



Çocuklarda serebral tromboz olgularının değerlendirilmesi

Evaluation of cases with cerebral thrombosis in children

Olca Ünver¹, Gazanfer Ekinçi², Büşra Işın Kutlubay¹, Thomas Gülten¹, Sağer Güneş¹, Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu¹, Dilşad Türkdöğen¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmamızda kliniğimizde serebral sinovenöz tromboz tanısıyla izlenen olguların yaş, cinsiyet, klinik bulgular, etiyoloji, risk etmenleri, görüntüleme bulguları, tedavi ve hastalığın seyri yönünden değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk Nöroloji Kliniğimizde 1 Aralık 2010 - 31 Aralık 2014 tarihleri arasında serebral tromboz tanısıyla izlenen, 11 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: On bir olgunun yedisi erkekti (%63,6). Ortanca yaş 14 idi (aralık 2-17). Olguların altısı (%54,5) baş ağrısı yakınması ile başvurdu. Diğer başvuru nedenleri; çift görme (n=3), konuşamama, güç kaybı (n=1), nöbet (n=1) idi. Sekiz hastaya psödotumor serebri (%72,7) tanısı konuldu. Etiyolojide üç olguda mastoidit, bir olguda mastoidit ve menenjit birlikte, üç olguda Behçet hastalığı, bir olguda kafa travması saptandı. Üç hastada yalnız protrombotik genetik risk etmenleri mevcuttu; bir hastada protein C ve birlikte protein S eksikliği bir hastada antitrombin 3 eksikliği ve bir hastada hiperhomosisteinemi ve B12 vitamin eksikliği, ek olarak; mastoidit ve menenjit olan bir hastada homozigot MTFHR A1298C mutasyonu, mastoiditi olan bir diğer hastada protein S eksikliği ve lupus antikoagulanı saptandı. Tüm hastalar antikoagulan tedavi aldı ve bir olgu dışında tüm olgular nörolojik seksiz iyileşti.

Çıkarımlar: Baş ağrısı ve fokal nörolojik bulgularla ile başvuran hastalarda serebral sinovenöz tromboz akılda tutulmalı, tanı için gerekli görüntüleme tetkikleri istenmelidir. Kulak burun boğaz muayenesi detaylı yapılmalı, mastoidit araştırılmalıdır. Çocuklarda kalıtsal trombofilik etmenlerin rolü olabileceğinden genetik risk etmenlerinin araştırılması önerilir. Etiyolojide ülkemizde görece sık görülen Behçet hastalığı unutulmamalıdır. (Türk Pediatri Ars 2016; 51: 87-93)

Anahtar Kelimeler: Antikoagulan tedavi, çocuk, serebral tromboz

Abstract

Aim: We aimed to evaluate the patients who were followed up in our clinic with a diagnosis of cerebral sinovenous thrombosis in terms of age, sex, clinical findings, etiology, thrombophilic factors, imaging findings, treatment and prognosis.

Material and Methods: The files of 11 patients who were followed up in our pediatric neurology clinic with a diagnosis of cerebral thrombosis between 1 December 2010 and 31 December 2014 were retrospectively analyzed.

Results: Seven of 11 patients were male (63.6%). The median age was 14 years (2-17 years). Six (54%) of the patients presented with a complaint of headache. Other complaints at presentation included diplopia (n:3), weakness and difficulty in speaking (n:1) and seizure (n:1). A diagnosis of pseudotumor cerebri was made in eight of the patients (72.7%). In the etiology, mastoiditis was found in three patients, mastoiditis and meningitis were found in combination in one patient, Behçet's disease was found in three patients and head trauma was found in one patient. In 3 patients, only prothrombotic genetic risk factors were present; one patient had deficiency of protein C and S, one patient had deficiency of antithrombin III and one patient had hyperhomosisteinemia in association with vitamin B12 deficiency. In a homozygous MTFHR A1298C mutation was detected in the patient who had mastoiditis and meningitis and protein S deficiency and lupus anticoagulant were found in another patient who had mastoiditis. All patients received anticoagulant treatment and all patients recovered without neurological sequelae except one.

