

**T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı**

HEMİPLEJİK SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA PROTROMBOTİK GEN MUTASYONLARININ SIKLIĞI

**Dr. Ayşen TÜREDİ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Faruk ÖKTEM**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 836
Proje numarası ile desteklenmiştir.**

2006 – ISPARTA

ÖNSÖZ

Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr Ahmet R. Örmeci, Prof. Dr. Ali Ayata, Prof. Dr. Bahattin Tunç, Prof. Dr. Duran Canatan, Prof. Dr. Tansu Sipahi, Prof. Dr. Selmin Karademir, Doç. Dr. Bumin N. Dündar, Yrd. Doç. Dr. Hasan Çetin, Yrd. Doç. Dr. Şeref Olgar, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Akçam, Yrd. Doç. Dr. Nihal Olgaç Dündar'a bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgemedi, bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli tez hocalarım Prof. Dr. İnci Ergürhan İlhan ve Doç. Dr. Faruk Öktem'e, tez çalışmamın büyük kısmının şekillendiği Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı'nın değerli hocaları ve çalışanlarına, tezimin istatistiklerini yapan Dr. Ertan Uzun'a, tez çalışmamdaki desteklerinden dolayı çalışmanın yapıldığı rehabilitasyon merkezlerinde çalışan tüm fizyoterapist arkadaşlara, uzmanlık eğitimim süresince birlikte olmaktan keyif aldığım tüm klinik arkadaşlarıma ve klinik personeline, eğitimim süresince her zaman desteklerini arkamda hissettiğim aileme teşekkür ederim.

Dr. Ayşen Türedi

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLOLAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serebral Palsi	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji	4
2.1.4. Serebral Palsinin Patofizyolojisi	7
2.1.5. Serebral Palsinin Sınıflandırması	7
2.1.5.1. Spastik Tip Serebral Palsi	9
2.1.5.2. Ekstrapramidal Tip Serebral Palsi.....	11
2.1.5.3. Hipotonik Tip.....	13
2.1.5.4. Mikst Tip.....	13
2.1.6. Serebral Palsi İle İlişkili Tıbbi ve Fonksiyonel Problemler	13
2.1.7. Serebral Palside Tanı	14
2.1.8. Serebral Palside Ayırıcı Tanı.....	14
2.1.9. Serebral Palside Prognoz.....	15
2.1.10. Serebral Palside Tedavi	15
2.1.10.1. Rehabilitasyon.....	15
2.1.10.2. Cihaz Uygulaması	17
2.1.10.3. İlaç Tedavisi.....	18
2.2. Pıhtılaşma Fizyolojisi	19
2.2.1. Trombofili Nedenleri.....	19
2.2.2. Antitrombin Sistemi	23
2.2.3. Trombomodülin - Protein C - Protein S Sistemi	25
2.2.4. Protein S	28

2.2.5. Faktör V Leiden ve Aktive Protein C Direnci (APC)	30
2.2.6. Protrombin Geni 20210 G-A Değişimi	32
2.2.7. Hiperhomosisteinemi ve MTHFR Gen Mutasyonu	33
3. MATERYAL VE METOD	36
3.1. Çalışma Grubu	36
3.2. Örneklerin Toplanması ve Laboratuvar Analizleri	37
3.3. Trombofilik Mutasyonların Çalışılması	38
3.3.1. DNA İzolasyonu	38
3.3.2. FV-PTH-MTHFR İçin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Yöntemi	39
3.3.3. Revers İnsutu Hibridizasyon Yöntemi	39
3.3.4. Sonuçların Okunması	40
3.2. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	46
6. ÖZET	53
7. SUMMARY	54
8. KAYNAKLAR	55
9. EKLER	64

KISALTMALAR

APC	: Aktive Protein C
AT III	: Antitrombin 3
DF	: Doku faktörü
DFYİ	: Doku Faktör Yolu İnhibitörü
DİC	: Dissemine İntravasküler Koagulasyon
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DTR	: Derin Tendon Refleksi
FV	: Faktör 5
FVIII	: Faktör 8
HC-2	: Heparin Kofaktör 2
HSP	: Hemiplejik Serebral Palsi
IL-1	: İnterlökin 1
İKK	: İntrakraniyal Kanama
Kc	: Karaciğer
MAS	: Mekonyum Aspirasyon Sendromu
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MTHFR	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
MTHFD	: Metilen Tetrahidrofolat Dehidrogenaz
MTRR	: Metiyonin Sentaz Redüktaz
MS	: Metiyonin Sentetaz
MR	: Mental Retardasyon
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
µg	: Mikrogram
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
PC	: Protein C
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PS	: Protein S
PT	: Protrombin
PVL	: Periventriküler Lökomalazi
RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu
SGA	: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı
SP	: Serebral Palsi
SPSS	: “Statistical Package for Social Sciences” (Sosyal bilimler için istatistik paketi)
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TNF:	: Tümör Nekroz Faktörü
tPA:	: Doku Plazminojen Aktivatörü

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1** : Toplumda belli bir sıklığa ulaşabilen primer trombofili nedenleri
- Tablo 2** : Nadir rastlanan primer trombofili nedenleri
- Tablo 3** : Sekonder trombofili nedenleri
- Tablo 4** : Protein C'nin özellikleri
- Tablo 5** : Protein C ve protein S eksikliği tipleri, şekilleri ve klinik belirtileri
- Tablo 6** : Hemiplejik serebral palsi ve kontrol grubunun bazı tanımlayıcı özellikleri
- Tablo 7** : Hemiplejik serebral palsi ve kontrol grubundaki çocukların bazı ailesel özellikleri
- Tablo 8** : Hemiplejik serebral palsi ve kontrol grubundaki çocukların bazı prenatal özellikleri
- Tablo 9** : Hemiplejik serebral palsi ve kontrol grubundaki çocukların perinatal ve postnatal özellikleri
- Tablo 10** : Hemiplejik serebral palsi ve kontrol grubunda protrombotik gen mutasyonlarının sıklığı
- Tablo 11** : Hemiplejik serebral palsi ve kontrol grubunda antikoagulan protein eksikliklerinin sıklığı
- Tablo 12** : Hemiplejik serebral palsi ve kontrol grubunda serum protein C, protein S, antitrombin III ve homosistein düzeyleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1** : Antitrombotik mekanizmalar
Şekil 2 : Protein C aktivasyonu
Şekil 3 : Çalışmaya katılan fizik tedavi ve rehabilitasyon merkezleri

1. GİRİŞ

Serebral palsi (SP); yaşamın erken dönemlerinde anatomik ve fizik gelişimini henüz tamamlamamış olan beynin, ilerleyici olmayan hasar sonucu ortaya çıkan, kalıcı fakat değişime uğrayabilen hareket, tonüs ve postür bozukluğuyla karakterize bir hastalıdır (1). Genellikle motor bozukluk ön planda olmakla birlikte serebral fonksiyon bozukluğunu gösteren diğer semptomlar da görülür. Hastalarda kas-iskelet sisteminde yürüme bozukluğu ve kontraktürler meydana gelir. Ayrıca mental retardasyon, konvulziyon, şaşılık, mesane ve rektum kontrolünde yetersizlik gibi problemler gelişebilir. Serebral palsinin vücudun aynı yarısındaki üst ve alt ekstremitelerde parazi ve spastisite ile karakterize olan tipine hemiplejik serebral palsi (HSP) denir. Etiyolojisinde vasküler, inflamatuvar ve travmatik nedenler rol oynar. Bununla birlikte olay genellikle multifaktöryel olup büyük kısmında neden açıklanamamaktadır (2).

Çocuklarda serebral tromboz infarktlara neden olarak epilepsi ve hemipleji gibi hastalıklara yol açması nedeniyle önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Tromboza yol açtığı bilinen pek çok durum olmasına rağmen yine de olguların büyük bir kısmında esas neden tespit edilememektedir (3,4). Önceki yıllarda primer tromboz olaylarının etiyolojisinde antitrombin III (ATIII), protein C (PC), protein S (PS) eksikliği ve disfibrinojenemilerin rolleri bilinmekteyken, Dahlback ve arkadaşları 1993 yılında aktive protein C (APC) direncini tanımlamışlardır (5). Aktive protein C direncinin moleküler patolojisi, ilk kez 1994 yılında Bertina ve arkadaşları tarafından aydınlatılmıştır (6). Aktive protein C direncine faktör V (FV) genindeki bir mutasyonun neden olduğunu saptamışlardır. Bu mutant genden sentezlenen FV molekülü, "FV Leiden (FVL)" olarak tanımlanmış ve toplumdaki sıklığı %3-5 olarak bildirilmiştir (6, 7).

Hiperhomosisteinemi; serebrovasküler, periferik vasküler, koroner kalp hastalığı ve tromboz için bilinen bir risk faktörüdür (8). Homosistein düzeylerinde artışa yol açan, metilentetrahidrofolat reduktazın (MTHFR) termolabil formunun senteziyle sonuçlanan MTHFR 677 C-T mutasyonunun serebrovasküler hastalık için risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (7,8). Pediatrik yaş grubunda

serebral infarkt oluşmasında diğler bir önemli faktör de protrombin (PT) gen mutasyonudur (9).

Tromboza yatkın hastalarda, trombozun tekrarlama olasılığı nedeni ile cerrahi girişim, uçak yolculuğı, hareketsizlik gibi risk faktörleri varlığında profilaktik antikoagulan tedavi planlanmalıdır. Etyolojisi saptanan HSP'li çocuk hastaların aile üyelerinin önceden incelenip böyle bir komplikasyonla karşılaşmadan önce yaşam tarzının düzenlenmesi, trombozu arttıran risk faktörlerinden kaçınmasının sağlanması ve gerekli durumlarda profilaktik antikoagulan tedavinin verilmesi önemlidir.

Ülkemizde pediatrik inme vakalarında yaygın trombofilik mutasyonların ve homosistein metabolizmasının etyolojideki rolünü inceleyen araştırmalar (10, 11) olmasına rağmen HSP'li çocuklarda böyle bir çalışma yoktur.

Bu çalışmada HSP'li çocuk hastalarda FVL, MTHFR ve PT mutasyonlarının, PC, PS ve AT III eksikliklerinin ve homosistein yüksekliğinin HSP etyolojisi ile ilişkisinin araştırılması, trombofilik bozukluk saptanan HSP'li çocuk hastalara ve aile üyelerine tedavi önerilerinin yapılabilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebral Palsi

2.1.1. Tanım

Serebral Palsi (SP): Yaşamın erken dönemlerinde henüz gelişimini tamamlamamış olan beyin ilerleyici olmayan hasarı sonucu gelişen; kalıcı fakat değişime uğrayabilen hareket, postür ve tonus bozuklukları ile karakterize sendromlar topluluğudur (1,12). Semptomlar etkilenen merkezi sinir sistemi yapılarına ve etkilenen yapıların, motor aktivitenin kontrolü, kazanılması ve korunmasındaki rolüne göre değişir (13).

Beynin belirli bir bölgesinde oluşan hasar veya fonksiyon bozukluğu diğer bölgelerin fonksiyonunu da etkiler. Bu yüzden SP'de öncelikli problem motor tutulum olmasına rağmen, sıklıkla algılama fonksiyonları, konuşma, dikkati yoğunlaştırma, duygulanımda bozukluk ve konvulziyon da olaya eşlik eder (13,14, 15).

Serebral palsy sadece fiziksel büyümeyi ve gelişmeyi etkilemeyip aynı zamanda hastanın becerilerini, kişiliğini, algılama kabiliyetini, kişisel ve sosyal davranışlarını, duygulanımını ve aile içi iletişimini de etkileyen karmaşık bir durumdur (13).

2.1.2. Epidemiyoloji

Serebral palsy çocukluk çağının en sık görülen özürlü olma nedenlerinden biridir (1). Görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 2-5 olarak bildirilmiştir. Bir yaşında sıklık 1000 canlı doğumda 5.2 olarak bildirilirken, 7 yaşında sıklık 1000 canlı doğumda 2 dir. Bu da motor bozukluk semptomları gösteren çocukların yapılan takiplerinde hepsinin SP olmadığını göstermiştir (14, 16). Gelişmiş ülkelerde yapılan son çalışmalarda bu oran 1000'de 2 olarak belirtilmektedir (1, 17, 18).

Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde SP görülme sıklığında artış bildirilmektedir. Bu artış, medikal bakım ve teknolojik gelişmeler sonucu immatür ve prematür infantların yaşama şanslarının artmış olması nedeniyle başlıca spastik ve ataksik diplejik vakalarda gözlenmiştir (2, 19).

2.1.3. Etyoloji

Serebral palsiye yol açan beyin hasarı, prenatal, perinatal ve postnatal dönemde gelişebilir. Hastaların yaklaşık % 70-80'inde prenatal etkenler sorumludur. Olay multifaktöryel olup büyük kısmında nedeni açıklanamamaktadır (2). En sık nedenler ise prematürlük, iskemi, hipoksemi, internal ve eksternal travma ile hiperbilirubinemidir. Bu lezyonlara yol açan beyin hasarı mekanizmaları çeşitlidir (1, 20, 21, 22).

Prenatal faktörler prematür doğuma veya intrauterin gelişme geriliğine neden olur. Prematürlük en sık SP nedenidir. İmmatürlük, beyin damar yapısının daha frajil olmasına, prematür doğumun fiziksel streside bu çocuklarda beyin kan akımının azalmasına neden olur. Damarların en frajil olduğu yer lateral ventriküllere komşu alanlar olup, değişik derecelerdeki kanamalar intraventriküler hemoraji ile sonuçlanır. Prognoz daha çok intraventriküler kanama nedeniyle oluşan parankimal doku hasarına bağlıdır. Hafif hemorajide belirgin nörolojik sekel kalma riski az iken, ciddi hemoraji ve periventriküler hemorajik infarktta bu risk % 90'a çıkar (2).

Serebral palsili çocukların yarısından fazlası prematür değildir. Zamanında doğan çocukların SP nedeni farklıdır. Bunlar arasında plasental yetmezlik, umbilikal kord problemleri ve zor doğum sayılabilir (23, 24). Postnatal nedenlerden anoksi, iskemi, enfeksiyon ve travma sonradan SP benzeri tablolara yol açabilir (1, 17).

SP'ye neden olabilecek risk faktörleri prenatal, perinatal ve postnatal nedenler şeklinde aşağıda belirtilmiştir.

