de septal defektler inmeye neden olabilir. Ancak kompleks kardiyak anomalilerin varlığında bu risk daha da artar. Romatik kalp hastalıkları ve diğer akiz durumlar da inmeye neden olabilir. Kardiyak rabdomyoma ve atriyal miksomalı çocuklarda da inme görülebilir⁵.

Kronik oksijen desatürasyonu nedeniyle oluşan polisitemi de intrakraniyal arter ve venlerde staz ve tromboza neden olabilir. Yine cerrahi ve kateterizasyon da embolizme yolaçabilir. Sağdan sola şantlarda ise beyne venöz emboliler gidebilir.

2. Hemoglobinopatiler

İnme (SCA) hastalarında görülen major komplikasyonlardan biridir. 20 yaşından önce homozigot vakalarda klinik inme oranı % 5-11'lerde iken, sessiz inme oranları %18'lere çıkmaktadır⁶. Serebral infarktlar internal serebral arterin distal kısmı, orta veya anterior serebral arter proksimali gibi geniş intrakraniyal damarların stenoz veya oklüzyonu nedeniyle olmaktadır.

Diğer hemoglobinopatilerde de SCA kadar sık olmamakla birlikte inme görülebilir.

3. Vaskülitler

Vaskülitlerde etkilenen intrakraniyal damarların oklüzyon veya rüptürü görülebilir. Serebrovasküler oklüzyonlar genelde menenjitler nedeniyle olur. Menenjitler hem arteriyel, hem de venöz oklüzyona neden olabilir^{7,8}.

İntrakraniyal vaskülitler, kollajen vasküler hastalıkların çeşitli tiplerinde de görülebilir. Poliarteritis nodosa ve Wegener arteriti de inmenin olabileceği diğer vaskülit formlarıdır^{9,10}.

4. Moyamoya sendromu

Japonca bir kelime olan moyamoya, stenotik veya oklude karotis arterlerinin distalindeki bazal telenjektazilerin anjiyografik görüntüsünü tanımlamaya yöneliktir¹¹. Havada sigara dumanının aldığı görüntüye benzer. İzole veya diğer durumlarla kombine olabilir. Hastada herhangi bir risk faktörü yoksa moyamoya hastalığı, risk faktörleri varsa moya-moya sendromu adını alır.

İlk olarak Japonya'da tanımlanmasına rağmen sonraları pekçok etnik grupta olduğu gösterilmiştir^{12,13}. Batılı ülkelerde genelde sporadiktir ve risk faktörleri yoktur. Ancak Down sendromu, nörofibromatozis ve SCA'lı hastalarda görülebilir^{14,15}.

Klinik bulgular, hastalığın ilerleme hızı ve kollaterallerin gelişmesiyle ilişkilidir. Genelde akut serebral infarkt görülür, ancak bazı çocuklarda çok hafif bulgular olabilir. Geçici iskemik ataklar, alternan hemipleji, kore ve diğer hareket bozuklukları bildirilmiştir¹⁶⁻¹⁸. İntellektüel detoriyasyon, kronik baş ağrısı veya konuşma bozukluğu gibi sinsi ilerleyen klinik bulgular görülebilir.

5. Koagülopati

Daha ileride ayrıntılarıyla bahsedileceği gibi pekçok edinsel ve herediter koagülasyon bozuklukları tromboza neden olarak inme riskini artırırlar. Bunların çoğu arteriyelden çok venöz tromboza neden olur.

6. Homosistinüri

Metiyonin metabolizmasının otozomal resesif bir hastalığıdır. En sık cystathionin synthetase eksikliği ve buna bağlı homosistinüri görülür. İskelet

ve deri anomalileri, lens dislokasyonu, mental retardasyon ve vasküler lezyonlar sıktır. Ancak bazı hastalarda hafif klinik bulgular görülebileceği için tanı koymak güç olabilir.

Harker ve arkadaşları¹⁹, yüksek homosistein seviyelerinin vasküler endotelde dökülme ve trombosit aktivasyonuna neden olduğunu göstermişlerdir. Trombosit hasarlanması homosisteinin toksik etkisiyle değil, endotelial anomaliler nedeniyle olmaktadır. Hayvan deneylerinde trombosit hasarının dipiridamol ile önlenebileceği gösterilmiştir.

Hastalıktan ölüm en sık tromboembolik komplikasyonlar nedeniyle olmaktadır²⁰. Tüm çaplardaki arter ve venler etkilenebilir. Pulmoner embolizm, myokard infarktüsü, renovasküler hastalık, intrakraniyal venöz ve arteriyel hastalık görülebilir.