Conclusions: Cerebral sinovenous thrombosis should be considered in patients who present with headache and focal neurological deficits. Appropriate utilization of imaging studies is necessary for the diagnosis. Detailed ear, nose and throat examination should be performed to detect mastoiditis. It is recommended that genetic risk factors should be investigated, because hereditary thrombophilic factors may have a role in children. Behçet's disease which is relatively common in our country should be considered in differential diagnosis. (Türk Pediatri Ars 2016; 51: 87-93)

Keywords: Anticoagulant therapy, cerebral thrombosis, child

Giriş

Çocukluk çağında nadir görülen serebral trombozun sıklığı 0,4-0,7/100 000 çocuk arasında değişir ve tüm

çocukluk çağı olgularının %40'ı yenidoğandır (1-3). Trombozun daha çok erişkin hastalığı olarak bilinmesi, altta yatan farklı klinik durumların varlığı ve belirtilerin değişken olması çocukluk çağında tanıda zorluklar ya-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Olca Ünver, E-posta / E-mail: olcayunver1975@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 17.11.2015

Kabul Tarihi / Accepted: 29.02.2016

©Telif Hakkı 2016 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2016.3660

ratmaktadır. Son yıllarda gelişen görüntüleme teknikleri ve artan farkındalık nedeniyle daha kolay tanı konulmakla birlikte, çocukluk çağında altta yatan etmenlerin tromboz oluşumuna etkisi, tedavi ve yineleme riski henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Tromboz çok etkenli bir olaydır. Genellikle kalıtsal ve edinsel risk etmenlerinin bir arada olması ile gelişir (4-6). Sık görülen çocukluk çağı hastalıklarından enfeksiyonlar, dehidratasyon ve aneminin bazı tipleri (orak hücreli anemi, ağır demir eksikliği anemisi gibi), doğuştan kalp hastalıkları, nefrotik sendrom, sistemik lupus eritematozus ve maliniteler tromboz nedenleri arasında yer alır. Bu sistemik risk etmenlerine ek olarak kafa ya/ya da boyun travmaları, merkezi sinir sistemi tümörleri ve kafa içi cerrahi sonrası oluşan venöz staz da tromboz oluşumuna neden olabilir (7). Çocukluk çağında protrombotik genetik risk etmenleri olguların %24-64'ünde saptanmış olup, erişkinlerin aksine daha sık gözlenmektedir (2, 8-12). Bu nedenle çocukluk çağı tromboz olgularında protrombotik genetik etmenlerin araştırılmasında fayda vardır.

Klinikte serebral tromboz olgularında belirtiler özgün değildir ve farkedilmeyebilir. Kafa içi basınç artışına (KİBAS) bağlı baş ağrısı en sık başvuru nedenidir. Nöbet, bilinç değişiklikleri, ansefalopati, fokal nörolojik bulgular (kafa siniri felçleri, hemiparezi, his kaybı) da görülebilir (7, 13). Tanı için klinisyenin her türlü akut nörolojik olayda şüphe duyması; gerekli tetkikleri istemesi ve tedavinin erkenden düzenlenmesi açısından önemlidir.

Bu çalışmada, kliniğimizde serebral tromboz tanısıyla izlediğimiz hastalar sunulmakta; yaş ve cinsiyet dağılımı, klinik bulgular, etiyoloji, görüntüleme bulguları, tedavi ve seyirleri tartışılmaktadır.

Gereç ve Yöntemler

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji kliniğinde 1 Aralık 2010 ve 31 Aralık 2014 tarihleri arasında serebral tromboz tanısı alan, yaşları 2-17 aralığında değişen (ortanca 14 yaş) 11 hastanın tıbbi kayıtları yaş, cinsiyet, klinik bulgular, etiyoloji, tromboz eğilimi yaratan risk etmenleri, görüntüleme bulguları, tedavi ve seyir yönünden geriye dönük incelendi. Süt çocuğu ve büyük çocuklara göre farklı etiyoloji, klinik ortaya çıkış ve seyri olan yenidoğan olguları çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 06/11/2015 tarihinde 09.2015.311 numaralı etik kurul onayı alındı.