Prenatal Nedenler: (2, 25)

1- Akralılık ve kalıtsal nedenler

2- Hamilelikte geçirilen enfeksiyonlar

-TORCHS sendromu (toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks ve sifiliz)

-Hepatit, kızıl, enfeksiyöz mononükleoz, listeriozis

-Amniyon ve plasenta enfeksiyonları

3- Annenin metabolizma bozuklukları (diabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozuklukları, maternal mental retardasyon, konvulsiyon)

4- ABO ve Rh uyumsuzluğu sonucu kernikterus gelişmesi

5- İntrauterin anoksi veya fetusun kan akımının azalması

- Plasenta anomalileri, plasenta infarktları

- Annede ciddi anemi

- Maternal hipo/hipertansiyon

- Hamilelik esnasında yapılan ameliyatlar

6- Prenatal beyin kanamasına neden olan sebepler

- Gebelik toksemisi

- Fetusun damar anomalileri

- Travma

- Annede kanama diyatezi

7- İlk trimestirde iyonize ışınlarla, radyasyona ve diğer teratojenlere maruz kalma.

8- Annenin sigara ve alkol kullanımı

9- Çocuk düşürme denemeleri (mekanik veya toksik, teratojenik ajanlar ile)

10- Amniyon sıvı azlığı nedeni ile fetüs duruş bozuklukları

11- Konjenital beyin malformasyonları

12- Çoğul gebelik

13- Abdominal travma

14- Sosyoekonomik faktörler

Perinatal Nedenler: (2, 25)

1- Anoksi

- Respiratuvar distres sendromu

- Mekanik obstrüksiyon

- Doğum eyleminin uzun sürmesi
 - Kordon dolanması
 - Plasenta previa
- 2- Serebral kanama
- Travmatik doğum (forseps, vakum kullanımı)
 - Zor doğum ve onu takip eden intrakranial kanamalar
- 3- Ani basınç değişiklikleri (ani doğum, sezeryanla doğum)
- 4- Yapısal faktörler
- Prematürite
 - Hiperinsülinizm
 - Yenidoğan anemisi
 - Düşük doğum ağırlığı (<2500gr.)
- 5- Büyüme geriliği
- 6- Bradikardi ve hipoksi
- 7- Hiperbilirubinemi
- 8- Konvulsiyonlar
- 9- Doğum eylemini kolaylaştırmak için verilen hipofiz ilaçları ve doğum eylemi sırasında verilen narkotik ilaçlar

Postnatal nedenler: (2, 25)

- 1- Travmalar
- 2- Enfeksiyonlar
- Akut; menenjit, ensefalit, trombofilebit
 - Kronik; beyin absesi, tüberküloz, sifiliz, mantar ilaçları
- 3- Vasküler anomaliler
- Arteriovenöz malformasyonlar
 - Vasküler tıkanma

4- Anoksi

- Karbonmonoksit zehirlenmesi
- Suda boğulma, yiyecek aspirasyonu

5- Enflamatuvar-immunolojik nedenler

- Sistemik lupus eritematozus, periarteritis nodoza, reye sendromu

6- Koagulopatiler

7- İntrakraniyal patolojiler

2.1.4. Serebral Palsinin Patofizyolojisi

Ana arterlerle beslenen ve iskemiye çok duyarlı olan periventriküler germinal matriks bölgesinde oluşan hipoperfüzyon sonucu gelişen iskemik lezyon, en sık görülen nöroanatomik lezyondur (19).

Bu lezyon sıklıkla simetrik olup bilateral bulgulara yol açar ve internal kapsülün alt ekstremitte ile ilgili kısımlarında olduğu için alt ekstremitte fonksiyonu üst ekstremitteye göre daha fazla etkilenir. Bu durumda ortaya çıkan tablo “spastik dipleji”dir. Daha önemli hipoksik zedelenmeler kortikal ve serebellar alanlarda da hasar yaparak “spastik quadrepleji” ile sonuçlanır. Emboli veya vaskülit gibi nedenlerin yol açtığı serebral vasküler tıkanıklıklar ise spastik hemipleji, parezi tablolarına yol açar. Hiperbilirubinemi ise bazal ganglionlar ve hipokampal bölgede oldukça spesifik lezyonlar oluşturarak koreoatetoz, rijidite, hipotoni, sağırılık ve mental retardasyon gibi bozukluklara yol açar (19).

2.1.5. Serebral Palsinin Sınıflandırması

Farklı nörolojik tutulumlar içerdiği için, SP sınıflaması zor bir hastalık olup değişik sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. Günümüzde nöroanatomik, vücut dağılımı, fonksiyonel parametreler ve hastalığın ciddiyetine göre yapılan sınıflandırmalar kullanılmaktadır. Belki de en doğru olanı, bu sınıflandırmaların kombinasyonu ile değerlendirme yapmaktır.

Nöroanatamik Sınıflama: (26)

- A. Spastik Tip
 - Diplejik
 - Hemiplejik
 - Quadroplejik
 - Monoplejik
 - Triplejik
- B. Ekstrapiramidal Tip
 - Atetoz
 - Korea
 - Koreaatetoid
 - Distoni
 - Ataksik
- C. Mixt Tip
 - Primer olarak spastik
 - Primer olarak ekstrapiramidal

Fonksiyonel Sınıflama: (26)

Grup 1: Pratik olarak aktivite kısıtlaması yoktur

Grup 2: Pek az veya ılımlı derecede aktivite kısıtlaması vardır

Grup 3: İleri derecede aktivite kısıtlaması vardır

Grup 4: Fonksiyonel hiçbir aktivite bulunmaz

Palisano ve arkadaşlarının McMaster Üniversitesi'nde geliştirdiği Gross Motor Fonksiyon klasifikasyon sistemi: (2)

Düzyey 1: Kısıtlama (sınırlama) olmaksızın yürür; daha gelişmiş motor becerilerde kısıtlılık vardır.

Düzyey 2: Yardımcı cihaz olmaksızın yürür; dışarıda ve toplum içinde yürürken kısıtlılık vardır.

Düzeş 3: Yardımcı mobilite cihazları ile yürür; dışarıda ve toplum içinde yürürken kısıtlılık vardır.

Düzeş 4: Kendi yürürken kısıtlılık (desteksiz yürüyemez) vardır. Dışarıda ya kucakta taşınırlar ya da motorlu tekerlekli iskemle ile hareketleri sağlanır.

Düzeş 5: Yardımcı aletler, cihazlar kullanılsa bile kendi kendine hareketleri ileri derecede kısıtlıdır.

Terapötik Sınıflama: (26)

Grup A: Tedavi gerektirmez

Grup B: Minimal cihazlama ve tedavi gerektirir.

Grup C: Ortez, yardımcı cihaz ve ekip tedavisi gerektirir.

Grup D: Uzun süreli hastane bakımı ve ekip tedavisi gerektirir.

2.1.5.1. Spastik Tip Serebral Palsi

Etkilenen çocukların % 75'i bu tip olup SP'nin en sık rastlanan klinik formudur (16, 27). Kas tonusu ve derin tendon reflekslerinde (DTR) artma, klonus, artmış germe refleksleri ve pozitif babinski refleksi ile karakterizedir. Primitif refleksler devam etmektedir. Ekstremiteleri fleksiyonda tutma eğilimi vardır. Eklem kontraktürleri ve dislokasyonlar gelişebilir. Yüzeşel reflekslerin azalması, ince ve istemli hareketlerin ayırımında ve kontrolünde güçlük, artmış kas tonusunun maskelediğı kas güçsüzlüğü mevcuttur (14, 16, 27).

Spastik Hemiplejik Tip:

Vücudun aynı yarısında üst ve alt ekstremitede parezi ve spastiste ile karakterizedir. Karşı vücut yarısında tutulum siliktir. Üst ekstremitte tutulumu daha belirgin olup, kol abduksiyonda, dirsek fleksiyonda, parmaklar ekstansiyondadır (25). Bu çocuklarda genellikle aynı taraf trapeziyus kasında zayıflık var iken, sternokleidomastoid kası normaldir. Sağ taraf tutulumu sola nazaran hafif olarak daha fazladır (2). Karakteristik olarak hasta taraf kalça ve diz fleksiyonda iken, ayak bileğı belirgin ekinusta olarak pelvisin yukarı tilti ile yürürler. Hemiplejik hastada kalça ve diz deformiteleri ayak bileğı ekin pozisyonuna sekonder gelişir (25). Erkeklerde kızlardan daha fazla oranda görülür (28). Yaşamın ilk 3 ayında fark

edilmesi güçtür. Sonraki aylarda çocuğun bir taraf el ve kolunu daha az kullandığı, zamanla klasik spastik postürün yerleştiği fark edilir. Bütün hemiplejik spastik çocuklar rehabilitasyon ile yürüme becerisi kazanırlar. Fakat yürüyebilseler de normalden daha geç zamanda ve etkilenmiş ayağın parmak ucuna basarak yürürler (29).

Vakaların % 70-90'ı konjenital, kalan % 10-30'u vasküler, inflamatuvar, travmatik olarak kazanılmış nedenlere bağlıdır. Etyolojik faktörler arasında intrauterin arteriyel iskemi sık olarak bildirilmektedir (2). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) % 66 vakada orta serebral arterde infarkt, beynin yarısında atrofi ve post hemorajik porensfali vardır. Miadında doğan çocuklarda neden genellikle prenatal faktörler olmasına karşılık prematür infantlarda asimetrik periventriküler lökomalazi (PVL) göze çarpar (2).

Epilepsi ve mental retardasyon sık görülen komplikasyonlarıdır (30). Aktif epilepsi çocukların % 23'ünde görülür (31). Kranial sinirler tutulabilirler. Vakaların % 68'inde stereognozi, grafestezi, iki nokta diskriminasyonu ve eklem pozisyon duygusu etkilenmiş olup, % 25'inde görme kusuru, % 28'inde algılama bozukluğu vardır (21).

Spastik Diplejik Tip:

Serebral palsinin en sık görülen şeklidir (15). Vücudun her iki yarısı etkilenmiş olup alt ekstremitte tutulumu üst ekstremitte tutulumundan daha belirgindir (19). Gelişimsel sorunlar daha çok motor fonksiyonlardadır. Üst ekstremitte de hafif koordinasyon problemleri, alt ekstremitte birinci motor nöron bulguları vardır. Alt ekstremitelerde kas tonusu artmıştır. Kalça ve diz fleksiyon deformitelerine sekonder ayak bileği deformiteleri gelişir (25). Diplejik çocuklar ayakta durmaya başladığında genellikle kalçalar; fleksiyon, addüksiyon, iç rotasyonda, dizler; fleksiyon veya tamamen ekstansiyonda, ayak ise ekinusta ve varus yada valgustadır (25).

Manyetik rezonans görüntüleme PVL ve posthemorajik porensfali vardır (2). Bu çocuklarda kalça ve diz deformiteleri sık olmakla birlikte çoğu 4-7 yaşlar arasında yürürler (25). Spastik diplejik SP tanısı konmuş çocuklarda, yüksek oranda prematüre öyküsü vardır (2,19,30). Epilepsi ve strabismus sık görülen komplikasyonlardır (15). Spastik diplejik vakalarda entelektüel fonksiyonlar ve zeka

diğer gruplara göre daha iyidir. Üst ekstremitte tutulumunun daha belirgin olduğu vakalarda zeka seviyesinin daha düşük olduğu saptanmıştır (19).

Spastik Quadripleji:

Serebral palsinin en ağır seyreden formudur. Tüm ekstremiteler tutulmuş; ya gövdede hipotoni, ekstremitelerde hipertoni ya da gövde ve ekstremitelerde hipertoni şeklindedir. Üst ekstremitte tutulumu fazla ise bilateral hemipleji olarak adlandırılır. Zor doğum ve perinatal asfiksi öyküsü sıktır. Manyetik rezonans görüntülemeye periventriküler lökomalazi vardır (2).

Bu hastalarda baş kontrolü, oturma dengesi gelişmemiş olup, yürüyebilmeleri zordur. Yardımlı veya yardımsız transfer yapabilmeleri ulaşabilecekleri en yüksek seviyedir (25).

Mental retardasyon, kranial sinir felçleri, bulber paralizi, oromotor disfonksiyon, aspirasyon riski, beslenme güçlüğü, algılama bozukluğu, konuşma zorlukları, deformite ve kontraktürler sıktır. Vakaların % 50'sinde konvulziyon öyküsü vardır (2, 19, 25).

Spastik Monoplejik Tip:

İzole üst ekstremitte veya alt ekstremitte tutulumu olup, nadir görülür. Hafif klinik seyir gösterir (2).

Spastik Triplejik Tip:

Üç ekstremitte tutulumu olup, klasik olarak bilateral alt ekstremitte ve izole üst ekstremitte tutulumu şeklindedir. Tutulmayan ekstremitede koordinasyon problemi vardır. Tutulan ekstremitelerde birinci motor nöron bulguları vardır. Hasta makaslayarak ve parmak ucunda yürür. Spastik quadripleji ile benzer özellikler gösterir (2).

2.1.5.2. Ekstrapramidal Tip Serebral Palsi

Anormal kas tonusu, otomatik hareketlerin koordinasyonunda, istemli hareketlerin organizasyonunda ve postural kontrolde bozuklukla karakterizedir (15,19). Serebral palsili vakaların % 10-15'ini oluşturur. Temel risk faktörleri kernikterus ve hipoksidir (16,15).

Ekstrapiramidal tipte çocuk yenidoğan döneminde hipotoniktir. Klasik hareket şekli 1-3 yaş arasında ortaya çıkar. Ciddi etkilenmiş çocuklarda hipotoni daha uzun sürer. Üst ekstremitte tutulumu daha fazladır. Stres ve amaca yönelik hareket yapmaya çalışıldığında anormal hareket şekilleri artış gösterir, yorgunluk ve diğer faktörlere bağlı olarak günün her saatinde durum farklı olabilir. Uyurken kas tonusu normal olup, istemsiz hareketler yoktur. Derin tendon refleksleri normal veya hafif artmıştır.

Genel görünüşleri, harekete teşebbüs ettiklerinde biçimsiz kasılmaları, yüz buruşturma hareketleri ile çarpıcıdır. Konuşma; yüz, larinks ve farinks kaslarının tutulmasından dolayı bozulmuştur. Konuşma başladıktan sonra değişik hızlarda patlar tarzda kelimeler söyleyerek devam eder. Vakaların % 78'inin zekası normaldir(2,15).

Atetoz:

Koordine olmayan istem dışı hareketlerle karakterizedir. İstem dışı hareketler uykuda azalır ve istemli aktivite ile artar. Eklemler, eklem hareket genişliği içinde istenilen noktalarda tutulamaz. Kas tonusunda hipotoni-hipertoni şeklinde dalgalanmalar ve kas spazmları mevcuttur. Genellikle baş, gövde ve üst ekstremitte tutulumu, alt ekstremitte fonksiyon bozukluğundan daha fazladır (25). Özellikle distalde istemsiz hareketler artmıştır. Hem agonist, hem antagonist kaslar aktiftir. İstemsiz hareket yoğunluğu duygulanımına ve amaca yönelik hareket yapmaya çalışıldığında artar (2).