Hastalığın heterozigot formunda da hem çocuklar, hem de erişkinlerde vasküler hastalıklar görülebilir.

İNTRASEREBRAL KANAMA NEDENLERİ

1. Vasküler Malformasyon ve Anevrizmalar

Yapısal vasküler anomaliler, çocuklarda nontravmatik intrakraniyal ve subaraknoid kanamalara (SAK) neden olabilir. Bir çalışmada nontravmatik kanamalı çocukların % 41,2'sinde çeşitli vasküler anomaliler saptanmıştır²¹. Bunların büyük kısmını AVM ve AV fistüller oluşturmaktadır. AVM'ler intraparenkimal veya subaraknoid kanamalara neden olurken, AV fistüller subdural kanamalara neden olmaktadır.

AV anevrizmalar daha az sıklıkta görülür. Bunlar tipik olarak SAK veya kombine SAK ve intraserebral kanamalara neden olurlar.

2. Trombosit Bozuklukları

Beyin kanamaları, birlikte bir travma olmadığı takdirde, trombosit sayısı 20000/mm³'ün altına düşmedikçe görülmez. Klinikte trombositopeninin en sık nedenleri izoimmün trombositopenik purpura ve kemoterapotik ajanlardır²². Bu hastaların da çok az bir kısmında beyin kanaması gelişir.

3. Koagülasyon Bozuklukları

Pekçok herediter ve akiz koagülasyon bozukluğunda intrakraniyal kanama görülebilir. Kanamaya en sık neden olan defekt hemofili A'dır. Ancak kanamada önemli olan koagülasyon bozukluğunun tipi değil, ağırlığıdır²³.

Akiz koagülopatiler de intrakraniyal kanamaya neden olabilir. Vitamin K eksikliği buna en güzel örnektir²⁴. Doğumdan sonra vitamin K'nın verilmediği bebeklerde olduğu gibi, annenin fenobarbital veya fenitoin kullandığı durumlarda da görülebilir.

Karaciğer hastalıklı çocuklarda pıhtılaşma faktörlerinin yapımının azalmasından dolayı ve dissemine intravasküler koagülasyonda da intrakraniyal kanama riski artmıştır.

Bütün bu koagülasyon bozuklukları intrakraniyal kanamaya neden olmakla birlikte total risklere bakıldığında çok yüksek olmadığı görülmektedir. Tüm intrakraniyal kanama tiplerini içeren bir çalışmada akiz ve konjenital koagülasyon defektleri % 14,7 oranında bulunmuştur²¹.

SCA'lı hastalarda da kanama görülebilir, ancak infarkta göre çok daha azdır. Özellikle büyük hastalarda hem subaraknoid, hem de intraparenkimal kanamalar olabilir.

4. Hemorajik İnfarktlar

Arteryel veya venöz infarktlarda zaman zaman hemorajik transformasyon görülebilir²⁵. Trombozdan çok emboliler sonrasında görülür. Muhtemelen infarkta uğrayan bölgenin reperfüzyonu sonrası olur. Bir serebral infarkt sırasındaki kanama, hastaların 2/3'ünde MRG ile saptanabilir. Embolili hastalarda hemoraji riskinin olması antikoagülan tedavi için çok dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Böyle bir durumda antikoagülan tedavi verilmesi mortaliteye neden olabilir.

İnfarkt geçiren bir çocuğun giderek kötüleştiği durumda mutlaka hemorajik infarkt riski akla gelmelidir. BT'nin hızla tekrarlanması tanı açısından yardımcı olur. Özellikle embolili hastalarda hemorajik infarkt riski olduğu için yakın izlem gerekir. Bazen bu çocuklar hiçbir klinik bulgu göstermeyebilir²⁵.

Dural sinüs veya büyük serebral venlerin oklüzyonunda sıklıkla sekonder subaraknoid veya intraparenkimal kanama gelişebilir. Bu durum muhtemelen venöz infarkt ve lokalize intravasküler basıncın artması nedeniyledir.

5. Tümör ve Radyasyon Etkisi

Intraserebral tümörlerin içine kanama relatif olarak sıktır²⁶⁻²⁷. Bir çalışmada intraserebral tümörlerde %10, başka bir çalışmada ise benzer şekilde %11,5 oranda kanama görülmüştür^{28,29}. Medulloblastom veya primitif nöroektodermel tümörler gibi yüksek malignitesi olan tümörlerde kanama eğilimi daha fazladır.

Bazen kanama intraserebral tümörün ilk bulgusu olabildiği gibi, günler-haftalar süren KİBAS bulguları yanında kanamaya bağlı akut klinik kötüleşme de görülebilir.