Serebral tromboz tanısı beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve beyin manyetik rezonans venografi (MRV) ile konuldu. En az bir veya daha fazla sinüste tam veya kısmi dolum eksikliği gösterilmesi tanı için yeterli kabul edildi. Tüm hastalara, etiyoloji yönünden biyokimyasal ve moleküler testler uygulandı. Bu testler: C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, tam kan sayımı, protein C, protein S, antitrombin 3, d-dimer, laktat, homosistein, antinükleer antikor (ANA), extractable nuclear antigen antibody (ENA) profili, antifosfolipit ya/ya da antikardiyolipin antikorları, faktör V Leiden mutasyonu, protrombin 20210 gen mutasyonu, metilentetrahidrofolat (MTFHR) gen mutasyonu, lupus antikoagulanı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin (aPTT) zamanı idi. Klinik gereklilik durumunda lomber ponksiyon (LP) ile beyin omurilik sıvısı (BOS) açılış basıncı ölçümü, biyokimya ve kültür incelemeleri yapıldı. Behçet Hastalığı düşünülen olgulara Paterji testi, dermatoloji ve göz hastalıkları konsültasyonları istenildi.

İstatistiksel çözümleme

Tüm tanımlayıcı istatistiksel analizler Statistical Package for the social sciences 20,0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi.

Bulgular

On bir olgunun yedisi erkekti (%63,6). Ortanca yaş 14 idi (2-17). Olguların altısı (%54,5) baş ağrısı yakınması ile başvurmuştu. Diğer başvuru nedenleri çift görme (n=3), konuşamama, güç kaybı (n=1) ve nöbet (n=1) idi. Nörolojik muayenede sekiz (%72,7) hastada papilödem saptandı, bu hastaların ikisine abduzens sinir felci eşlik etmekteydi. Bir olguda letarji, afazi ve hemiparezi saptandı. Bu olgunun beyin manyetik rezonans görüntülemesinde venöz enfarkt vardı. Diğer olgularda beyin parenkim lezyonu saptanmadı. Bir olgu dışında tüm olguların ilk atağıydı. Yineleyen tromboz nedeniyle başvuran 14 yaşındaki olgu, iki yıl önce başka bir merkezde serebral tromboz nedeniyle izlenmiş olup altı ay antikoagulan tedavi almıştı. Bu olguya Behçet Hastalığı tanısı konuldu. Olguların altısında tek sinüste, kalan olgularda iki ve daha fazla sinüste tromboz saptandı. Trombüsün yeri iki olguda transvers sinüs idi. Üç olguda sigmoid sinüste, bir olguda ise kortikal venlerde tromboz saptandı. Üç olguda transvers ve sigmoid sinüste, bir olguda transvers ve sagittal sinüste, bir olguda ise her üç sinüste tromboz vardı.

Etiyolojide üç olguda mastoidit, bir olguda mastoidit ve menenjit, üç olguda Behçet Hastalığı, bir olguda kafa travması saptandı. Kalan hastalarda etiyolojide yalnız genetik protrombotik faktörler mevcuttu. Bir hastada protein C ve S eksikliği (protein C %59,95 referans %70-130), protein S %17,6 referans %89-129) bir hastada antitrombin 3 eksikliği (%47, referans %80-120) ve bir hastada hiperhomosisteinemi (349,4 mol/L referans: 4,3-9,9) ve eşlik eden B₁₂ vitamin eksikliği (59 pg/mL, referans 180-914) bulundu. Hiperhomosisteinemisi olan bu hastada heterozigot MTFHR A1298C ve heterozigot MTFHR C677T mutasyonları saptandı. Mastoidit ve menenjitli olan hastada ek olarak, homozigot MTFHR A1298C mutasyonu, mastoiditi olan bir diğer hastada protein S eksikliği ve lupus antikoagulanı bulundu. Dört olgunun D-dimer sonucuna ulaşamadı; kalan olguların D-dimer değerleri 0,24-3,68 µg/mL (0-0,5) aralığında değişmekteydi. İki olguda yüksekti. Bu olgulardan biri hiperhomosisteinemisi olan hasta, diğeri ise Behçet hastalığı tanısı konulan bir hastaydı.

Tüm olgular akut dönemde cilt altı düşük molekül ağırlıklı heparin, ardından Behçet Hastalığı olan bir olguda oral varfarin ve diğer olgularda cilt altı düşük molekül ağırlıklı heparin olmak üzere altı ay antikoagulan tedavi aldı. Lupus antikoagulanı ve protein S eksikliği olan bir hastada ömür boyu aspirin ile tedaviye devam edilmesi önerildi. Mastoiditi (n=3) olan olgulara damar içi üçüncü kuşak sefalosporinler ile 10 gün antibiyotik tedavisi; mastoidit ve menenjitli olan hastaya klinik yanıt alınamaması üzerine 14 gün vankomisin ve meropenem tedavisi verildi, ilave olarak mastoidektomi uygulandı. Pseudotumor serebri kliniği ve BOS basıncı yüksek olan hastalara (n=8) asetazolamid tedavisi başlandı, klinik düzelme gözlenene kadar 6-12 ay tedavi sürdürüldü.