Bu grup SP çoğunlukla yenidoğan döneminde gelişen kernikterusa bağlı olup artık hastalığın efektif tedavisi ile daha az oranda görülmektedir (18,25).

Korea:

Daha çok baş, boyun ve ekstremitelerde ani, düzensiz, sıçrar tarzda hareketlerle karakterizedir (2).

Koreoatetoz:

Atetoz ve koreiform hareketlerin kombinasyonudur. Genellikle büyük amplitüdü istemsiz hareketler var olup, atetoid hareketler dominanttır (2).

Distoni:

Gövde ve ekstremitelerde tonus değişiklikleri ile birlikte yavaş, ritmik hareketler vardır. Postür anormallikleri görülür (2).

Ataksi:

Değişken, koordine olmayan hareketlerle karakterizedir. Genellikle nistagmus, dismetri ve geniş tabanlı yürüme şekli görülür (2).

2.1.5.3. Hipotonik Tip

Azalmış kas tonusu ve esneklik mevcuttur. Bu çocukların çoğunda sonradan diskinetik ve özellikle ataksik tip SP gelişmesine rağmen bazı çocuklarda generalize hipotoni çocukluk çağında kalıcıdır (15).

2.1.5.4. Mikst Tip

Spastik ve ekstrapiramidal bulgular biraradadır (13).

2.1.6. Serebral Palsi İle İlişkili Tıbbi ve Fonksiyonel Problemler

Serebral palsili çocukların % 40-60'ında değişik derecelerde mental retardasyon vardır. Belirgin retardasyon quadriplejik, rijit ve hipotonik SP'lilerde mevcuttur (32). Hastaların yaklaşık 1/3'ünde konvulziyon öyküsü vardır. En yaygın spastik hemiplejide, en seyrek olarak atetoid ve ataksik formlarda görülür (15, 33). Strabismus % 20-60 oranında görülür. Quadriplejik ve diplojik insidans daha fazladır. Hemiplejik çocuklarda homonim hemianopsi, ataksik çocuklarda nistagmus siktir (32). Mesane ve rektum kontrolü özellikle ağır mental retardasyonu olan çocuklarda sık görülen problemlerdir (1).

Hipotoni, güçsüz emme, yutma mekanizmasının zayıf kontrolü, hiperaktif öğürme refleksi gibi motor sorunlar neticesinde beslenme bozukluğu ve sonuçta büyüme, gelişme geriliği görülür (34). İşitme problemleri SP'de nadir görülmesine karşın, etyolojide kernikterusun neden olduğu atetoid tip SP'lerde fazladır (15). Dikkat azlığı, emosyonel değişkenlik, depresyon, bağımlılık ve kendine güven azlığı sık eşlik eden davranışsal ve emosyonel problemlerdir (15,33).

2.1.7. Serebral Palside Tanı

Serebral palsy tanısında prenatal, natal ve postnatal anamnez en önemli faktörlerden biridir. Olguların % 20-30'unda hiçbir etyolojik kaynak veya olay bulunamayabilir (25).

Ailenin ilk şikayeti çocuğun motor gelişimindeki gecikme olabilir. Ayrıca ekstremitelerin asimetric kullanımı, anormal hareket şekllinden veya beslenme bozukluğundan şikayet edilebilir. Altı ay ile bir yaş arasındaki çocuklardaki ayrıntılı bir nörolojik muayene ile SP'nin erken bulguları ortaya konabilir. Bunlar tonus anomalileri, derin tendon reflekslerinin artmış olması, primitif reflekslerin kalıcı olması, postür anomalileri, gecikmiş motor gelişim ve anormal hareket şeklleri'dir. Dördüncü ayda yapılan değerlendirmede boyun ekstansör kasları, kollar, bacaklar veya gövdede aşırı kas tonusu saptanması SP'yi düşündürmelidir. Yaşamın ikinci altı ayında ellerde asimetric kullanım saptanması, HSP'nin erken bulgusu olabilir. Kolları aşırı yana açarak ayak parmakları ucunda yürüme ise spastik diplejik formu düşündürülebilir. Ekstrapiramidal SP'de istemsiz hareket şekli sıklıkla yaşamın ikinci yılında ortaya çıkabilir. Bu tipte belirgin hareket bozukluğu ortaya çıkmadan önceki erken bulgular; primitif reflekslerin kalıcı olması, tonus bozuklukları, beslenme ve emme güçlükleridir (26,35).

Doğumdan sonraki ilk yılda tonus ve refleks anomalilerinin ortaya çıkarılmasında çeşitli manevralar yardımcı olabilir. Çocuk yatar durumdan oturur pozisyona getirilirken, kalça ve dizlerin ekstansiyonu ile doğrudan ayağa kalkması alt ekstremite hipertonisini gösterir. Çocuk vertikal olarak havada tutulduğunda bacaklarda makaslama olması kalça addüktör kaslarındaki hipertoniye bağlıdır. Büyük eklemlerde eklem hareket açıklığının artmış olması ise hipotoninin göstergesidir. Asimetric tonik boyun ve çapraz ekstansör refleksler tanıda en yararlı primitif refleksler olarak bildirilmiştir (26,35).

2.1.8. Serebral Palside Ayırıcı Tanı

Serebral palsy tanısı için özel bir test yoktur. Tanı SP ile karışabilecek diğer tanıların ekarte edilmesi ile konur. Görüntüleme teknikleri, elektromyografi ve bazı biyokimyasal tetkiklerin yardımcı rolleri olabilir. Serebral palsy bu laboratuvar

yöntemlerin yanısıra hastalığın ilerleyici olmaması ile müsküler distrofi, spinal müsküler atrofi, kistik fibrozis ve kollajen doku hastalıkları gibi diğer hastalıklardan ayrılabilir(36).

Kuvvet kaybı ve derin tendon reflekslerinde azalma gibi klinik bulguların varlığında ayırıcı tanıda brakiyal pleksus yaralanması, travmatik sinir kesileri ve polio gibi hastalıklar dşnlmelidir. Ataksik tip SP'lerin ise; beyin tümörleri, metabolik hastalıklar, herediter dejeneratif hastalıklar ve ilerleyici olmayan doğumsal serebellar ataksiden ayırıcı tanısı yapılmalıdır (19).

2.1.9. Serebral Palside Prognoz

Bağımsız yürümeye erişebilecek ocuk bunu 2-7 yaşına kadar başarabilirken bu yaştan sonra nadiren yürüyebilirler. Spastik hastaların % 75'i, diplejik hastaların % 85'i ve quadrolejik hastaların % 75'i yürüyebilir. Ataksik ve hemiplejiklerin de çoğu üç yaşına kadar yürüyebilir fakat, hipotoniklerde yürüme nadirdir (1).

Yürüyebilen ocuk tipik olarak verimsiz bir yürümeye sahip olup, adım uzunluğu kısa, kalça ve diz eklemlerinde hareket açıklığı azalmış ve enerji sarfiyatı artmıştır. Yaşıtlarına göre yürüme yavaştır. Kontraktürler, kemik ve eklem deformiteleri ve sekonder ağrı hareketteki verimsizliği artırabilir (1).

2.1.10. Serebral Palside Tedavi

2.1.10.1. Rehabilitasyon

Serebral palsy rehabilitasyon programı multidisipliner bir ekip yaklaşımı gerektirir. Başarılı bir rehabilitasyon programı; fizik tedavi ve rehabilitasyon uzman hekim koordinatrlğndeki pediatrist, ortopedist, klinik psikolog, fizyoterapist, iç, uğraşı ve konuşma terapisti, rehabilitasyon hemşiresi, ocuk gelişim uzmanı, sosyal hizmet uzmanı ve ortez teknisyeninden oluşan ekibin ortaklaşa çalışması ve gruba hasta ailesininde katılımı ile mümkün olacaktır (1,25).

SP'li çocukların eğitiminde genel olarak şunlar amaçlanır:

- 1- Çocuğa anlaşılabilir konuşmayı öğretmek
- 2- Üst ekstremitelerini normale yakın kullanmasını öğretmek
- 3- Alt ekstremitelerini fonksiyonel bir şekilde kullanarak yürümeyi öğretmek ve geliştirmek
- 4- Çocuğa olanaklar içinde normal veya normale yakın bir görünüm kazandırmak (25).

Tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Erken tedavinin avantajları şu şekilde sıralanabilir:

- 1- Ailenin çocuğa en fazla vakit ayırdığı dönem ilk iki yıllık dönemdir. Bu süre içinde ailenin tedaviye maksimum katılımı sağlanmış olur.
- 2- İlk 18 ayda çocuğun hızlı öğrenme yeteneği vardır.
- 3- Anormal durumlar (yürüme, konuşma...) henüz yerleşmemiş, deformiteler oluşmamıştır.
- 4- Sonraki yıllarda başlayacak olan eğitim süreci etkilenmemiş olur (25).

Erken tedavide ulaşılmaya çalışılacak hedefler şunlardır:

- 1- Yerçekimine karşı normal postüral reaksiyonların ve postural tonusun geliştirilmesi
- 2- Anormal postüral reaksiyonların ve anormal postüral tonusun gelişiminin engellenmesi
- 3- Çocuğa beslenme, giyinme ve kendine bakım becerilerinde kullanacağı fonksiyonel durumların kazandırılması
- 4- Kontraktür ve deformite gelişiminin engellenmesi (25).

Rehabilitasyon programında dikkat edilmesi gereken iki önemli nokta vardır:

- 1- Dönme, oturma, emekleme, yürüme şeklinde normal gelişim eğrisi çizilmeli ve bunlar sırasıyla çocuğa öğretilmelidir. Ancak kronolojik yaşı, fiziksel yaşından fazla ve kontraktürleri olan çocuklarda bu sıra dikkate alınmayabilir.

2- Desenden teoriye göre eğitim yapılmalıdır. Önce baş sonra gövde kontrolü, daha sonra ekstremitelerin proksimalinden distaline doğru motor gelişim kazandırılmalıdır (25).

SP rehabilitasyonunda başlıca iki yaklaşım modeli kullanılır:

1- Geleneksel yaklaşım: Çocuğun varolan motor bozukluklarını ve deformitelerini, eklem hareket açıklığını arttırmaya yönelik pasif germe teknikleri, kas kuvvetini arttırmaya yönelik terapötik egzersizler, cihaz kullanımı ve ortopedik cerrahi girişimlerle düzeltmeyi amaçlar (12).

2- Nörofizyolojik veya sensori-motor yaklaşımlar: Vücudun yüzeysel duyu reseptörleri ve derin duyu reseptörlerinin uyarılmasıyla kas gruplarının aktivasyonunu ya da inhibe edilmesini amaçlar (12).

2.1.10.2. Cihaz Uygulaması

Cihaz kullanımı, SP tedavisinde tamamlayıcı bir uygulamadır. Cihaz uygulanması ile eklemleri desteklemek ve stabilizasyon sağlamak, deformiteleri önlemek ve düzeltmek, ortopedik müdahale ile elde edilen düzgün pozisyonların devamlılığını sağlamak amaçlanmıştır. Bu amaçla vücudun herhangi bir bölümüne dışardan uygulanan cihazlara ortez adı verilir. Splint ise vücudun hareketli parçalarının fiksasyonu amacıyla kullanılan rijit veya fleksibl cihazdır. Genel olarak el için kullanılan cihazlara “splint”, gövde ve alt ekstremitte için kullanılan cihazlara ise “ortez” denilir (37).

Gece splintleri:

Uykuda kas tonusu azalır, böylece agonist ve antagonist kaslar normal kas tonusu altında ortezlenebilir. Gece splintleri, özellikle zayıf antagonist kaslardaki aşırı gerilimin ortadan kaldırılmasında faydalıdır (25).

Alt ekstremitte ortezleri:

a- Ayak - ayak bileği ortezleri: Bu ortezler ayak bileği plantar fleksiyonunu engellerken, dorsal fleksiyon serbestisi sağlar. Böylece çocuğun ayağa kalkmasını, ambulasyonunu gerçekleştirerek, aynı zamanda aktif ayak bileği dorsifleksiyonuna fırsat verir. Endikasyonları:

- Gastroknemius-soleus hipertrofinin neden olduğu fonksiyonel ekinus deformitesi
- Durma döneminde fonksiyonel ekinus pozisyonundan kaynaklanan genu rekurvatum
- Gastroknemius-soleus grubu kaslarda tonus artımı ile birlikte olan pes valgus.

b- Ayak - ayak bileği - diz ortezleri: Bu ortezlerin kullanımı sınırlıdır. Rehabilitasyon programının amacı; hastayı ayak-ayak bileği-diz ortezinden kısa bacak ortezine geçirebilmektir. Aktif olarak dizini kilitleyemeyen çocuklarda kullanılmaktadır. Ayrıca dizinde fleksiyonu olan spastisiteli çocuklarda seri alçılama yapmak için ve bu çocuklara uygulanan semitendenzus, semimembranosus, grasilis ve biceps femoris kas tendonlarına gevşetmenin uygulandığı “hamstring gevşetme operasyonu” sonrasında tam ekstansiyon sağlamak için kullanılır (25).

Üst ekstremitte ortezleri:

İlerleyici kontraktürlerin engellenmesi amacıyla el bileğini fonksiyonel pozisyonda tutan statik ortezler kullanılabilir. Dirsek ekstensiyonunu gerçekleştirmediği için ellerinin üzerinde duramayan çocuklarda da geçici olarak dirsek ekstansör splintleri kullanılabilir (25).

2.1.10.3. İlaç Tedavisi

Serebral palsi tedavisinde ilaç daha çok yardımcı rol oynar.

İlaç kullanma amaçları:

- 1- Epilepsi kontrolü
- 2- Spastisite kontrolü
- 3- Korku ve anksiyeteyi azaltmak
- 4- Aile içindeki uyuma yardım etmek

Serebral palsili olguların % 60'ında epilepsi veya epilepsiye eğilim vardır. Tedavinin tümündeki başarı, nöbetlerin kontrol altına alınmasıyla artar. Bu amaçla kullanılan en önemli antiepileptikler: fenobarbital, difenilhidantoin, primidon grubu ilaçlardır.

Spastisite de eklem hareketlerini engellediği için tedaviyi zorlaştırır. Bu nedenle tedavi edilmelidir. Spastisite tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar; baklofen, dantrolen ve diazepamdır (1,25).