Radyolojik olarak her zaman tümör ve kanamayı ayırtetmek kolay olmayabilir. Her iki lezyon da kitle etkisi ve ödeme neden olur. MRG, BT'ye göre daha ayırtedici özellik taşır. Bazen birkaç gün sonra tekrarlamak ve kanamanın rezolüsyonundan sonra durumu görmek gerekir.

Radyasyon sonrası kanama infarkta göre daha az görülür. Beyin veya spinal kord kanaması yıllar sonra bile olabilir. Allen ve arkadaşları, 3 çocukta radyasyon terapisinden 5 yıl kadar sonra kanama olduğunu göstermişlerdir³⁰.

6. Hiperozmolarite

Hemorajik ensefalopati, hipernatreminin iyi bilinen bir komplikasyonudur³¹. Karakteristik patolojik bulgular multipl perikapiller kanamalar veya kapiller trombozlardır. Ancak subdural veya subaraknoidal kanamalar, sinovenöz oklüzyonlar da görülebilir. Geniş intraparenkimal kanamalar ve hatta izole koroid pleksus kanamaları da bildirilmiştir³²⁻³³.

Kanamaya neden olan muhtemel mekanizma hiperozmolar endotelial hasar, beyni saran venöz yapıların traksiyon ve rüptürüdür.

7. Sistemik Hipertansiyon

Erişkinlerde sistemik arteriyel hipertansiyon hem serebral kanama, hem de

infarkt için risk faktörü olmakla birlikte çocuklukta bu komplikasyonlar sık görülmez. McCormick ve Rosenfield³⁴, 932 çocukluk çağı otopsi vakasında, 26 vakada masif serebral kanama saptamış, bunların sadece birinde sistemik hipertansiyon gösterilmiştir.

Erişkinlerde olayın kronik olması komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca çocuklarda ateroskleroz, oral kontraseptif kullanımı, sigara gibi risk faktörleri de yoktur. Ancak SCA, arterit gibi ek hastalıkların varlığında kanama riski daha fazla olacaktır.

8. İlaçlar

Değişik ilaçların intrakraniyal kanamaya neden olabileceği bildirilmiştir. Ancak bunların bir kısmı koinsidental olabilir. Bazı yayınlarda infantil spazmda kullanılan ACTH'nin kanamaya neden olduğu gösterilmiştir³⁵. Hipertansiyonlu vakalarda amfetaminler, efedrin gibi sempatomimetik ajanların verilmesiyle kanama olabilir. Birkaç infantta da teofilin verilmesini takiben intrakraniyal kanama gösterilmiştir^{36,37}.

SİNOVENÖZ OKLÜZYON

MRG ve özellikle de MRA tekniklerinden sonra sinovenöz oklüzyonları tanımak daha kolay olmakta, tanı alan vakaların sayısı giderek artmaktadır. İntrakraniyal venöz trombozlar pekçok lokal veya sistemik hastalık sonucu meydana gelebilir. Ancak her zaman risk faktörünü göstermek mümkün olmayabilir.

1. Lokalize İnfeksiyonlar

Yaygın antibiyotik kullanımından sonra giderek azalmakla birlikte, menenjit, sinüzit, otitis media, mastoidit gibi lokal infeksiyonlar dural sinüs ve kortikal venlerde tromboza neden olabilirler³⁸⁻³⁹.

2. Sistemik Hastalıklar

Dehidratasyon veya konjestif kalp yetmezliğinin sistemik dolaşımda yaratacağı değişiklikler sinovenöz oklüzyona neden olabilir⁴⁰. Ancak bu hastaların çoğunda koagülopati gibi altta yatan bir risk faktörü olabilir.

Siyanotik konjenital kalp hastalarında artmış vizkozite ve kardiyak yetmezlik nedeniyle dolaşımında değişiklikler olur. Konjenital kalp hastalarında ise sinovenöz trombozdan çok serebral emboliler görülür⁴¹.

Özellikle dehidratasyon ile birlikte olan hipernatremide de venöz trombozlar gelişebilir⁴².

Nefrotik sendromlu hastalarda da tromboembolik komplikasyonlar görülebilir. Bu hastalardaki major faktör, protein kaybına sekonder olarak ortaya çıkan antitrombin III eksikliğidir. Diğer koagülasyon bozuklukları arasında faktör XII eksikliği, faktör XII bağımlı proteolitik sistemin aktivasyonu ve anormal fibrinolitik aktivite sayılabilir. Hiperlipidemi de koagülopatiyi arttırmaktadır.