Behçet Hastalığı tanısı konulan hastalar akut dönemde damar içi yüksek doz steroid tedavisi aldı, ardından bir hastada oral prednizolon (1 mg/kg) azotioiprin (100 mg/gün) ve aylık damar içi siklofosfamid (750 mg/doz), bir hastada oral prednizolon, azotioiprin ve kolşisin (1,5

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

Sayı	Yaş	Cins	Yakınma	Nörolojik muayene	Lokalizasyon	Parenkim bulgusu	Etiyoloji	Geçirilmiş tromboz	İzlem süresi	Seyir
1	15	K	Çift görme	Papilödem	Transvers sinüs	Yok	Protein C ve S eksikliği	Yok	6 ay	Tam düzelme
2	9	E	Baş ağrısı, Kusma, Ateş	Papilödem	Sigmoid sinüs	Yok	Mastoidit, Menenjit, Homozigot MTFHRA 1298 C mts	Yok	6 ay	Tam düzelme
3	7	E	Çift görme, Bulanık görme	6. sinir felci, Papilödem	Sigmoid sinüs	Yok	Mastoidit	Yok	6 ay	Tam düzelme
4	17	E	Bilinç bulanıklığı, Konuşamama	Letarji, Afazi, Silik hemiparezi	Kortikal venler	Venöz infarkt	B ₁₂ eksikliği, Hiperhomosisteinemi Heterozigot MTFHR A1298C mts, Heterozigot MTFHR C677T mts	Yok	8 ay	Kısmi düzelme
5	16	K	Baş ağrısı Gözde kayma	Papilödem	Sigmoid sinüs, Transvers sinüs,	Yok	Mastoidit	Yok	6 ay	Tam düzelme
6	5	K	Çift görme	Papilödem	Transvers sinüs, Sigmoid sinüs	Yok	Mastoidit, Protein S eksikliği, Lupus antikoagulanı	Yok	1 yıl	Tam düzelme
7	2	E	Nöbet	Spastisite	Transvers sinüs, Sagittal sinüs	Var	Travma	Yok	6 ay	Nörolojik sekel, Epilepsi
8	9	K	Baş ağrısı	Normal	Transvers sinüs, Sigmoid sinüs	Yok	Antitrombin Eksikliği	Yok	18 ay	Tam düzelme
9	14	E	Baş ağrısı, Baş dönmesi	Papilödem	Sigmoid sinüs	Yok	Behçet Hastalığı	Var	24 ay	Tam düzelme
10	17	E	Baş ağrısı, Bulanık görme	Papilödem	Transvers sinüs, Sigmoid sinüs, Sagittal sinüs	Yok	Behçet Hastalığı	Yok	6 ay	Kısmi düzelme
11	16	E	Baş ağrısı	Papilödem	Transvers sinüs	Yok	Behçet Hastalığı	Yok	18 ay	Kısmi düzelme

mg/gün) ve üçüncü hastada oral prednizolon, azotioprin olarak sürdürüldü.

Olguların ortalama izlem süreleri 10,5 ay idi (6-24 ay). Üç aylık aralarla nörolojik muayene ve beyin MRG ve MRV ile yapılan izlemde üçüncü ayın sonunda trombozda yedi hastada tam düzelme, üç hastada kısmi düzelme, travma nedeniyle tromboz gözlenen bir hastada kısmi düzelme ile birlikte sol frontotemporal bölgede ansefalomalazi saptandı. Olguların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Nörolojik muayeneleri normal olan kısmi düzelme saptanan olgularda, tedavi değişikliğine gidilmedi.