2.2. Pıhtılaşma Fizyolojisi

2.2.1. Trombofili Nedenleri

Doğal pıhtılaşma inhibitörlerinde ve fibrinolitik sistemde rol oynayan proteinlerin eksikliğinde veya işlevsel bozukluğunda, tromboz oluşumunun kolaylaştığı bilinmektedir (38,39). Tromboz oluşumunu kolaylaştıran klinik durumlar ikiye ayrılır. Birincisi, genç yaşta ortaya çıkan ve herediter geçiş gösteren primer (kalıtsal) trombofili durumları, ikincisi ise her yaş grubunda ortaya çıkabilen bazı risk faktörlerinin tromboz oluşumunu kolaylaştırdığı sekonder (edinsel) trombofili durumlarıdır. Tablo 1 ve 2’de sırasıyla toplumda belli bir sıklığa ulaşabilen primer trombofili nedenleri ve nadir rastlanan primer trombofili nedenleri (40-46), Tablo 3’te ise sekonder trombofili nedenleri gösterilmiştir (40,45,47,48).

Patoloji, antitrombotik plazma proteinleri ve fibrinolitik moleküllerle ilgili ise primer trombofilik durum; trombozun nedeni iyi açıklanamıyorsa, kompleks hemastatik anormallikleri içeriyor ve multifaktöriyel ise sekonder trombofilik durum söz konusudur.

Kalıtsal trombofili;

1- 40-45 yaşından önce ve nedeni açıklanamayan tromboembolizm atakları olanlarda

2- Alışılmadık bölgelerde (serebral, üst ekstremite, batin içi damar) tromboz gelişenlerde

3- Tekrarlayıcı, gezici veya yoğun tromboz öyküsü saptananlarda

4- “Warfarine” bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda

5- Neonatal tromboz öyküsü olanlarda düşünölmelidir (40,42,43).

Tablo 1: Toplumda belli bir sıklığa ulaşabilen primer trombofili nedenleri

Bozukluk	Toplundaki sıklığı (%)	Trombozlu hastalarda sıklığı (%)
Antitrombin eksikliği	0.02	1
Protein C eksikliği	0.2	3
Protein S eksikliği	0.1	1-2
APC direnci/FV Leiden mut.	3-6	20
Hiperhomosisteinemi	5-10	10-25
Protrombin 20210 alleli	1-2	6
F VIII yüksekliği	11	25

Tablo 2: Nadir rastlanan primer trombofili nedenleri

Disfibrinojenemi
Hipo-displazminojenemi
Heparin kofaktör II eksikliği
Histidinden yüksek glikoprotein eksikliği veya yüksekliği
F VII eksikliği
Doku plazminojen aktivatör eksikliği
Trombomodulin gen mutasyonları
Plazminojen aktivatör inhibitör düzeyi yüksekliği

Tablo 3: Sekonder trombofili nedenleri

Arteriyel tromboz nedenleri	Venöz tromboz nedenleri
İleri yaş	İleri yaş
Ateroskleroz	Genel cerrahi girişim
Sigara kullanımı	Ortopedik cerrahi girişim
Hipertansiyon	Travma
Diabetes Mellitus	İmmobilizasyon
Antifosfolipid sendromu	Antifosfolipid sendromu
LDL kolesterol yüksekliği	Konjestif kalp yetmezliği
Hipertrigliseridemi	Nefrotik sendrom
Sol kalp yetmezliği	Obesite
Atrial fibrilasyon	Malignite
Oral kontraseptif kullanımı	Varisler
Östrojen kullanımı	Gebelik
Lipoprotein (a) yüksekliği	Postpartum dönem
Polisitemi	Oral kontraseptif kullanımı
Hiperviskosite sendromları	Östrojen kullanımı
Lökostaz sendromları	Behçet hastalığı
Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu	
Trombotik trombositopenik purpura	
Hemolitik üremik sendrom	
Vaskülitik sendromlar	

Venöz trombus, kan akımının yavaşladığı veya türbülant olduğu büyük venlerde ve sinüslerde, çoğunluğu fibrin ve eritrositlerden, daha az oranda lökosit ve trombositlerden oluşan kırmızı trombuslar şeklinde meydana gelmektedir. Arteriyel sistemde oluşan ve beyaz trombus adı verilen pıhtılar, asıl olarak fibrin lifleri ve trombosit içerir. Trombusun oluşumu, gelişimi ve dağılması trombojenik uyarılarla, koruyucu mekanizmalar arasındaki dengelere bağlıdır. Venöz tromboemboli oluşumunda, staz ve hiperkoagulabilite birlikteliğinin daha etkili olduğu, fakat staz ve endotel zedelenmesi birlikteliğinin daha az etkili olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (2,47,49). Venöz trombozda bölgesel olarak damar içi uyarılarla pıhtılaşma başlamakta, var olan staz aktifleşmiş pıhtılaşma proteinlerinin o bölgeden

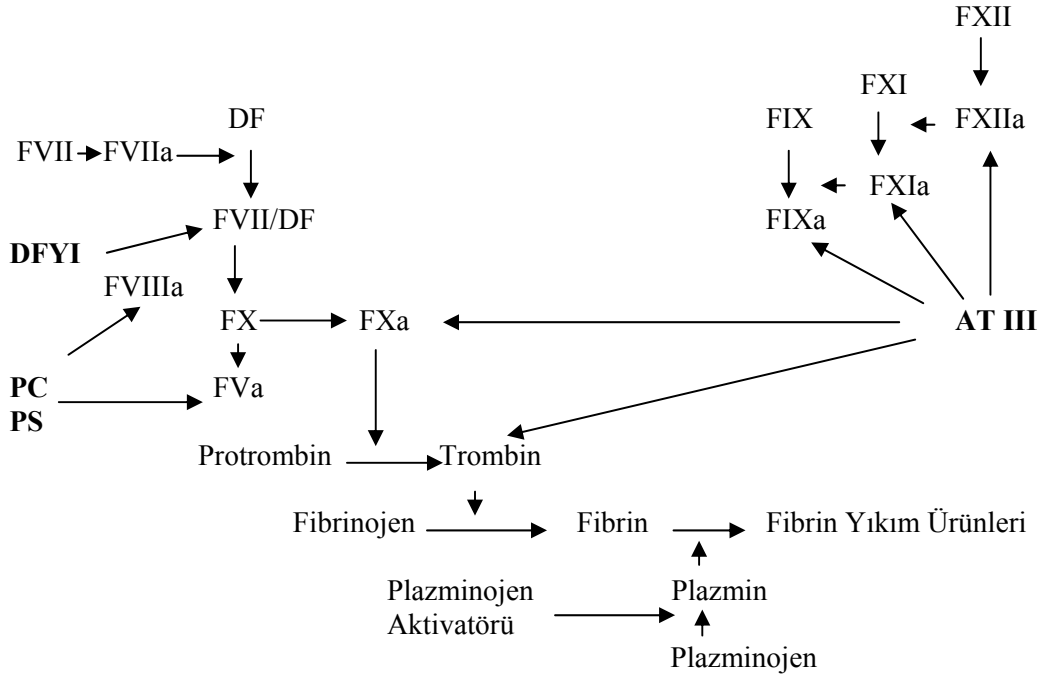
temizlenmesini engellemekte ve akımın türbülans olmasını sağlamaktadır. Doku zedelenmesi ile birlikte, interlökin 1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF) ve endotoksinler, endotelden kaynaklanan plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) ve endotelial doku faktörü sentezini ve salınımını artırır. Sonuçta tromboz oluşumu kolaylaşır (2).

İnsan vücudu bir taraftan kanamayı önlemek için hemostaz mekanizmalarının oluştururken, diğer taraftan da dolaşım devamlılığı ve kan akışkanlığını koruyabilmek amacıyla çok sayıda fizyolojik, antitrombotik mekanizmaları harekete geçirir. Tromboz oluşumunun önlenmesinde etkili olan antitrombotik mekanizmaların düzenlenmesi doğal inhibitörler'' adı verilen proteinler ile sağlanır (50).

Bilinen doğal inhibitörler etki mekanizmalarına göre 3 gruba ayrılır (51,52):

- 1) Antitrombin sistemi
- 2) Doku faktörü yolu inhibitörü
- 3) Trombomodulin-protein C-protein S sistemi

Koagülasyon sisteminin bütün önemli basamaklarını kontrol altında tutacak şekilde etki göstererek dolaşımında fibrin oluşumunu ve depolanmasının sınırlandırmaya ve durdurmaya çalışan antitrombotik mekanizmalar Şekil 1'de özetlenmiştir (53).



Şekil 1: Antitrombotik mekanizmalar

AT III: Antitrombin III, DF: Doku faktörü, DFYI: Doku faktörü yolu inhibitörü, PC: Protein C, PS: Protein S

2.2.2. Antitrombin Sistemi

Kanda dolaşan, etki açısından heparine bağlı ve heparinden bağımsız birçok antitrombin (AT) vardır. Bunlar arasında klinik olarak önemli olanların AT III ve heparin kofaktör II olduğu bilinmektedir.

Antitrombin III bir plazma glikoproteini olup hem karaciğer hem de vasküler endotel hücreleri tarafından sentez edilir. Serin proteaz inhibitörlerinin bir üyesidir. İnsan AT III'ü, 58000 dalton ağırlığında ve plazma konsantrasyonu yaklaşık 140 µg/ml düzeyinde bulunur. Elektroforetik olarak alfa 2 globulin (α₂-globulin) gibi hareket eder. Antitrombin III, primer olarak trombini, ayrıca diğer aktif serin proteazları da (FIXa, FXa, FXIa, FXIIa, kallikrein) inhibe eder. Dolayısıyla fibrin oluşumunun en güçlü inhibitörüdür. Heparin varlığında bu inhibisyon yaklaşık 1000 kat artar (50, 51, 54). Antitrombin III geni 1. kromozom üzerindedir (1q23-1q24) (40-42).

Antitrombin III eksikliği: Kalıtsal ve edinsel olarak görülebilmektedir. Kalıtsal olarak otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Heterozigot ve homozigot

şekli tanımlanmıştır. Homozigot şekli hayatla bağdaşmaz. Antitrombin III eksikliğinde venöz tromboemboli riski artar (51, 52, 54-56). Yıllık prevalansı yaklaşık 1/2000-5000'dir. İlk kez Egeberk 1965 yılında ailesel tromboz hikayesi olan Norveç'li bir ailede, AT III aktivitesini normalin % 40-50'si olarak bulmuştur (57).

Genel popülasyonda AT III eksiklik prevalansı yaklaşık 1/250-5000 olarak bildirilmiştir (58-60). Antitrombin III eksikliği saptanan bireylerin yaklaşık % 65'i, en az bir kez venöz trombotik bir atak geçirirler. Atak, genellikle 10 yaşından sonra olmakla birlikte, risk yaşı, yaşlanmayla artar (58). İlk tromboz atağında vakaların % 58'inde gebelik, travma, cerrahi müdahale, oral kontraseptif kullanımı gibi bilinen risk faktörlerinden biri saptanırken, % 42 vakada kolaylaştırıcı bir risk faktörü tespit edilemez. Tekrarlayıcı tromboz ataklarına % 60'ında rastlanırken, pulmoner emboli yaklaşık % 40'ında görülür (57). Kalıtsal AT III eksikliği iki ana gruba ayrılmaktadır;

Tip I eksiklik: AT III molekülü biyolojik olarak az miktarda sentezlenir. Miktar azlığına bağlı olarak fonksiyonel aktivitesi de düşüktür.

Tip II eksiklik: Genin bazı özel bölgelerindeki defekt sonucu varyant AT III molekülü oluşur. Antitrombin III miktar olarak normaldir, ancak fonksiyonu bozuktur (57). Bunun da 3 tipi vardır:

Tip II Reaktif Site: Antitrombin III'ün 'reaktif site' defekti.

Tip II Heparin Binding Site: 'Heparin binding site' defekti.

Tip II Pleiotropic Effect: 'Pleiotropic effect'. Multipl fonksiyonel defekt.

Akut tromboz, karaciğer parankim hastalığı, nefrotik sendrom ve östrojen tedavisi gibi durumlarda edinsel olarak AT III eksikliği görülebilmektedir (57).

Heparin kofaktör II (HC-II): Molekül ağırlığı 64.000 dalton olan bir glikoproteindir. Trombin ve kimotripsini inhibe eden HC-II'nin, AT III'ün aksine, FXa, FXIa, FIXa ve plazmin üzerine önemli etkisi yoktur. Heparin kofaktör II'nin inhibitör etkisi heparin, dermatan, dekstran sülfat ve diğer sülfatlı polisakkaritler varlığında artar. Nadir rastlanan kalıtsal HC-II eksikliğinin geçiş şekli otozomal dominanttır. HC-II eksikliğinin trombozla ilişkisi kesin değildir. Klinik tablo atreryel ya da venöz trombozdan, semptomsuz HC-II eksikliğine kadar uzanan geniş bir

spektruma dağılmıştır (48,61).

Doku faktörü yolu inhibitörü (DFYİ): Son yıllarda, daha önceleri lipoproteinle ilişkili pıhtılaşma faktörü (lipoprotein- associated coagulation inhibitör) olarak bilinen, DFYI (tissue factor pathway inhibitör: TFPI) adında yeni bir inhibitör protein olduğu saptanmıştır (48). Plazma lipoprotein fraksiyonunda yer alan DFYİ, endotel yüzeyine bağlanır. Heparin, endotelden DFYİ salınımına neden olur. Doku faktörü yolu inhibitörü, asıl görevi olan DF/FVIIa kompleksini inaktive edebilmek için önce FXa'ya bağlanmalıdır. Doku faktörü yolu inhibitörünün FXa'ya bağlanması sırasında FXa da inaktive olur. Antitrombin III, PC ve PS eksikliğinde tromboz geliştiği kesin olarak bilinmektedir, ancak şimdiye dek DFYİ eksikliği ve trombozu olan hasta tanımlanmamıştır. Bu nedenle klinik önemi bilinmemektedir (61,62).

2.2.3. Trombomodülin - Protein C - Protein S Sistemi

Hemostazın kontrolünde heparin-AT III sisteminden sonra, ikinci zimojen protein sistemi, PC antikoagülasyon yoludur. Protein C ve etkilerinin varlığı 1960'lı yılların başında bilinirken, elde edilmesi ancak 1976 yılında Stenflo tarafından gerçekleştirilmiştir (57). 1961'de Seegers ve Ulutin (63) "Autoprothrombin Ila" adıyla ilk kez insandan elde etmişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalar sonucunda maddenin PC olduğu anlaşılmıştır. Protein C eksikliğine bağlı olarak saptanan, kalıtsal tromboz olayı ise ilk kez Griffin tarafından bildirilmiştir (64).