3. Malignensi

Malignensilerde tümörün sinüse direk invazyonu veya sistemik koagülasyondaki bozukluklar nedeniyle sinüs oklüzyonu görülebilir. Trombositoz, koagülasyon faktörlerinin plazma düzeyinde yükselme, fibrin yıkım ürünleri ve fibrinojende yükselme, antitrombin III düzeyinde düşme, trombosit döngüsünde uzama ve artmış fibrinoliz koagülasyon bozukluklarının en sık görülenleridir. Çocuklarda en sık lösemi görülür⁴³. Bazı çocuklarda remisyon sırasında bile venöz oklüzyonlar görülebilir⁴⁴.

Malignensi hastalarında tromboembolik komplikasyonların tedavisi de oldukça zordur.

4. Hematolojik Hastalıklar

Noninfeksiyöz venöz trombozların çoğunda polisitemi, hemoglobinopati, trombosit bozuklukları gibi hematolojik anomaliler vardır. Polisitemi venöz kan akımını düşürür. Trombosit sayısı veya adezyonunda artışlar hiperkoagülopatiyeye neden olur. Hemoglobinopatilerde ise endotelial hasar veya vaza vazorumlarda oklüzyon görülür.

5. Koagülasyon Bozuklukları

Koagülasyon bozuklukları hem venöz, hem de arteryel tromboza neden

olurlar.

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

Eksikliği kalıtsal veya edinsel olabilir. Heterozigot eksikliğinde genelde genç erişkinlik veya adolesan döneminde venöz veya arteryel trombozlar görülür. Ancak çocuklarda, hatta yenidoğanlarda bile arteryel trombozlar görülebilir^{45,46}. Protein C düzeyinin normalin % 40'ından az olduğu durumlarda trombotik komplikasyon riski vardır. Homozigot eksikliği ise fulminan trombotik hastalık ve yenidoğan döneminde ölüme neden olur.

Protein C düzey değerlendirilmesi yapılırken hastanın oral antikoagülan tedavisi almamasına dikkat edilmelidir. Hastanın yaşı da gözönünde tutulmalı, seviye düşüklüğüne ona göre karar verilmelidir. Ayrıca trombozun kendisi de düşüklük yaratabilir. Bunun dışında ağır intravasküler koagülasyon, ağır karaciğer hastalığı, L-asparaginaz kullanımı sonrası, hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, operasyon sonrası, infeksiyon gibi durumlarda da akiz düşüklüğü olabilir. Bu durumlar sözkonusu ise veya hafif düşük değerler elde edilmişse ölçüm tekrarlanmalıdır. Herediter eksiklik tanısı için ailenin taranması veya 3 farklı zamanda ölçüm yapılması gerekir^{47,48}.

7. Protein S Eksikliği: Protein C'nin kofaktörü olan, K vitaminine bağımlı bir plazma proteindir. Hepatosit ve megakaryositlerde sentezlenir. Plazma ve trombosit faktör V'in inaktivasyonunda kofaktör olarak rol oynar. Normal düzeyi % 60-130 arasındadır.

Herediter eksikliği otozomal dominant geçer. Venöz trombozlar daha sık görülmekle birlikte, arteryel oklüzyonlar da görülebilir. Homozigot eksikliğinde ise neonatal purpura fulminans ve yüksek oranda ölü doğum riski olduğu bildirilmiştir.

Protein S eksikliğini göstermenin en iyi yolu, serbest düzeyini ölçmektir.

Ancak düzey ölçerken sekonder düşüklük yapan nedenler de gözönünde tutulmalıdır. Kalıtsal eksiklik tanısını koymak için aile çalışması yapılmalı veya 3 farklı zamanda düzey ölçülmelidir⁴⁹.

8. Antitrombin III Eksikliği: Trombinin fizyolojik inhibitörü olan bir glikoproteindir. Karaciğer ve endotel hücrelerde sentezlenir. Trombin ve serin proteazlarını inaktive eder. Normal düzeyi 10-42 mg/dl ve aktivitesi % 80-120 arasındadır.

Genetik geçişli tipi otozomal dominant kalıtım gösterir. Tanımlanan hastaların çoğunda heterozigot eksikliği vardır. Bunun yanında nefrotik sendrom, protein kaybettiren ensefalopati ve L-asparaginaz tedavisi sırasında da görülebilir⁵⁰. Venöz trombozlar daha sık görülür. Genelde erken erişkinlik döneminde görülmekle birlikte çocuklukta da görülebilmektedir.