Tartışma

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, erkek hastalarda tromboz daha sık saptandı (%63,6) (1,10, 14-17). Tromboz görülme ortanca yaşı 14 idi. Literatürdeki yenidoğan dönemi sonrası hasta içeren çalışmalara göre ortanca yaş yaklaşık iki kat daha yüksek bulundu (18, 19). Olguların en sık başvuru nedeni baş ağrısı idi. Çift görme, ikinci en sık başvuru nedeni idi. Baş ağrısı nedeniyle başvuran hastaların biri dışında hepsinin nörolojik bakışında papilödem saptandı. Literatürde baş ağrısı en sık görülen belirti olup, erişkinlerde %90 (20), yenidoğan dönemi sonrası çocuklarda %60 sıklıkta bildirilmektedir (2). Papilödem görülme sıklığı literatürde erişkin ve çocuklarda %25-50 oranında bildirilirken bizim serimizde daha yüksek oranda gözlemlendi (2, 20, 21). Kortikal ven trombozuna ikincil venöz enfarkt saptanan bir olguda bilinç değişikliği, afazi ve fokal bulgular vardı; travma sonrası tromboz gelişen iki yaşındaki olguda ise nöbet görüldü. Literatürde serebral trombozun süt çocuğu ve küçük çocuklarda sıklıkla nöbet ve fokal bulgularla klinik belirti verirken, büyük çocuklarda baş ağrısının daha sık, bilinç değişiklikleri ve nöbetin daha nadir görüldüğü bildirilmiştir (15).

Etiyolojide beş olguda genetik protrombotik nedenler saptandı. Protein S Eksikliği ve MTFHR A 1298 C mutasyonu en sık görülen iki protrombotik durumdu. Literatürde yenidoğan dönemi sonrası çocuklarda protrombotik durumlar %24-64 olguda saptanmıştır (1, 2, 8, 10-12). Baş ve boyun travmaları, enfeksiyon (özellikle sinüzit, mastoidit, menenjit) gibi durumlar etiyolojide ilk sıralarda yer almaktadır (18, 19, 22). Serimizde dört olguda mastoidit gözlemlendi. Literatürde sık bildirilmesine karşın, Behçet Hastalığı çalışmamızda üç olguda izlendi. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Bektaş ve ark. (23) yenidoğan dönemi dışında altı tromboz olgu-

sunun ikisinde Behçet Hastalığı tanımlamıştır. Bu nedenle ülkemiz gibi görece sık görülen bölgelerde Behçet Hastalığı ayırıcı tanıda mutlaka yer almalı, olgular bu yönde sorgulanmalıdır.

Homosistein, metiyoninin sistatyonine dönüşümünde ara ürün olarak oluşan bir aminoasit olup, B grup vitaminleri yardımı ile tekrar metiyonine veya sisteine çevrilir. Artmış homosistein düzeyleri kardiyovasküler hastalıklar ve tromboz oluşumu için bilinen risk etmenidir (24). B grubu vitamin eksiklikleri (B6, folik asit, B₁₂) ve folatın aktif formuna dönüşümünde rol alan MTFHR enziminin genetik eksikliği hiperhomosistinemi için risk etmenidir (25). Özellikle MTFHR geninin bilinen iki polimorfizmi (MTFHR C677T ve A1298C) yüksek homosistein düzeyleriyle ilişkilendirilmiştir (26). Ancak MTFHR gen mutasyonlarının hiperhomosisteinemi nedeni olduğu ve hiperhomosisteineminin tromboz oluşumu için risk etmeni olduğu bilinmesine karşın, gen mutasyonlarının tromboz ile direkt ilişkisi gösterilememiştir (25).

Serebral tromboz tanısı için yapılması gereken radyolojik incelemeler beyin MRG ve MR venografidir. Şüphede kalınan ve sadece kortikal venlerin tutulduğu olgularda, venöz fazın değerlendirildiği serebral konvansiyonel anjiyografi gerekebilir (27). Beyin bilgisayarlı tomografi kolay ulaşılabilir bir tetkik olmasına karşın, olguların %20-30'unda normal olabilir (21, 28). Olgularımızın tümünde tanı beyin MRG ve MRV ile konuldu. Literatürde en sık sagittal sinüste tromboz bildirilmesine karşın bizim serimizde en sık transvers ve sigmoid sinüste tromboz saptandı (13).