PROTEİN C:

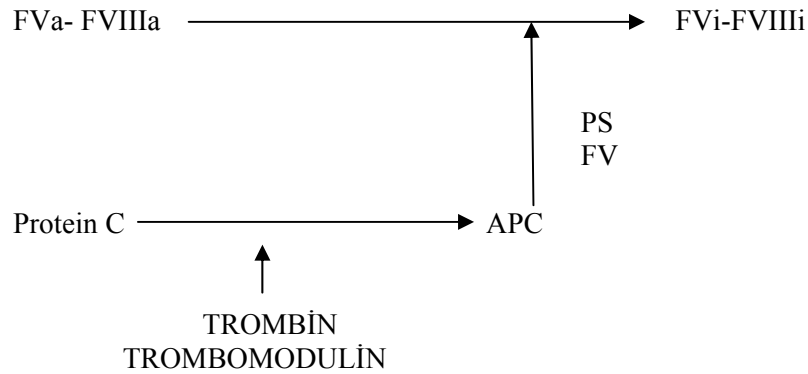
İnsan PC molekülünün yapısını kodlayan gen, 2. kromozom üzerinde (2q13-2q14) ve yaklaşık 11 kilobaz içermektedir. Dokuz ekzonu, 461 aminoasitli bir öncü proteini kodlar. Geriye kalan 91 ekzon, K vitaminine bağlı proteinleri kodlayan genlerin yapısı ile benzerdir. Protein C'nin yapısı, diğer K vitaminine bağlı proteinlerin yapısı ile benzerlik gösterir. Hafif zincir üzerinde Ca^{++} iyonu bağlayan G1a kısmı, epidermal büyüme faktörü kısmı (iki kısım) ve ağır zincir üzerinde serin protez kısmı olarak tanımlanan üç bölümü vardır. Olgun PC molekülünün yaklaşık %25'i karbonhidrattır. Glikozillenmemiş (N-oligosakkaritlenmemiş) moleküller isimlendirilmiş olup birincisine β protein C, ikincisine γ protein C denilmiştir (63). Protein C nin özellikleri Tablo 4 te verilmiştir.

Tablo-4: Protein C'nin özellikleri

Yapısı	-Sülfidril bağlarla birbirine bağlanan glikoprotein yapısında iki zincirden yapılmıştır. -Moleküler ağırlığı 57000 Da'dur. -Vitamin K'ya bağlı sentezlenir ve 10 adet γ -karboksiglutamik asid kökü içerir.
Aktivasyon	-Ağır zincirin N-terminal ucundan parçalanarak aktifleşir. - İnvitro trombin ile aktivasyon yavaştır. -Trombin-trombomodulin kompleksi ile aktivasyon hızlı olup kalsiyum iyonuna gereksinim vardır.
İşlev	-Proteolitik olarak FVa ve FVIIIa'yı parçalar. -Plazminojen aktivatör inaktivatörü nötralize ederek trombolizi kolaylaştırır.
Normal konsantrasyon	-4.8±1.0 $\mu\text{g/ml}$ veya %100±30 aktivitededir.

Protein C plazmada 4 mg/L konsantrasyonda bulunur ve yarılanma ömrü yaklaşık 10 saattir. Plazma düzeyi cinsine göre değişmekte, ancak yaşla az da olsa önemli ölçüde artmaktadır (dekat başına % 4) (57, 63). PC nin en önemli aktivatörü trombin olup, *invitro* ortamda PC-trombin ilişkisi oldukça sınırlı ve yavaş olmaktadır. Esmon ve Owen, bu tepkimenin hızlandırılması için, son derece önemli olan bir endotel faktöre gereksinim olduğunu gösterdiler (65). Trombomodulinin adı verilen bu endotel faktörün etkisi ile tepkime hızı, yani PC'nin uyarılması 20.000 kat artmaktadır.

Trombomodulinin varlığı endotelial hücre kültürlerinde de gösterilmiş ve kısa zaman sonra da, tavşan akciğer dokusundan elde edilmiştir (65-67). Trombin, trombomoduline bağlandığında prokoagulan özelliğini yitirir ve PC'nin potent bir aktivatörü olur (Şekil 2). Aktive protein C antikoagulan etkisini, pıhtılaşma sisteminde önemli kofaktör görevleri olan, FVa ve FVIIIa'yı proteolitik olarak parçalayarak yapmaktadır.



Şekil 2: Protein C'nin aktivasyonu

APC: Aktive protein C, FV: Faktör V, FVIII: Faktör VIII, PS: Protein S

Aktive Protein C'nin FV ve FVIII'e spesifik bu etkisi için PS ile kompleks oluşturması ve uygun bir fosfolipid yüzey olması gereklidir. FV ve FVIII birbirinin benzeri ve yüksek moleköl ağırlıklı glikoproteinlerdir. Faktör V ve FVIII'in uyarılması trombin ile olmakta, APC esas olarak FVa ve FVIIIa'yı parçalamakta, fakat inaktif FV ve FVIII'e etki etmemektedir. Faktör Xa ve protrombin de FVa ve FVIII'e bağlanmakta, hatta FXa ile APC FVa-FVIII'ya bağlanmak için bir yarış içinde olmaktadırlar. Faktör Xa, FVa-FVIIIa'yı APC'nin yıkıcı etkisinden korumaktadır (68,69)

Aktive Protein C aynı zamanda fibrinolitik sistem ile de ilişkili olup, fibrinolizisi uyarmaktadır. Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) ile kompleks oluşturup, PAI'n fibrinolizisi düzenleyici etkisini ortadan kaldırarak plazmini serbest bırakmaktadır (63,70).

Protein C karaciğer ve endotelde yapılmaktadır. Yapımın düzenlenmesinde etkili faktörler henüz bilinmemektedir. Aktive protein C'nin inhibisyonu en az iki sistemle olmaktadır. Birincisi PC inhibitör olarak bilinmekte ve yapısı kallikrein bağlayan proteine oldukça benzemektedir. Molekül ağırlığı 57000 Dalton olup, plazmada yaklaşık % 5 mg/L düzeyinde bulunmaktadır. Heparin, APC ile PC inhibitör arasındaki etkileşme hızını 30 kat arttırmaktadır. Protein C inhibitör aynı zamanda trombin, FXa, tPA, kallikrein, tripsin ve kimotripsin gibi enzimatik etkileri olan proteinlerin etkilerini de inhibe eder ve bu inhibisyonun hızı heparin ile artar. Aktive protein C'nin ikinci ana inhibitörü de α 1-antitripsin, esas olarak heparinin yokluğunda etki etmektedir. Bunun dışında APC ayrıca, α 2-makroglobulin, α 2-antiplazmin, elastaz ve katepsin G tarafından da inhibe olmaktadır, fakat bu proteinlerin etkilerinin ve işlevlerinin önemi tam anlaşılamamıştır (63).

Protein C eksikliği:

İlk kez 1981 yılında Griffin ve arkadaşları PC'nin antijenik yapısı normalin % 50'sinin altında bulunan ve tekrarlayıcı tromboz hikayesi olan bir hastada tarif etmişlerdir (58). Ardından birçok araştırmacı, heterozigot PC eksikliğini bildirmiştir (71,72). Protein C eksikliğinin heterozigot şekli otozomal dominant, homozigot şekli ise otozomal resesif geçişlidir. Protein C eksikliği olan aile bireylerinin yaklaşık % 75'i bir veya daha fazla sayıda trombotik atak geçirirler. İlk atak yaklaşık % 70

oranında spontan olup, ancak % 30'unda uyarıcı bir faktör gösterilebilmiştir. İlk 20 yaş içinde tromboz rastlanma oranı az iken, 50 yaşına doğru tromboz olasılığı artmaktadır. En sık görülme yeri ise alt ekstremitte derin venleri, iliofemoral ve mezenterik venlerdir. Bu hastaların yaklaşık % 40'ı, akciğer embolisi adaydır. Venöz sistem dışında, arteriyel sistemde de tromboz görülmektedir (57). Bazı araştırmacılar tarafından iskemik inmede de, heterozigot PC eksikliği olduğu gösterilmiştir (73, 74).

Fonksiyonel testlerde PC aktivitesi normalde % 70-140 arasındadır. Heterozigot eksiklikte bu aktivite % 50'den, homozigotlarda ise % 5'ten azdır. Heterozigot PC eksikliği klinik bulgu vermezken, homozigot şekli purpura fulminans denen ağır bir klinik tablo oluşturur.

Protein C eksikliği Tip I (klasik) ve Tip II olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (Tablo 5) (42, 43, 45):

Tip I PC eksikliği (klasik tip): Protein C plazma düzeyi normalin % 50'sinin altına düşmüş olup, fonksiyonel testlerde bozukluk vardır. Genetik bozukluk olarak PC geninde çok sayıda farklı mutasyonlar saptanmıştır. Ayrıca bu genetik bozukluklara ek olarak promotör mutasyon, çerçeve kayması delesyonu ve insersiyonu görülebilmektedir.

Tip II PC eksikliği: Protein C düzeyi normaldir, ancak fonksiyonu bozuktur. Yaklaşık 22 adet nokta mutasyonuna bağlı tip II PC eksikliği bildirilmiştir (57).

Venöz tromboembolisi olan hastaların % 2-5'inde PC eksikliği saptanmıştır. Bu prevalans genç ve tekrarlayan vakalarda % 10-15'e kadar çıkmaktadır (57). Genel toplumda sıklığı 200-300'de bir olarak bildirilmiştir.

Edinsel protein C eksikliği nedenleri Tablo 5'te özetlenmiştir (40,42,75,76).

2.2.4. Protein S

İlk kez 1977'de bulunan PS, molekül ağırlığı 70.000 dalton olan sentezi K vitaminine bağımlı bir plazma glikoproteinidir. Karaciğerde, endotel hücrelerinde, megakaryositlerde ve testis leydig hücrelerinde sentezlenir. Plazma konsantrasyonu 25 µg/ml'dir. Serbest PS, APC'nin FVa ve FVIIIa'nın inaktivasyonunda kofaktördür.

PS, normalde plazmada ve trombositlerin α -granüllerinde bulunur. Plazma PS miktarının yaklaşık % 40-50'si C4b-bağlayıcı protein (C4b-BP)'e bağlı, % 50-60'ı serbesttir. Aktif olan kısmı, serbest PS'dir, bu kısım C4b-BP'ye bağlı kısım ile denge halindedir. Protein S'in kendisi de tenaz ve trombinaz komplekslerini inhibe edebilir, bu reaksiyon APC'den bağımsızdır. Protein S aktivitesinin % 30'dan az olması konjenital eksiklik lehine değerlendirilmektedir. Geni 3. kromozomdadır. (3p11.1-3p11.2). (57,77).

Protein S eksikliği:

İlk kez 1984 yılında Comp ve Schwartz tarafından birbirinden farklı zamanlarda tarif edilmiştir (78,79). Homozigot ve heterozigot şekli tanımlanmıştır. Homozigot şekli otozomal resesif geçişli, heterozigot şekli otozomal dominant geçişlidir. Homozigot PS eksikliğinde, PC eksikliğinde olduğu gibi yenidoğan purpura fulminansı gelişebilir. Semptomlar genellikle 30 yaşından önce başlar ve hastanın soy geçmişinde genellikle trombotik bir hastalık öyküsü vardır. Semptomsuz PS eksikliği de olabilir. Protein S eksikliğine bağlı tromboz bildirilen hastaların büyük bir bölümünün PS düzeyleri normalin % 15 ile % 37'si arasında değişir ve bunlar heterozigottur (78-80). Aynen PC eksikliğinde olduğu gibi PS eksikliğinde de benzer edinsel tablolar söz konusu olmaktadır (80). Üç tip PS eksikliği tanımlanmıştır (Tablo 5) (42-46).

Tip I : Total ve serbest PS miktarları azalmış olup fonksiyonu bozuktur.

Tip II : Total ve serbest PS miktarları normal olup fonksiyonu bozuktur.

Tip III : Total PS miktarı normal, serbest azalmıştır ve fonksiyonu bozuktur.

Edinsel protein S eksikliği nedenleri Tablo 5'te özetlenmiştir (80).

Tablo 5: Protein C ve protein S eksikliği tiplerin , şekilleri ve klinik belirtileri

Tip	Geçiş Şekli		Nedenler	Klinik Belirtiler
Protein C Eksikliği	Kalitsal	Heterezigot		Venöz tromboembolik hast. Warfarine bağlı deri nekrozu Neonatal purpura fulminans Venöz tromboembolik hast.
		Homozigot		
	Edinsel		Kc hastalığı, üremi, DİC, şok akciğeri, solid tümörler	
Protein S Eksikliği	Kalitsal	Heterezigot		Venöz veya arteriyel hastalık Venöz tromboembolik hastalık
		Homozigot		
	Edinsel		Kc hastalığı, DİC, nefrotik sendrom, gebelik, akut trombotik olay sonrası, SLE	Venöz tromboembolik hastalık

Kc: Karaciğer DİC: yaygın damar içi pıhtılaşma

2.2.5. Faktör V Leiden ve Aktive Protein C Direnci (APC)

İnme için risk faktörü olarak bilinen koagülasyon sistemi ile ilgili en yaygın defektleri FV1691A ve PT20210A'dır (81). Türk popülasyonunda Faktör V Leiden (FV 1691 G-A) mutasyonu en sık mutasyonlardan biri olarak bildirilmiştir. Bu mutasyonun sıklığı %10.4'tür (9). Dahlback ve arkadaşlarının 1993 yılında tanımladıkları APC'ye direnç, venöz trombozun oluşumunda en sık rol oynayan kalıtsal risk faktörüdür (82). Faktör V geninin 1691'inci nükleotidinde arginin yerine glutamin gelmesi ile bir "missense" mutasyon oluşmaktadır ve oluşan ürüne FVL denilmektedir. Aktive protein C direnci başlangıçta, APTT testinde hasta plazmalarına APC konmasına rağmen antikoagulan yanıtın kötü olduğunun saptanması ile gösterilmiştir. Protein C hemostazın düzenlenmesinde anahtar unsur olup plazmada inaktif prekürsör olarak dolaşır. Trombinin vasküler endotel hücreler üzerindeki trombomoduline bağlanması ile süratle APC'ye dönüşür. Aktive protein C oluşur oluşmaz koagülasyon kaskadında FVa ve FVIIIa'yı yıkım ile inaktive eder.

Böylece FX'un, FXa'ya ve protrombinin trombine dönüşümü engellenmiş olur. Aktive protein C'e azalmış cevap, FVL mutasyonundan bağımsız olarak da nonfatal inme ve geçici iskemik atak için artmış risk ile ilişkilidir (83). Faktör V Leiden mutasyonu otozomal dominanttır. Venöz tromboz riski heterozigotlarda normal popülasyondakinin 5-10, homozigotlarda ise 50-100 katına ulaşmaktadır (81).