9. Faktör V Leiden Mutasyonu: Faktör V geninin DNA'sında 1691. pozisyondaki adeninin guanin ile yer değiştirmesi sonucu olur. Bu mutasyonu taşıyan kişilerde faktör V'in inaktive olması, taşımayanlara göre belirgin olarak azalmıştır. Faktör V genindeki mutasyon, aktive protein C direncine neden olur. Venöz trombozlar, arteryel oklüzyonlardan daha sıktır⁵¹.

10. Protrombin G20210A Mutasyonu: Protrombin geninin 3' kısmında 20210 pozisyonundaki guanin yerine adenin gelmiştir. Venöz trombozla gelen hastaların % 6-8'inde saptanmaktadır. Daha çok venöz, daha az olarak da arteryel tromboza neden olmaktadır⁵².

11. Antifosfolipid Antikorlar: IgG ve IgM antikorlarından oluşan antifosfolipid antikorlar, lupus antikoagülanları ve antikardiolipin antikorlarını içerirler. Sadece IgG sınıfı serebrovasküler hastalıkla ilgilidir^{53,54}.

Erişkinlerde sık görülmekle birlikte çocuk vakalar da bildirilmektedir. Bu antikorların pozitif olduğu annelerin bebeklerinde de yenidoğan döneminde venöz trombozlar görülebilir.

Lupus antikoagülanları, kollajen-vasküler hastalıklar, neoplazmlar, ilaçlar ve infeksiyonlar nedeniyle de oluşabilir.

12. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları: Rejional enterit veya ülseratif kolitli hastalarda zaman zaman tromboz görülebilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan 180 çocuğu içeren bir seride % 3,3 oranında vasküler komplikasyonlar saptanmıştır⁵⁵. Sinovenöz oklüzyonlar sık olmakla birlikte, arteryel ve venöz oklüzyonlar da görülebilir. Hem hiperkoagülobilite, hem de vaskülit olabilir. Bazı hastalarda ise, trombositlerde, fibrinojen ve faktör VIII düzeyinde artma gösterilmiştir^{56,57}.

TEDAVİDE YENİ YAKLAŞIMLAR

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

1. Antiplatelet Tedavi:

Aspirin veya diğer antiplatelet ajanlar ile ilgili kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte, aspirin serebral iskemik hastalıklarda sıklıkla kullanılmaktadır. Terapotik doz aralığı yoktur ve tedavinin monitorizasyonu gerekmemektedir. Antiplatelet etki için önerilen günlük kullanım dozu 3-5 mg/kg'dır. Bu doz arteryel iskemik inmeli çocuklarda rekürren inmelerin önlenmesinde etkili olmaktadır.

Kronik aspirin kullanımının neden olduğu potansiyel komplikasyonlar yanında çocuklarda Reye sendromu gelişme riski de artabilir. Ancak oldukça az vakada görülür.

İkinci en sık kullanılan antiplatelet ilaç dipiridamoldür. Özellikle mekanik kalp kapakçığı protezleri için 2-5 mg/kg/gün dozunda kullanılır⁵⁸.

2. Heparin ve Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin:

Bu ajanların kullanımına karar verirken 2 noktayı gözönünde bulundurmak gerekir:

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

Heparin intrakardiyak pıhtı, diseksiyon, rekürren inmeler ve geçici iskemik ataklarda kullanılır. Hastanın sekonder kanama riski düşük olmalıdır.

Son yıllarda çocuklarda yapılan çalışmalar heparin ve düşük moleküler ağırlıklı heparinin güvenle kullanılabileceğini göstermiştir⁵⁹⁻⁶¹.

Antikoagülasyon genelde arteryel diseksiyon, dural sinüs trombozu, koagülasyon bozuklukları, rekürren trombozlar ve yüksek emboli riskinin olduğu durumlarda kullanılır. Önerilen heparin dozu; 1 yaşın üstünde 20 u/kg/sa, 1 yaşın altında ise 28 u/kg/sa'tir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı 60-85 sn arasında tutulmalıdır⁶².

Heparin tedavisinin en önemli yan etkisi kanamadır. Daha az olarak osteopoz da görülebilir. Çocuklarda heparinin osteopoz yaptığına dair bilgi olmamakla beraber uzun süreli tedavi önerilmemektedir. Üçüncü önemli yan etkisi ise tedaviye eşlik eden trombositopenidir. Görüldüğünde tedaviyi kesmek gerekir.