Çocukluk çağında serebral tromboz tedavisinde randomize kontrollü çalışmaların eksikliği nedeniyle kanıta dayalı öneriler bulunmamaktadır (13). Antitrombotik tedavinin amacı vasküler yatağın açıklığının sağlanması, tromboz yayılımının ve akut tedavi sonrası yeni tromboz oluşumunun önlenmesidir (13). Son 10 yılda yayınlanmış çocuk olgu serilerinde, serebral tromboz tanısı konulduktan sonra kullanılan antitrombotik ajanlar farklılık göstermektedir (7). Değişik merkezlerde farklı tedavi protokolleri uygulanmakta olup, akut dönemde heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin veya oral varfarin tercih edilmekte; akut dönem sonrası düşük molekül ağırlıklı heparin veya oral varfarin ile 3-6 ay antikoagulan tedavi sürdürülmektedir (7). Tek merkez veya küçük çok merkezli olgu serilerinde anti-faktör Xa antikor düzeyleri ile izlenen damar içi veya cilt altı düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin güvenilir

olduğu bildirilmiştir (10, 29, 30). Olgularımızın hepsi düşük molekül ağırlıklı heparin ile 7-10 gün akut tedavi, ardından altı ay süre ile profilaktik antikoagulan tedavi aldı. Lupus antikoagulanı ve protein S eksikliği olan bir hastada aspirin ile tedaviye devam edildi. Bir yıl izlem süresi boyunca yineleme gözlenmedi.

Orta kulak iltihabı ve mastoidit ile ilişkili serebral tromboz olgularında damar içi ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinler ile antibiyotik tedavisi önerilir (7). Mastoidektomi, miringotomi ya/ya da timpanostomi tüpü uygulamasının tedaviye katkısı kanıtlanmamış olsa da kulak burun boğaz uzmanları tarafından tercih edilmektedir (31). Bizim çalışmamızda mastoidit ile ilişkili serebral tromboz olgularımızın hepsi antibiyotik tedavisi aldı ve bu olgulara aynı zamanda mastoidektomi uygulandı.

Psödötumor serebri kliniği ile başvuran hastalarda uzun dönem asetozolamid tedavisi gerekebilir; tedaviye yanıtsız olgularda lumboperitoneal şant uygulanabilir. Serimizde şant uygulaması gerektiren olgumuz olmadı, psödötumor serebri kliniği olan olgular kafa içi basınç artışı bulguları kaybolana ve BOS basıncı normale dönene kadar uzun dönem asetozolamid tedavisi aldı.

Çalışmamızda ortalama 10,5 ay izlem süresince (6-24 ay) ölüm saptanmadı, yalnız bir olguda kalıcı nörolojik hasar gelişti. Bu olgu kafa travması nedeniyle kafa içi kanama geçiren, hidrosefali ve sagittal sinüste tromboz saptanan iki yaşında bir olguydu. Nörolojik muayenede ağır spastisitesi vardı ve dirençli nöbetleri nedeniyle antiepileptik tedavi almaktaydı. Trombozda tam ve kısmi düzelme saptanan hastalarda klinik iyileşme tamdı. Venöz enfarktı olan homosisteinemi mevcut olgunun heterozigot MTFHR A1298C ve heterozigot MTFHR C677T mutasyonu mevcuttu. Olgunun üçüncü ayda çekilen beyin MRG'sinde ensefalomalazi saptandı, ancak nörolojik muayenesi normaldi. Çocukluk çağında serebral sinovenöz tromboza bağlı ölüm %10'un altındadır ancak nörolojik kayıplar taburculuk sırası veya izlemde olguların %17-79'unda izlenebilir; motor ve bilişsel sekeller nedeniyle uzun dönem rehabilitasyon gerektirebilir (2, 10, 18, 32-34). Başlangıç belirtisi olarak küçük yaş, koma, nöbet, fokal nörolojik bulgular kötü seyir ile ilişkili bulunmuştur (2). Antikoagulan tedavi, antibiyotik kullanımı ve gerekli durumlarda cerrahi tedaviye rağmen uzun dönemde baş ağrısı, görme bozuklukları ve KİBAS'a bağlı 6. kraniyal sinir felçleri görülebilir (7). Çocuklarda rekanalizasyonun değerlendirildiği üç çalışmada %11-16 olguda rekanalizasyon saptanma-