İnfant ve çocuklarda serebral infarktlar tipik olarak orta serebral arter dağılımındaki sol hemisferi tutmaktadır. Çocuklarda bu infarktlar primer olarak tromboembolizme bağlanabilir ve kardiyojenik veya paradoksal embolik etyoloji ile uyumludur. Faktör V Leiden mutasyonu kalp içinde duktus arteriosus, derin venler veya plasentada beyine embolize olabilecek trombüs formasyonuna yol açabilir. Serebral venöz tromboz ile bu mutasyon arasında bir ilişki olduğu da tespit edilmiştir. Faktör V Leiden mutasyonu taşıyıcılarında serebral venöz tromboz muhtemel venöz staz ve artmış pıhtılaşma eğilimi kombinasyonuna atfedilir. (84). Bu mutasyonun pediatrik yaş grubunda serebral infarkt oluşmasında önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (9). Faktör V Leiden mutasyonu inmeli hastalarda en sık tespit edilen kalıtsal koagülasyon defektidir (85-87). Faktör V Leiden, pediatrik inme riskinde hemen hemen 5 kat artışla ilişkili bulunmuştur (88).

Serebral infarktlar, FVL mutasyonu taşıyan çocuklarla ilişkili en sık görülen serebrovasküler bozukluktur (84). Çocuklarda intraserebral hemoraji sıklığı 100.000 olguda 1.2-1.5 olarak tahmin edilmekte olup, travma, prematürite, vasküler malformasyonlar, koagülasyon bozuklukları, nadiren anevrizma ve tümörle ilişkilidir. Bir olgu-kontrol çalışmasında çocuklarda FVL mutasyonu ve intraventriküler hemoraji arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur (84). Mutasyonun intraserebral hemorajiye nasıl yol açtığı açık değildir ama kapiller rüptür ve hemorajiye yol açan venöz konjesyon ve germinal matriks bölgesi içinde trombozu uyurabildiği düşünülmektedir. Faktör V Leiden mutasyonu ile ilişkili olduğu düşünülen bir diğer serebrovasküler bozukluk ise SP'dir. Serebral palsy ve FVL mutasyonu arasındaki bağlantı altı çalışmada tarif edilmiştir (89-94). Olguların çoğunluğu fetal veya neonatal inmenin neden olduğu SP olarak sınıflandırılabilir. Faktör V Leiden mutasyonunun, SP ile ilişkisinin fetal veya neonatal serebral vasküler olayların gelişimi yoluyla olduğu düşünülmektedir. Bu serebral vasküler olayların, plasentanın fetal yüzündeki embolizasyonla olması önemli bir ihtimaldir.

İnmeli FVL taşıyıcısı çocukların, hayatın ilk yılı boyunca ve en çok da perinatal dönemde, vasküler olaylar geçirdikleri tespit edilmiştir. Perinatal inmeli çocuklar tipik olarak nöbetle gelir ama; hemipleji yenidoğan veya çok küçük infantlarda normal olarak belirgin değildir.

Faktör V Leiden taşıyıcı çocukların bir kısmında bu mutasyonla birlikte başka endojen protrombotik risk faktörlerinin olduğu görülmüştür. Bunlar protein C, protein S, antitrombin, protrombin mutasyonu, antifosfolipid antikorlar, FVL mutasyonu ile kombine olan endojen risk faktörleri olup; protein S eksikliği ve lipoprotein a bunları takip eder. Koeleman ve arkadaşlarının bir çalışmasında PC eksikliği olan bireylerin % 19'unun FVL mutasyonu taşıyıcısı da oldukları ortaya konmuştur (95). Faktör V Leiden mutasyonu ve anti fosfolipid antikorlu bireylerde artmış tromboz riski eğilimi gösterilmiştir (96). Paidas ve arkadaşları FVL mutasyonunun fatal ölüm, tekrarlayan düşükler, preeklamsi ve intrauterin büyüme geriliği ile ilişkili olduğunu bulmuştur (97).

2.2.6. Protrombin Geni 20210 G-A Değişimi

Artmış plazma protrombin düzeyi ile karakterize olan ve 1996 yılında tanımlanan bu mutasyonda nükleotid 20210'da glutamin arjinine değişmiştir. Bu mutasyonun pediatrik yaş grubunda serebral infarkt oluşmasında önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (9). Bu mutasyonun heterozigot formları normal kontrollerde % 2.3 oranında, venöz trombozlu hastalarda ise % 6.2 oranında görülmektedir. Bu bulgu, bu tip hastaların venöz tromboz açısından 2.8 kat fazla risk taşıdıklarını göstermektedir. Akar ve arkadaşları ülkemizde bu mutasyonun sağlıklı insanlarda % 2.7, derin ven trombozu olan olgularda ise % 6.25 oranında olduğunu göstermişlerdir (98). İzole protrombin yüksekliği de tromboz riskini artırmaktadır. Protrombin düzeyi % 11.5'tan büyük olduğunda tromboz riski 2.1 kat artmaktadır. Bu güne kadar yapılan araştırmalar PT20210 G-A değişiminin klinik olarak derin ven trombozu, serebral ven trombozu, oral kontraseptiflere bağlı trombüslerde özellikle 40 yaş altı miyokard infarktüslerinde olmak üzere 50 yaş altı grupta mutlaka araştırılması gerekliliğini ortaya koymuştur. Bir çalışmada PT20210 G-A gen mutasyonu heterozigot taşıyıcılığı serebral ven trombozlu hastaların % 20'sinde bildirilmiştir (99).

2.2.7. Hiperhomosisteinemi ve MTHFR Gen Mutasyonu

Hiperhomosisteinemi; serebrovasküler, periferik vasküler, koroner kalp hastalığı ve tromboz için bilinen bir risk faktörüdür. Yüksek homosistein düzeylerinin direkt olarak endotele toksik olduğu, tromboembolizmi uyardığı ve erişkinlerde inme ve serebrovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (100). Homosistein, sisteine de dönüşebilen ve metioninden sentezlenen bir aminoasiddir. Bu metabolik yolların normal işleyebilmesi için vitamin B₁₂, B₆, folik asite ihtiyaç vardır. Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), metilen tetrahidrofolat dehidrogenaz (MTHFD), metionin sentaz (MS), metionin sentaz redüktaz (MTRR) homosistein metabolizmasında rol oynayan enzimlerdir (101).

Bu enzim aktivitelerinin eksikliği hiperhomosisteinemi ve homosistinüri ile sonuçlanır. Ayrıca vitamin B₁₂, B₆ ve folik asit eksikliği homosistein metabolizmasını etkileyerek ve sirküle olan plazma düzeylerini artırır.

Homosistein düzeyleri bir takım çevresel ve genetik faktörlerden etkilenir.

a) Demografik Faktörler:

Yaş

Cins

Etnik köken

Homosistein düzeyleri yaşla artıyor gibi görünmektedir. Hiperhomosisteinemi erkeklerde kadınlardan daha fazladır.

b) Genetik:

Metionin sentaz (MS), MTHFR ve sistationin B sentaz gibi metabolik enzimlerin düzeyleri ve gen değişimleri.

c) Akkiz:

Vitamin B₁₂, B₆, folik asit eksikliği

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Kalp ve diğer organ transplantasyonları

Hipotiroidizm

d) Yaşam koşulları:

Sigara içimi

Aşırı alkol

Aşırı kahve

Fiziksek aktivite

Hiperhomosisteineminin ateroskleroz, venöz ve arteriyel tromboza nasıl yol açtığı bilinmemektedir. Ancak endotel hasarı, koagulasyon kaskadının aktivasyonu, trombosit adezivitesinin artışı ve LDL-kolesterolün proatherojenik yoğun küçük parçalara ayrılmasına yol açarak bu olayların geliştiği düşünülmektedir. Hiperhomosisteinemi normal populasyonun % 5-10'unda görülür. Hiperhomosisteinemi bir hastada venöz tromboembolizm gelişme riski rölatif olarak iki-üç kat artmıştır (102). Homosistein metabolizmasında bulunan enzimlerin genindeki mutasyonlar için homozigotluk veya heterozigotluk hiperhomosisteinemiye neden olarak tromboz için risk artışına yol açtıkları ileri sürülmektedir. Homosistein düzeylerinin artışına yol açan MTHFR'nin termolabil formunun senteziyle sonuçlanan, alanin-valin değişiminden sorumlu, MTHFR geninde 677. nükleotidde C-T poliformizmini içeren MTHFR 677 C-T mutasyonu oldukça sıktır. Beyaz ırkın % 60'ı t-MTHFR allelini taşır ve bunun % 5-15'i homozigottur (9). Koroner kalp hastalığı ile perifer arteriyel ve venöz trombozda homozigotluk prevalansı daha yüksek gibi görünmektedir. Bu mutasyonun pediatrik hastalarda serebrovasküler hastalık oluşumundaki etkisine dair çalışmalar tartışmalı veriler ortaya çıkarmıştır. Akar ve arkadaşları, Türkiye'de inmeli yirmi sekiz pediatrik hastanın sadece ikisinde t-MTHFR homozigot olduğunu ve sıklıkta kontrol bireylerden farklı olmadığını bulmuşlardır (103). Bu çalışmada serebral infarktla FV 1691 A, PT 20210 A ve MTHFR 677 T mutasyonlarının varlığı ile iyi korelasyon olduğu ve 18 yaş altında inme patogeneğinde rol oynadıkları gösterilmiştir. Akar ve arkadaşlarının, homosistein metabolizması ile ilişkili sık mutasyonların inmeli Türk çocuklarında rolünü değerlendirmek amacıyla yaptıkları daha güncel bir çalışmada, sadece FV1691 A ve PT20210 A mutasyonlarının pediatrik serebral infarkt oluşması için önemli olduğunu ortaya koymuşlar ve homosistein metabolizmasını ilgilendiren enzimlerin genlerindeki MTHFR 677 T, MTHFR 1298 C, MTHFR 66 G ve MTHFD

1958 A'nın hiçbirinin risk faktörü olmadığını göstermişlerdir (104). Prengler ve arkadaşlarının güncel bir çalışması, t-MTHFR allelindeki homozigotluğun çocuklarda serebrovasküler hastalık, geçici iskemik atak ve inme için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (94). Nowak-Göttl ve arkadaşlarının çok merkezli olgu-kontrol çalışmasında 30 mg/dl üzerinde lipoprotein a düzeyi, PC eksikliği, FV 1691 A mutasyonu, PT ve MTHFR mutasyonunun çocukluk çağı spontan iskemik inmenin risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (105).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmış ve çalışma Helsinki Deklarasyonu Kuralları'na uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya katılan tüm çocukların anne veya babaları çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onayları alınmıştır.

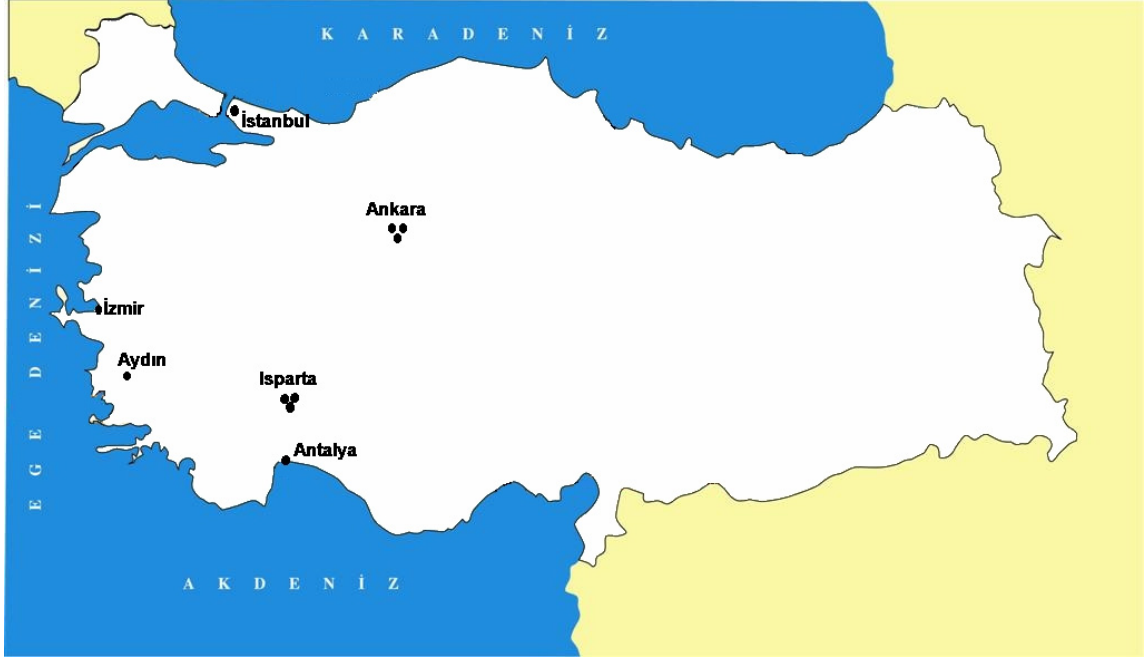
3.1. Çalışma Grubu

Çalışma 3 Mayıs 2004 ile 30 Nisan 2005 tarihleri arasında Çocuk Esirgeme Kurumuna bağlı Isparta, Aydın, Antalya, İstanbul ve İzmir'deki beş fizik tedavi ve rehabilitasyon merkezi ile Isparta'da iki ve Ankara'da ise üç özel fizik tedavi ve rehabilitasyon merkezinde yürütülmüştür (Şekil 3). Çalışmaya 36 HSP'li hasta katılmıştır.

Kontrol grubu olarak Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi sağlam çocuk polikliniğine başvuran, herhangi bir nörolojik bozukluğu ve enfeksiyon bulgusu olmayan, yaş ortalaması hasta grubuna yakın 41 çocuk alındı.

Her iki gruptaki toplam 76 çocuğun ailelerine çalışma hakkında bilgi veren formlar dağıtılıp yazılı onayları alındı (EK I). Ailelere ayrıca doğum öncesi, doğum sırası ve doğumdan sonraki döneme yönelik, sorulardan oluşan anket formları dağıtıldı (EK II). Ankette doğum anında anne ve babanın yaşı, anne ve baba arasında akrabalık olup olmadığı, akrabalarda SP, miyokard infarktüsü ve inme öyküsü, hamilelik sırasında; geçirilen enfeksiyonlar, kanama, ilaç kullanımı, metabolik hastalık, çöğul gebelik, zor doğum öyküsü, doğum sonrası yoğun bakım tedavisi alıp almadığı, geçirilen sepsis ve menenjit gibi enfeksiyonlar, intrakranial kanama, prematür doğum öyküsü, doğum ağırlığı gibi etyolojiye yönelik sorular soruldu. Doğumdan hemen sonra ağlamama ve mor doğma öyküsü veren hastaların perinatal asfiksiye maruz kaldığı kabul edildi.

Tüm çocuklardan trombofilik bozuklukları saptamak için venöz kan örnekleri alındı.