Düşük moleküler ağırlıklı heparin, standart heparinin enzimatik veya kimyasal olarak kırılması ile elde edilir. Yan etkileri daha azdır. Bu nedenle standart heparin tedavisine göre kullanımı daha kolaydır. Erişkin inmeli hastalarda tanıdan sonra 48 saat içinde başlanmakta ve 10 gün süreyle verilmektedir⁶¹. Önerilen doz günde iki kez 2 mg/kg (yenidoğanlarda her 12 saatte bir 1,5 mg/kg) subkutan verilmesidir. Tedavinin, anti-faktör Xa düzeyi ölçülerek monitorize edilmesi önerilmektedir.

3. Oral Antikoagülan Tedavi:

Günlük aktivitesini sürdüren bir çocukta uzun süreli antikoagülasyon yapmak kolay değildir. Minör travmalar bile kanamalara neden olabilir.

Oral antikoagülanlar, K vitamini bağı proteinlerin plazmadaki

konsantrasyonunu azaltarak etki ederler. Klinik çalışmalar warfarinin uzun süreli antikoagülasyonda hem çocuklar, hem de adolesanlarda güvenle kullanılabilceğini göstermiştir⁶³. Ancak hasta ve ailesini travma riskinin yüksek olduğu durumlar hakkında uyararak gerekir.

Warfarin, konjenital veya akiz kalp hastalıkları, hiperkoagülobilite durumları, arteryel diseksiyon ve dural sinüs trombozunda kullanılabilir. Önerilen doz süt çocukluğu dönemi için 0,32 mg/kg, adolesan yaş grubu için 0,09 mg/kg'dır. Maksimum doz 10 mg'dır. INR 2,0-3,0 arasında tutulmalıdır. Mekanik kalp kapakçığı varsa 2,5-3,5 arasında tutulabilir.

4. Trombolitik Ajanlar:

İskemik serebral infarktlerin ciddi komplikasyonları olması nedeniyle yeni tedavi seçenekleri araştırılmaktadır. İnme çocuklarda trombolitik ajanların kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Toronto's Hospital for Sick Children'da 29 çocuğa 0,5 mg/kg doku plazminojen aktivatörü (tPA) uygulanmış, %79'unda pıhtının eridiği, ancak 1/4'ünde transfüzyon gerektirecek kadar kanama geliştiği gösterilmiştir^{64,65}. Diğer çalışmalar da benzer şekildedir. Bugün çocuklarda intravenöz tPA kullanımı, yan etkilerinin fazla olması nedeniyle önerilmemektedir. Belki gelecekte bu ajanları kullanmak mümkün olabilir.

Dural sinüs trombozunda intrasinüs streptokinaz ve ürokinaz verilmesiyle ilgili birkaç çalışma da bulunmaktadır^{66,67}.

5. Transfüzyon:

İnme görülen SCA'lı hastaların yaklaşık yarısında hastalık tekrarlamaktadır. Bu yüksek risk, tekrarlayan transfüzyonlar ile dolaşımdaki HbS'in % 30'un altına düşürülmesiyle azaltılabilir.

Tekrarlayan transfüzyonlardaki major problem, demir toksisitesidir. Bu da şelasyon tedavisi ile çözümlenebilir.

Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP) grubu, hastaları belli aralarla transkraniyal Doppler ile incelemiş, düzenli transfüzyonun inme riskini azalttığını göstermişlerdir⁶⁸.

Kaynaklar

1. Schoenberg BS, Mellinger JF, Schoenberg GD. Cerebrovascular disease in infants and children: A study of incidence, clinical features, and survival. *Neurology* 1978; 28: 763.
2. Broderick J, Talbot GT, Prenger E, et al. Stroke in children within a major metropolitan area: The surprising importance of hemorrhage. *J Child Neurol* 1993; 8: 250.
3. Kerr LM, Anderson DM, Thompson JA, et al. Ischemic stroke in the young: Evaluation and age comparison of patients six months to thirty-nine years. *J Child Neurol* 1993; 8: 266.
4. Al Jarallah A, Al Rifai MT, Riela AR, et al. Non-traumatic brain hemorrhage in children: Etiology and presentation. *J Child Neurol* 2000; 15: 284.
5. Kandt RS, Gebarski SS, Goetting MG. Tuberos sclerosis with cardiogenic cerebral embolism: Magnetic resonance imaging. *Neurology* 1985; 35: 1223.
6. Kinney TR, Sleeper LA, Wang WC, et al. Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: a risk factor analysis: The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics* 1999; 103: 604.
7. Synder RD, Stovring J, Cushing AH, et al. Cerebral infarction in childhood bacterial meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 581.
8. Taft TA, Chusid MJ, Sty JR. Cerebral infarction in Hemophilus influenza type B meningitis. *Clin Pediatr* 1986; 25: 177.
9. Laxer RM, Dunn HG, Flodmark O. Acute hemiplegia in Kawasaki disease and infantile polyarteritis nodosa. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26: 814.
10. Blau EB, Morris RF, Yunis EJ. Polyarteritis nodosa in older children. *Pediatrics* 1977; 60: 227.
11. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "moyamoya" disease. *Arch Neurol* 1969; 20: 288-299.
12. Makayo PZ, Rapoport AM, Fleming RJ. Moya-moya disease in black adults. *Arch Neurol* 1977; 34: 130.
13. Schoenberg BS, Mellinger JF, Schoenberg DG, et al. Moyamoya disease presenting as seizure disorder. *Arch Neurol* 1977; 34: 511.
14. Schragr GO, Cohen SJ, Vigman MP. Acute hemiplegia and cortical blindness due to moyamoya disease: Report of a case in a child with Down's syndrome. *Pediatrics* 1977; 60: 33.