mıştır (1, 10, 17). Bu nedenle serebral tromboz olguları nörolojik ve oftalmolojik belirtiler yönünden sıkı izlemde tutulmalı, ilk 1 yılda trombozda sebat etme, ilerleme, rekanalizasyon veya venöz stenoz açısından kontrol beyin görüntülemeleri yapılmalıdır. Bazı merkezler taburculuk sonrası 3, 6, 12. ayda beyin görüntülemelerini beyin MRG ve MRV olarak tekrarlamaktadır (7). Biz de olgularımızın 3. 6. ve 12. aylarda kontrol beyin görüntülemelerini yaptık. Rekanalizasyon, venöz trombozda önemli bir tedavi amacı olmasına rağmen uzun dönem seyri etkilemediği bildirilmiştir (22). Profilaktik antikoagulan tedavi, rekanalizasyon erken dönemde gözlenirse üç ay gibi bir sürede sonlandırılabilir (7). Biz olgularımızda profilaktik antikoagulan tedaviyi altı ay sürdürdük.

Çocukluk çağı serebral tromboz olgularının %10-20'sinde yineleme gözlenmekte olup, bu olguların yaklaşık yarısı sistemiktir (1, 2, 17, 10). Kenet ve ark. (17) iki yaşından büyük çocuklarda, protrombin G20210A mutasyonu varlığında ve rekanalizasyonun olmadığı durumlarda yineleme riskinin yüksek olduğunu bildirmiştir. Yineleme riski olan olgular, olgu bazında değerlendirilmeli ve ikincil antikoagulan profilaksiye alınmalıdır (17). Çalışmamızda yineleme gözlenmedi; ancak ilk atağında tanı almayan Behçet Hastalığı tanımlı bir olgunun ikinci serebral tromboz atağı ile başvurmuş olması altta yatan hastalık sebat ettiğinde yineleme olabileceğini gösterdi.

Sonuç olarak, çocukluk çağında serebral tromboz tanısı nadir görülmesi, farklı nörolojik belirtiler ile ortaya çıkabilmesi nedeniyle göz ardı edilmektedir. Eşlik eden risk etmenleri varlığında, baş ağrısı ve fokal nörolojik defisit ile başvuran hastalarda serebral sinovenöz tromboz olasılığı akılda tutulmalı; MRG ve MRV tetkikleri şüphe durumunda erken dönemde istenmelidir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı alınmıştır (06/11/2015 - 09.2015.311).

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - O.Ü., D.T.; Tasarım - O.Ü.; Denetleme - D.T., G.E.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - N.E.H., G.S.; Analiz ve/veya Yorum - B.K., G.T.; Literatür Taraması - N.E.H., G.S., O.Ü.; Yazıyı Yazan - O.Ü.; Eleştirel İnceleme D.T., G.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from Marmara University School of Medicine (06/11/2015 - 09.2015.311).