Şekil 3: Çalışmaya katılan fizik tedavi ve rehabilitasyon merkezleri

3.2. Örneklerin Toplanması ve Laboratuvar Analizleri

Faktör V Leiden, MTHFR ve protrombin gen mutasyonlarını saptamak için EDTA'lı tüpe 3 cc, PC, PS ve AT III düzeylerini çalışmak için sitratlı tüpe 3 cc ve homosistein düzeyini saptamak için antikoagulan içermeyen tüpe 2 cc venöz kan örneği alındı.

Her iki gruba ait EDTA'lı kan örneklerinden 2 hafta içinde DNA izole edildikten sonra multipleks polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile FVL, MTHFR, PT 20210A gen dizileri invitro olarak çoğaltıldı. Revers insitu hibridizasyon yöntemi ile, Vienna Lab. Austria marka FV-PTH-MTHFR strip assay kiti kullanılarak mutasyonlar çalışıldı.

Protein C, PS ve AT III için sitratlı tüpe, homosistein için antikoagulan içermeyen tüpe alınan kanlar 3000 devirde, 4 dakika santrifüj edilerek plazma ve serumları ayrıldı. Soğuk zincire uyularak 24 saat içinde Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hematoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Burada testler yapılana kadar -20° C'de derin dondurucuda saklandı. Protein C, PS ve AT III düzeyleri; optik okuyuculu kromojenik yöntemeye dayanan, Dade Behring Germany marka BCS

Coagulation system kiti ile sitratlı plazmadan çalışıldı. Protein C için % 70-140, PS için % 60-130 ve AT III için % 75-125 normal aralıklar alarak kabul edildi.

Homosistein düzeyi Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında enzim immunassay yönteme dayanan, Axis-Shield Diagnostics U.K marka Axis Homosistein EIA kiti kullanılarak serumda ölçüldü ve 5-15 µmol/L normal serum aralığı olarak kabul edildi.

3.3. Trombofilik Mutasyonların Çalışılması

3.3.1. DNA İzolasyonu

Invitek marka Invisorb Spin Blood Mini Kit (Berlin) kullanılarak, sırası ile aşağıdaki işlemler yapılmak suretiyle DNA izole edildi.

1- EDTA'lı kan örneklerinden 1.5 ml'lik tüplere 200 µl koyuldu, üzerine 200 µl lizis buffer A eklendi.

2- Örneklerin üzerlerine 20 µl proteinaz K koyuldu, vortekslenip 56 °C'de termomikserde (Thermo-Rock, Sweden) 10 dakika inkübe edildi.

3- İnkübasyondan sonra tüplerin içine 400 µl binding buffer B6 konulup, vortekslendi.

4- Spinfilter (süzgeç) iki ml'lik başka ependorflara yerleştirildi. Numunelerin hepsi bu ependorflara pipetlendi ve bir dakika inkübe edildi. 12.000 rpm de iki dakika santrifüj edildi. Altta kalan sıvı atılıp, spinfilterlar içindeki materyalle birlikte yeni bir iki ml'lik ependorfa yerleştirildi.

5- Örneklerin üzerine 500 µl lik wash buffer I koyuldu ve 12.000 rpm de bir dakika santrifüj edildi. Altta kalan sıvı atılıp, spinfilterlar tekrar içindeki materyalle birlikte yeni bir iki ml'lik ependorfa yerleştirildi

6- Örneklerin üzerine 800 µl wash buffer II koyuldu. 12.000 rpm de bir dakika santrifüj edildi. Alttaki sıvı döküldü ve son hızda dört dakika tekrar santrifüj edildi.

7- Spinfilterler içlerindeki materyalle birlikte 1.5 ml lik ependorflara yerleştirilip, üzerlerine 200 ml elution buffer D konuldu ve bir dakika inkübe edildi.

10.000 rpm de bir dakika santrifüj edildi. Altta kalan materyal (DNA) -20 °C de saklandı.

3.3.2. FV-PTH-MTHFR İçin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Yöntemi

Faktör V, PT, MTHFR gen zincirlerine çift primerler kullanılarak PCR multiplikasyon tekniği ile invitro amplifikasyon yapılmıştır.

Polimeraz zincir reaksiyon karışımı (her bir hasta için); 15 ml amplifikasyon mixi (Vienna Lab, Austria), beş ml taq polimeraz (Applied Biosystems, Germany), beş ml DNA eklendi.

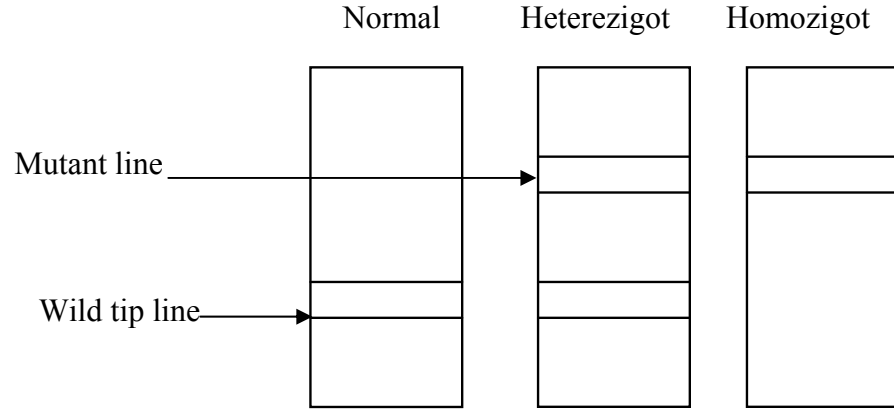
Tüpler, “termal cyler”a (Applied Biosystems, Germany) yerleştirildi, PCR ilk siklusta 94 °C’ de iki dakika denaturasyonu takiben; 94 °C de 15 saniye (denatürasyon), 58 °C’ de 30 saniye (annealing) ve 72 °C’de 30 saniye (extend, elongation: uzama) olacak şekilde 30 siklusta yapıldı. Son siklustan sonra 72 °C’de 180 saniye süren bir siklus daha yapılarak tamamlandı.

3.3.3. Revers İnsutu Hibridizasyon Yöntemi

Amplifikasyon ürünleri oligonükleotid probalar içeren test striplerle hibridize edilerek üç bölgede mutasyon incelemesi yapılmıştır.

Hibridizasyon işlemi otomatik inkübatör (Auto Lipa Innogenetics, Sweden) içerisinde 25 saat süren bir işlemle gerçekleştirildi. Hibridizasyon sonrasında streptomidin alkalin fosfataz kullanılarak ilgili gen dizilerine ait bantların renk gelişimi gözlemlendi.

3.3.4. Sonuçların Okunması



Wild tipe line	Mutant line	Genotip
Pozitif	Negatif	Normal
Pozitif	Pozitif	Heterezigot
Negatif	Pozitif	Homozigot

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizi SPSS 9.05 (Statistical Package for Social Sciences) istatistik paket programında yapıldı. İstatistik analizde; tanımlayıcı istatistik, ki-kare testi, bağımsız iki grup ortalaması t testi kullanıldı. P değerinin 0.05 altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda HSP'li 36 ve kontrol grubu olarak alınan sağlıklı 41 çocukta trombofilik faktörlerin sıklığını araştırdık.

Hemiplejik SP hastaların % 50'si sağ, diğer % 50'si ise sol hemiplejik olup, 15'i kız, 21'i erkek, yaş dağılımı 4–18 yıl, yaş ortalaması ise 9.4 ± 3.9 yıl idi. Kontrol grubunu oluşturan 41 çocuğun 16'sı kız, 25'i erkek, yaş dağılımı 4-16 yıl, yaş ortalaması ise 9.3 ± 3.7 yıl idi. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Hemiplejik serebral palsi ve kontrol grubunun bazı tanımlayıcı özellikleri

Özellikler	HSP		Kontrol	
	N=36	%	N=41	%
Kız	15	42	16	39
Erkek	21	48	25	51
Yaş ortalaması (yıl)	9.4 ± 3.9		9.3 ± 3.7	
Hemipleji Yönü				
Sağ	18	50		
Sol	18	50		

Hemiplejik SP ve kontrol grubundaki çocuklar, doğumda anne ve baba yaşı, anne ve baba arasında akrabalık olup olmaması, akrabalarda SP, inme miyokard infarktüsü (Mİ) gibi trombozla ilgili olabilecek hastalıklar açısından sorgulandı. Akrabalarda MI öyküsü HSP grubunda, kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Her iki grupta sorgulanan bu tür ailesel özellikler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hemiplejik serebral palsi ve kontrol grubundaki çocukların bazı ailesel özellikleri

Özellikler	HSP Grubu		Kontrol Grubu		*P Değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
Anne ve baba arasında akrabalık olanlar	8	22.2	7	17.0	0.569
Akrabalarda SP olanlar	6	16.6	2	4.8	0.091
Akrabalarda inme olanlar	2	5.5	2	4.8	0.894
Akrabalarda Mİ olanlar	14	38.8	4	9.7	0.003
Yaş Ortalaması **					
Anne	26.8 ± 6.1		26.7 ± 4.7		0.900
Baba	31.5 ± 7		31.1 ± 5.9		0.799

* p<0.05

**Aritmetik Ortalama

Hemiplejik SP ve kontrol grubundaki çocuklar; annenin düşük, ölü doğum yapması, preeklamsi, çoğul gebelik, konjenital enfeksiyonlar, oligohidroamnios, vajinal kanama gibi prenatal dönem özellikleri açısından sorgulandı. Hamilelik sırasında kanama öyküsü HSP grubunda kontrol grubundan anlamlı oranda yüksekti (p< 0.05). Her iki grup için sorgulanan bu tür prenatal özellikler Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Hemiplejik serebral palsi ve kontrol grubundaki çocukların bazı prenatal özellikleri

Prenatal Özellikler	HSP Grubu		Kontrol Grubu		*P değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
Düşük	8	22.2	4	9.7	0.132
Ölü doğum	5	13.8	1	2.4	0.061
Eklamsi	3	8.3	1	2.4	0.245
Hamilelik sırasında vajinal kanama	4	11.1	0	0	0.028
Annenin ilaç kullanımı	2	5.5	1	2.4	0.481
Annede metabolik hastalık	2	5.5	1	2.4	0.481
Oligohidroamnios	2	5.5	0	0	0.126
Konjenital enfeksiyon	1	2.7	2	4.8	0.635
Çoğul gebelik	1	2.7	0	0	0.283

*p<0.05

Hemiplejik SP ve kontrol grubundaki çocuklar; mekonyum aspirasyonu, zor doğum öyküsü, perinatal hipoksi, intrakraniyal kanama (İKK), prematür doğum, düşük doğum ağırlığı (SGA), yoğun bakım tedavisi alma, vb. gibi perinatal ve postnatal özellikler açısından değerlendirildi. Çalışmamızda HSP'li grupta üç hasta 36 haftalık, bir hasta 34 haftalık, diğer bir hastada 31 haftalık doğmuştu. Kontrol grubunda ise iki hasta 36 haftalık, bir hasta 35 haftalık doğmuştu.

Zor doğum öyküsü, perinatal hipoksi, yenidoğan döneminde yoğun bakım tedavisi alma, SGA doğum, mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), mental retardasyon ve epilepsi HSP grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0.05$).

Hemiplejik SP ve kontrol grubundaki çocuklarda sorgulanan perinatal ve postnatal özellikler Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Hemiplejik serebral palsi ve kontrol grubundaki çocukların perinatal ve postnatal özellikleri

Perinatal ve postnatal özellikler	HSP Grubu		Kontrol Grubu		* P değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
Mekonyum aspirasyonu	4	11.1	0	0	0.028
Zor doğum	9	25	1	2.4	0.003
İntrakraniyal kanama	1	2.7	0	0	0.283
Perinatal hipoksi	23	63.8	1	2.4	0.000
Yoğun bakım tedavisi	19	52.7	5	12.1	0.000
Prematürelilik	5	13.8	3	7.3	0.346
SGA	9	25	3	7.3	0.033
Menenjit	3	8.3	0	0	0.059
Epilepsi	10	27.7	0	0	0.000
Mental retardasyon	7	19.4	0	0	0.003
Ortalama doğum haftaları**	39.11 ± 2.4		39.63 ± 1.1		0.222
Vücut ağırlığı** (gram)	2963.8 ± 781.9		3286.5 ± 554,4		0.038

* $p<0.05$

**Aritmetik Ortalama

Faktör V Leiden, MTHFR ve PT gen mutasyonları çalışma grubunda 33 çocukta, kontrol grubunda ise 30 çocukta bakılabildi. Faktör V Leiden homozigot mutasyonu ve PT gen mutasyonu her iki grupta da saptanmadı. Diğer gen mutasyonları açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Protrombotik gen mutasyonlarının sıklığı ve istatistiksel anlamlılıkları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Hemiplejik serebral palsy ve kontrol grubunda protrombotik gen mutasyonlarının sıklığı

Protrombotik mutasyonlar	HSP Grubu		Kontrol Grubu		*P değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
FVL heterozigot mutasyonu	5	15.1	4	13.3	0.837
MTHFR heterozigot mutasyonu	11	33.3	8	26.6	0.565
MTHFR homozigot mutasyonu	4	12.1	3	10	0.789

*p<0.05

Antikoagulan proteinler olan PC, PS ve AT III düzeyleri çalışma grubunda 29, kontrol grubunda ise 30 çocukta çalışılabilir. Protein C, PS ve AT III sıklığı açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Antikoagulan protein eksikliklerinin sıklığı ve istatistiksel anlamlılıkları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Hemiplejik serebral palsy ve kontrol grubunda antikoagulan protein eksikliklerinin sıklığı

Antikoagulan proteinler	HSP'li Grup		Kontrol Grubu		*P değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
Protein C eksikliği	1	3.4	1	3.3	0.981
Protein S eksikliği	2	6.8	0	0	0.143
Antitrombin III eksikliği	1	3.4	2	6.6	0.574

*p<0.05

Trombofilik faktörlerden olan homosistein çalışma grubunda 30, kontrol grubunda ise 32 çocukta çalışılabilir. Hiperhomosisteinemi, HSP'li çocukların sekizinde (% 26.7), kontrol grubundaki çocukların birinde (% 3.1) saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).