15. Erickson RP, Woolliscroft J, Allen RJ. Familial occurrence of intracranial arterial occlusive disease. (Moyamoya) in neurofibromatosis. *Clin Genet* 1980; 18: 191.
16. Carlson CB, Harvey FH, Loop J. Progressive alternating hemiplegia in early childhood with basal arterial stenosis and telangiectasia (moyamoya syndrome). *Neurology* 1973; 23: 734.
17. Garaizar C, Prats JM, Zuazo E, et al. Chorea of acute onset due to moyamoya disease. *Acta Neuropediatr* 1994; 1: 59.
18. Takanashi J, Sugita K, Honda A, et al. Moyamoya syndrome in a patient with Down syndrome presenting with chorea. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 396.
19. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, et al. Homocystinemia-vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1974; 291: 537.
20. van Beynum IM, Smeitink JAM, den Heijer M, et al. Hyperhomocysteinemia: A risk factor for ischemic stroke in children. *Circulation* 1999; 99: 2070.
21. Roach ES. Etiology of stroke in children. *Semin Ped Neurol* 2000 (4): 7: 244.
22. Woerner SJ, Abilgaard CF, French FN. Intracranial hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatrics* 1981; 67: 453.
23. Eyster ME, Gill FM, Blatt PM, et al. Central nervous system bleeding in hemophiliacs. *Blood* 1978; 51: 1179.
24. Chaou WT, Chou ML, Eitzman DV. Intracranial hemorrhage and vitamin K deficiency in early infancy. *J Pediatr* 1984; 105: 880.
25. Kelley RE. Hemorrhagic cerebral infarction in pediatric patients. *Pediatr Neurol* 1986; 2: 111.
26. Sedzimir CB, Robinson J. Intracranial hemorrhage in children and adolescents. *J Neurosurg* 1973; 38: 269.
27. Poon TP, Solis OG. Sudden death due to massive intraventricular hemorrhage into an unsuspected ependymoma. *Surg Neurol* 1985; 24: 63.
28. Laurent JP, Bruce DA, Schut L. Hemorrhagic brain tumours in pediatric patients. *Childs Brain* 1981; 8: 263.
29. Park TS, Hoffman HJ, Hendrick EB, et al. Medulloblastoma: Clinical presentation and management: Experience at the Hospital for Sick Children, Toronto, 1950-1980. *Neurosurg* 1983; 58: 543.

30. Allen JC, Miller DC, Budzilovich GN, et al. Brain and spinal cord hemorrhage in long-term survivors of malignant pediatric brain tumours: A possible late effect of therapy. *Neurology* 1991; 41: 148.
31. Luttrell CN, Finberg L, Drawdy LP. Hemorrhagic encephalopathy induced by hypernatremia. *Arch Neurol* 1959; 1: 153.
32. Weil WB, Wallace WM. Hypertonic dehydration in infancy. *Pediatrics* 1956; 17: 171.
33. Roach ES, Angelo JN, Boyle RJ. Hypernatremia with choroid plexus hematomas and elevated CNS protein level. *South Med J* 1983; 76: 1055.
34. Mc Cormick WF, Rosenfield DB. Massive brain hemorrhage: A review of 133 cases and an examination of their causes. *Stroke* 1973; 4: 946.
35. Riikonen R, Donner M. ACTH therapy in infantile spasms: Side effects. *Arch Dis Child* 1980; 55: 664.
36. Forman HP, Levin S, Stewart B, et al. Cerebral vasculitis and hemorrhage in an adolescent taking diet pills containing phenylpropanolamine: Case report and review of literature. *Pediatrics* 1989; 83: 737.
37. Woody RC, Laney M. A second case of infantile intracranial hemorrhage and severe neurological sequela following theophylline overdose. *Dev Med Child Neurol* 1986; 28: 121.
38. Venezio FR, Naidich TP, Shulman ST. Complications of mastoiditis with special emphasis on venous sinus thrombosis. *J Pediatr* 1982; 101: 509.
39. Gower D, McGuirt WF. Intracranial complications of acute and chronic infectious ear disease: A problem still with us. *Laryngoscope* 1983; 93: 1028.
40. Lanthier S, Carmant L, David M, et al. Stroke in children: The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000; 54: 371.
41. Cottrill CM, Kaplan S. Cerebral vascular accidents in cyanotic congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1973; 125: 484.
42. Macaulay D, Watson M. Hypernatremia in infants as a cause of brain damage. *Arch Dis Child* 1967; 42: 485.
43. Lockman LA, Matri A, Priest JR, et al. Dural venous sinus thrombosis in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics* 1980; 66: 943.
44. Ganick DJ, Robertson WC, Viseskul C, et al. Dural sinus thrombosis in leukemia. *Am J Dis Child* 1978; 132: 1040.