Informed Consent: Informed consent was not obtained due to retrospective nature of this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - O.Ü., D.T.; Design - O.Ü.; Supervision - D.T., G.E.; Materials - B.K., G.T.; Data Collection and/or Processing - N.E.H., G.S.; Analysis and/or Interpretation - B.K., G.T.; Literature Review - N.E.H., G.S., O.Ü.; Writing - O.Ü.; Critical Review - D.T., G.E.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Heller C, Heinecke A, Junker R. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation* 2003; 108: 1362-7. [CrossRef]
- deVeber G, Andrew M. The Canadian Paediatric Ischemic Stroke Study Group. The epidemiology and outcome sinovenous thrombosis in pediatric patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 417-23. [CrossRef]
- Lynch JK, Nelson KB. Epidemiology of perinatal stroke. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 499-505. [CrossRef]
- Revel-Vilk S, Massicotte P. Thromboembolic diseases of childhood. *Blood Rev* 2003; 17: 1-6. [CrossRef]
- Celkan T. Çocukluk çağında kalıtsal nedenli tromboz. *Türk Pediatri Arş* 2003; 3: 131-46.
- Yüksel L. Çocuklarda trombofili ve antikoagulan tedavi. İçinde: Ferhanoğlu B, Başlar Z, Celkan T, (yazarlar). Kanaama ve tromboza eğilim. İstanbul; 2003.p.199-215.
- Dlamini N, Billingham L, Kirkham FJ. Cerebral venous sinus (sinovenous) thrombosis in children. *Neurosurg Clin N Am* 2010; 21: 511-27. [CrossRef]
- Celkan T, Apak H, Özkan A, ve ark. Hastanede yatan çocuklarda saptanan tromboz etiyolojisi. *Türk Pediatri Arş* 2004; 39: 65-70.
- Heller C, Heinecke A, Junker R, et al. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation* 2003; 108: 1362-7. [CrossRef]
- Se 'bire G, Tabarki B, Saunders DE, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005; 128: 477-89. [CrossRef]
- deVeber G, Monagle P, Chan A, Marzinotto V, Armstrong D, Massicotte P. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998; 55: 1539-43. [CrossRef]
- Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation in children with cerebral thromboembolism. *Am J Hematol* 2003; 73: 81-6. [CrossRef]
- Menascu S, Lotan A, Ben Zeev B, Nowak-Gottl U, Kenet G. Cerebral venous thrombosis in the Mediterranean area in children. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3: e2011029. [CrossRef]
- deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001; 345: 417-23. [CrossRef]
- Carvalho KS, Bodensteiner JB, Connolly PJ, Garg BP. Cerebral venous thrombosis in children. *J Child Neurol* 2001; 16: 574-80. [CrossRef]
- Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, et al. Arterial ischemic stroke and cerebral venous thrombosis in children: a 12-year Argentinean registry. *Acta Haematol* 2006; 115: 180-5. [CrossRef]
- Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 595-603. [CrossRef]
- Mallick AA, Sharples PM, Calvert SE, et al. Cerebral venous thrombosis: a case series including thrombolysis. *Arch Dis Child* 2009; 94: 790-4. [CrossRef]
- Ichord RN, Benedict SL, Chan AK, Kirkham FJ, Nowak-Gottl U; International Paediatric Stroke Study Group. Paediatric cerebral sinovenous thrombosis: findings of the International Paediatric Stroke Study. *Arch Dis Child* 2015; 100: 174-9. [CrossRef]
- Ferro JM, Canhao P, Stam J, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35: 664-70. [CrossRef]
- Crassard I, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *J Neuroophthalmol* 2004; 24: 156-63. [CrossRef]
- Vieira JP, Luis C, Monteiro JP, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children: Clinical presentation and extension, localization and recanalization of thrombosis. *Eur J Paediatr* 2010; 14: 80-5. [CrossRef]
- Bektaş O, Teber S, Akar N, Uysal LZ, Arsan S, Atasay B, Deda G. Cerebral sinovenous thrombosis in children and neonates: clinical experience, laboratory, treatment, and outcome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 21: 777-82. [CrossRef]
- Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759-62. [CrossRef]
- Park WC, Chang JH. Clinical implications of methylenetetrahydrofolate reductase mutations and plasma ho-

- mocysteine levels in patients with thromboembolic occlusion. Vasc Specialist Int 2014; 30: 113-9. [\[CrossRef\]](#)
26. Dikmen M. Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTFHR) enziminin moleküler biyolojisi ve hastalıklarla ilişkisi. Med J Kocatepe 2004; 5: 9-16.
 27. Kamışlı Ö, Arslan D, Altınayar S, Kamışlı S, Kablan Y, Özcan C. Serebral venöz sinus trombozu: klinik değerlendirme. Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2009; 2: 39-42.
 28. Renowden S. Cerebral venous sinus thrombosis. Eur Radiol 2004; 14: 215-26. [\[CrossRef\]](#)
 29. Cakmak S, Derex L, Berruyer M, et al. Cerebral venous thrombosis: clinical outcome and systematic screening of prothrombotic factors. Neurology 2003; 60: 1175-8. [\[CrossRef\]](#)
 30. Medlock MD, Olivero WC, Hanigan WC, et al. Children with cerebral venous thrombosis diagnosed with magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. Neurosurgery 1992; 31: 870-6. [\[CrossRef\]](#)
 31. Wong I, Kozak FK, Poskitt K, et al. Pediatric lateral sinus thrombosis: retrospective case series and literature review. J Otolaryngol 2005; 34: 79-85. [\[CrossRef\]](#)
 32. Hetherington R, Tuff L, Anderson P, et al. Short-term intellectual outcome after arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis in childhood and infancy. J Child Neurol 2005; 20: 553-9.
 33. De Schryver EL, Blom I, Braun KP, et al. Long-term prognosis of cerebral venous sinus thrombosis in childhood. Dev Med Child Neurol 2004; 46: 514-9. [\[CrossRef\]](#)
 34. deVeber GA, MacGregor D, Curtis R, et al. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. J Child Neurol 2000; 15: 316-24. [\[CrossRef\]](#)