45. Martinez HR, Rangel-Guerra RA, Marfil LJ. Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors: Reports of 10 young adults. *Stroke* 1993; 24: 19.
46. Matsuda M, Sugo T, Sakata Y, et al. A thrombotic state due to an abnormal protein C. *N Engl J Med* 1988; 319: 1265.
47. Lie JT. Recurrent thromboembolism, disseminated intravascular coagulation, and coumarin-induced skin necrosis associated with protein C deficiency. *Pathol Res Pract* 1988; 183: 308.
48. Gordon BG, Saving KL, McCallister JA, et al. Cerebral infarction associated with cerebral arterial thrombosis in childhood. *J Pediatr* 1988; 113: 849.
49. Koelman JHT, Bakker CM, Plandsoen WCG, et al. Hereditary protein S deficiency presenting with cerebral sinus thrombosis in an adolescent girl. *J Neurol* 1992; 239: 105.
50. Whitlock JA, Janco RL, Phillips JA. Inherited hypercoagulable states in children. *Am J Pediatr* 1989; 11: 170.
51. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995; 332: 912.
52. Frenkel EP, Bick RL. Prothrombin G20210A mutation, heparin cofactor II defects, primary (essential) thrombocythemia and thrombohemorrhagic manifestations. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 375.
53. Hess DC, Krauss J, Adams RJ, et al. Anticardiolipin antibodies: A study of frequency in TIA and stroke. *Neurology* 1991; 41: 525.
54. Levine SR, Welch KMA. The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: Lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies. *Arch Neurol* 1987; 44: 876.
55. Lloyd-Still JD, Tomasi L. Neurovascular and thrombotic complications of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroent Nutr* 1989; 9: 461.
56. Schneiderman JH, Sharpe JA, Sutton DMC. Cerebral and retinal vascular complications of inflammatory bowel disease. *Ann Neurol* 1979; 5: 331.
57. Borda IT, Southern RF, Brown WF. Cerebral venous thrombosis in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1973; 64: 116.
58. de Veber G, Roach ES, Riela AR, et al. Stroke in children: Recognition, treatment, and future directions. *Sem Ped Neurol* 2000 (4); 7: 309.

59. Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, et al. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J Pediatr* 1996; 128: 313.
60. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: A prospective cohort study. *J Pediatr* 2000;136: 439.
61. Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1588.
62. Michelson AD, Bovill E, Monagle P, et al. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 1998 (Suppl 5); 114: 748S.
63. Andrew M, Marzinotto V, Brooker LA, et al. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: A prospective study. *Thromb Haemost* 1994; 71: 265.
64. Leaker M, Massicotte MP, Brooker LA, et al. Thrombolytic therapy in pediatric patients: A comprehensive review of the literature *Thromb Haemost* 1996; 76: 132.
65. Leaker M, Nitschmann E, Benson L, et al. Thrombolytic therapy in pediatric patients. *Thromb Haemost* 1996; 73: 948.
66. Higashida RT, Helmer E, Halbach VV, et al. Direct thrombolytic therapy for superior sagittal sinus thrombosis. *AJNR* 1989; 10:s4.
67. Griesemer DA, Theodorou AA, Berg RA, et al. Local fibrinolysis in cerebral venous thrombosis. *Pediatr Neurol* 1994; 10: 78.
68. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; 339: 5.

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr.M.Özlem HERGÜNER
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı
Balcalı - ADANA