Hemiplejik SP ve kontrol grubundaki çocukların serum PC, PS, AT III ve homosistein düzeyleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Hemiplejik serebral palsi ve kontrol grubunda serum protein C, protein S, antitrombin III ve homosistein düzeyleri

Kan Parametreleri	HSP Grubu		Kontrol Grubu		*P değeri
	Sayı	Ortalama \pm SD	Sayı	Ortalama \pm SD	
Homosistein düzeyi (μ mol/L)	30	16.08 \pm 12.14	32	8.79 \pm 4.31	0.004
Protein C (%)	29	90.32 \pm 22.2	30	100.8 \pm 21.99	0.074
Protein S (%)	29	68.5 \pm 15.87	30	68.5 \pm 5.93	0.987
Antitrombin III düzeyi (%)	29	91.6 \pm 20.85	30	105.09 \pm 16.8	0.008

*p<0.05

Çalışma grubunda, akrabalarda Mİ öyküsü olan 14 hastanın 12'sinde, kontrol grubunda ise dört vakanın üçünde trombofilik faktörler çalışılabildi. Hemiplejik SP'li 12 hastanın beşinde, kontrol grubunda ise üç sağlıklı çocuğun birinde trombofilik bozukluk saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p>0.05).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada yaşları 4-17 yıl arasında değişen 36 HSP'li çocukta etyolojik faktörler ve özellikle etyolojide trombofilik bozuklukların yeri araştırıldı. Sonuçlar kontrol grubu olarak seçilen yaş ve cins uygun, trombofilik faktör eksikliği hikayesi olmayan 41 sağlıklı çocuk ile karşılaştırıldı.

Serebral palsi gelişimi için düşük doğum ağırlığı ve prematürite iyi tanımlanmış risk faktörleridir (106). Jarvis ve arkadaşları (107) SP riskinin, doğum ağırlığı üç persentilin altında olan yenidoğanlarda, normal doğum ağırlığına sahip yenidoğanlara kıyasla 16 kat fazla olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı öyküsü HSP'li grupta dokuz, kontrol grubunda ise üç hastada vardı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Çalışmamızdaki bu bulgu, SGA olarak doğmanın HSP için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda hipoglisemi, polisitemi gibi ortaya çıkan komplikasyonlar santral sinir sistemine (SSS) etki ederek HSP etyolojisinde rol oynuyor olabilir.

Kuban ve arkadaşları (108) gestasyon yaşı 33 haftadan daha düşük olan infantlarda SP riskini zamanında doğanlara göre 30 kat daha fazla bulmuşlardır. Çalışmamızda HSP'li grup ile kontrol grubu arasında prematürite doğum açısından anlamlı bir fark bulamadık. Hasta grubunda beş, kontrol grubunda üç hasta prematür doğmuştu ve HSP'li grupta sadece bir hasta 33 haftanın altındaydı. Çok sayıda çalışmada prematürite ile SP arasında ilişki gösterilmiştir (109, 110). Çalışmamızda SP ile prematürite arasında ilişki gösterilememesi, çalışma grubumuzun küçüklüğüne bağlı olabilir.

Stanley ve arkadaşları (111) antepartum hemorajinin preterm infantlarda beyaz madde hasarı, SP ve mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Çalışma grubumuzda antepartum kanama 4 hastada saptandı. Kontrol grubunda ise antepartum kanama öyküsü yoktu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Antepartum kanama anne ve bebekte hemodinamik bozukluklara yol açarak ve fetusun serebral kan akımını bozarak SP'ye neden olabilir.

Çoğul gebelikler SP için ayrıca bir risk faktörüdür. Petterson ve arkadaşları (112) SP prevalansını üçüzlerde 1000 canlı doğumda 28, ikizlerde 7.3 ve tek doğanlarda 1.6 olarak bulmuşlardır. Pharoah ve arkadaşları (113) ise çalışmalarında SP prevalansını 1000 infantta, üçüzlerde 44.8, ikizlerde 12.6, tek doğanlarda 2.3 olarak bulmuşlardır. Topp ve arkadaşları (114) da yaptıkları çalışmada ikiz doğumlarda SP riskinin tek doğan çocuklara göre 4 kat daha fazla olduğunu ve bunun da daha çok preterm doğum riskinin artması ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Biz çalışmamızda ikiz gebeliği bir risk faktörü olarak bulmadık. HSP grubunda bir hasta ikiz eşiydi ve 36 haftalık doğmuştu. Kontrol grubunda ise ikiz gebelik yoktu. İkiz eşi olarak doğan HSP'li çocuk annede antepartum kanama öyküsü, prematür doğum gibi diğer risk faktörlerine sahipti ve FVL heterozigot ve MTHFR heterozigot mutasyonunu birlikte taşıyordu. Bizim çalışmamızda SP ile çoğul gebelik arasında ilişki gösterilememesi yine çalışma grubumuzun küçük olmasına bağlı olabilir.

Walstab ve arkadaşları (115) yaptıkları bir çalışmada 43 SP'li çocuğun 11'inde MAS saptamışlar, aynı yazarlar başka bir başka çalışmalarında ise mekonyumlu amnion sıvısının SP için bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (116). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak MAS öyküsü HSP'li çocuklarda, kontrol grubundan fazla bulundu ($p<0,05$). Bu bulgu bize MAS'ın HSP etyolojisinde yeri olduğunu düşündürebilir. Mekonyum aspirasyon sendromu yol açtığı hipoksi nedeniyle, SSS üzerine etki ederek, HSP'ye neden olabilir.

Çalışma ve kontrol grubunun aileleri trombozun neden olabileceği hastalıklar açısından değerlendirildiğinde; akrabalarda inme öyküsü, annenin düşük yada ölü doğum yapma sıklığı açısından her iki grup arasında fark bulunamadı. Akrabalarda Mİ öyküsü HSP grubunda belirgin olarak yüksekti ($p<0.05$). Fakat her iki grupta da aile öyküsünde Mİ olan çocuklarda trombofilik bozukluk sıklığı benzer oranlarda bulundu. Çalışmamızda Mİ'ne neden olabilecek diğer risk faktörlerini sorgulamadık. Miyokard infarktüsüne neden olabilecek sigara ve stres gibi diğer nedenler dışlanmadan, sadece trombozun etyolojide suçlanması doğru olmayabilir. Bu nedenle ailede Mİ öyküsü olan ailelerde HSP'li çocuğa sahip olma riski yüksek görünse de, aile öyküsünde Mİ geçiren birey olmasını, HSP için risk faktörü sayamayız.

Romeo ve arkadaşları (117) yenidoğan yoğun bakımdan taburcu edilen çocuklarda SP sıklığını araştırmak için 1912 çocuğu bir yıl süre ile nörolojik inceleme ve kranial ultrasonografi ile izlemiş, yüksek riskli yenidoğanları kranial MRG ile değerlendirmişler ve takip ettikleri çocuklarda SP sıklığını % 3.4 olarak bulmuşlardır. Bu oran tüm çocuklardaki oran (% 0.02) ile karşılaştırıldığında yüksektir. Bizim çalışmamızda HSP'li hastaların % 52.7'si, kontrol grubunun ise % 12.1'i yenidoğan döneminde yoğun bakım tedavisi almıştı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Yoğunbakımda İKK, prematürite, MAS gibi nedenlerle, yüksek riskli bebeklerin izleniyor olması, buradan taburcu olan bebeklerde HSP sıklığındaki artışı açıklayabilir. Bu nedenle yenidoğan yoğun bakımdan taburcu edilen yüksek riskli bebeklerin, düzenli aralıklarla izlenmesi ve nörolojik muayenesinin yapılmasının, SP'nin erken tanı ve tedavisi için çok önemli olduğunu düşünüyoruz.

Term ve terme yakın infantlarda SP en sık nedenlerinden biride intrauterin enfeksiyonlardır (118). Wu ve arkadaşları (119) yaptıkları bir metaanalizde koryoamniyonitin SP için bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Yoon ve arkadaşları (120) ise yaptıkları bir çalışmada amniyon mayinde sitokin düzeylerinin yüksek olmasının SP gelişimi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Aynı zamanda histolojik olarak koryoamniyoniti SP'li yenidoğanların plasentalarında (% 86), sağlıklı yenidoğanlara göre (% 44) daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda HSP'li çocukları ve kontrol grubunu intrauterin enfeksiyon açısından sorguladığımızda bir hastada konjenital toxoplazma enfeksiyonu saptadık. Kontrol grubunda ise iki hastanın annesinde hamilelik döneminde geçirilen ateşli hastalık öyküsü vardı, fakat enfeksiyonun türü saptanamadı. Sonuçta her iki grupta da enfeksiyon sıklığını benzer oranlarda bulduk. Hasta sayımız az ve çalışmamız retrospektif olduğu için konjenital enfeksiyonun SP etyolojisinde yeri olmadığını iddia edemeyiz.

Doğum asfiksisinin SP etyolojisindeki yeri ile ilgili çeşitli çalışmalar vardır. Hadzagic-Catibusic ve arkadaşları (122), motor zedelenmesi olan 70 yenidoğanı 2 yıl süre ile takip etmişler, 35'inde SP geliştiğini gözlemlemişlerdir. Bu hastaların da 10 tanesinin etyolojisinde (% 29.4) doğum asfiksisi saptamışlardır. Çalışmalarında doğum asfiksisini tanımlamak için; fetal bradikardi, mekonyum boyalı amniyon sıvısı, umbilikal arterden alınan kan gazında asidoz olması ve düşük apgar değerleri

gibi kriterleri kullanmışlardır. Çalışmamızda zor doğum öyküsü HSP'li dokuz (% 25) hastada, kontrol grubunda bir (% 2.4) hastada vardı. Perinatal hipoksi öyküsünü HSP'li 23 (% 63.8), kontrol grubunda ise bir (% 2.4) hastada tespit ettik. Doğum öyküsü aileden alındığı ve çalışma bu yönüyle retrospektif olduğu için perinatal asfiksiyi tanımlayan diğer kriterleri kullanamadık. Buna rağmen her iki grup arasında zor doğum öyküsü ve perinatal hipoksi açısından anlamlı bir fark bulduk ($p<0.05$). Bu nedenle zor doğum öyküsü veren, doğduğunda hemen ağlamayan ve siyanotik doğan bebeklerin SP erken tanınması ve tedavisinin zamanında yapılabilmesi için yakın takip edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Hemiplejik SP'de epilepsi ve mental retardasyon sık görülen komplikasyonlardır (30). Zafeiriou ve arkadaşları (122) 178 SP'li hastada epilepsi insidansını araştırmışlar, atonik-diplejik, distonik, tetraplejik ve hemiplejik SP de epilepsi insidansını ise sırasıyla % 87.5, % 87.1, % 56.5 ve % 42 oranında bulmuşlardır. Vargha-Khadem ve arkadaşları (31) HSP'li çocuklarda aktif epilepsiyi % 23 oranında bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda son literatür bilgisi ile uyumlu olarak HSP'li hastalarda epilepsi sıklığını % 27 oranında bulduk.

Son zamanlarda, kalıtsal ve kazanılmış trombofilik hastalıkların SP ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (123). Serebral palsinin % 40'ında infarkt ve hemoraji gibi vasküler faktörlerin saptanabildiği gösterilmiştir (116). İnfant ve çocuklarda serebral infarktlar tipik olarak orta serebral arter dağılımındaki sol hemisferi tutmaktadır. Çocuklarda bu infarktlar primer olarak tromboembolizme bağlanabilir ve kardiyojenik veya paradoksal embolik etyoloji ile uyumludur. Faktör V Leiden mutasyonu kalp içinde duktus arteriozus, derin venler veya plasentada beyine embolize olabilecek trombüs formasyonuna yol açabilir. Serebral venöz tromboz ile bu mutasyon arasında bir ilişki olduğu da tespit edilmiştir. Serebral infarktlar, FVL mutasyonu taşıyan çocuklarla ilişkili en sık görülen serebrovasküler bozukluktur (84). Faktör V Leiden mutasyonu ile ilişkili olduğu düşünülen bir diğer serebrovasküler bozukluk ise SP'dir. Serebral palsy ve FVL mutasyonu arasındaki bağlantı altı çalışmada tarif edilmiştir (89-94). Olguların çoğunluğu fetal veya neonatal inmenin neden olduğu SP olarak sınıflandırılabilir. Faktör V Leiden mutasyonun, SP ile ilişkisinin fetal veya neonatal serebral vasküler olayların gelişimi yoluyla olduğu düşünülmektedir. Bu serebral vasküler olayların, plasentanın fetal

yüzündeki embolizasyonla olması önemli bir ihtimaldir. Hamilelikte major hemoastatik değişiklikler azalmış antikoagulasyon ve artmış koagulasyondur. Hamileliğin ilerlemesiyle, koagulasyonun tüm homeostatik dengesi hiperkoagulabiliteye doğru kayar. Arias ve arkadaşları (124) anne veya fetusun tanımlanmamış (kalıtsal veya edinilmiş) trombofilisinin, maternal veya fetal sirkülasyonda trombozdan sorumlu olabileceği ve sonrasında SP gibi hamileliğin istenmeyen sonuçlarına yol açabileceğini öne sürmüşlerdir. Santral sinir sisteminde trombüsün neden olduğu vasküler tıkanma, PVL ve devamında SP gelişimine yol açan beyaz madde hasarına neden olur.

Nelson ve arkadaşları (89) çalışmalarında SP'li vakaların % 26'sında, kontrollerin ise yalnızca % 1.5'inde FVL mutasyonunu göstermişler ve PC, PS ve AT III eksikliklerini kontrol grubundan belirgin oranda yüksek bulmuşlardır.

Thorarensen ve arkadaşları (90) heterozigot FVL mutasyonuna sahip, iskemik infarkt ve hemorajik inme gibi serebrovasküler bozukluklara sahip üç HSP'li infant bildirmişlerdir. İnfantlardan birinde plasentanın fetal yüzünde multipli trombüs saptamışlardır. Biz ise çalışmamızda HSP'li hastaların % 15.1'inde, kontrol grubunun ise % 13.3'ünde FVL heterozigot mutasyonu saptadık. Bu mutasyonun sıklığı açısından da her iki grup arasında anlamlı fark bulamadık.

Holliday ve arkadaşları (94) 54 HSP'li hastada FVL ve PT mutasyonlarına bakmışlar, bir hastada homozigot, üç hastada heterozigot FVL mutasyonu ve bir hastada ise PT mutasyonu bulmuşlardır. Kranial görüntülemelerde iskemi görülen 14 HSP'li hastanın üçünün (% 21) FVL mutasyonu taşıdığını saptamışlar ve FVL mutasyonunun HSP etyolojisinde yeri olduğunu öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda hastalara kranial görüntüleme yapamadığımız için görüntüleme bulguları ve trombofilik mutasyonlar arasındaki ilişkiye bakamadık.

Smith ve arkadaşları (125) HSP'li 27 hastada PC, PS ve AT III eksikliği, homosistein düzeylerine ve FVL ve PT mutasyonuna bakmışlar, 2 hastada PS eksikliği, 2 hastada ise FVL heterozigot mutasyonu saptamışlardır. Trombofilinin önemli bir HSP nedeni olmadığını, HSP'nin patogeneğinde, trombofil ve maternal ve/veya neonatal infeksiyonlar ve sitokinler gibi SP'nin diğer risk faktörlerinin etkileşiminin rolü olabileceğini varsaymaktadırlar.

Fattal-Valevski ve arkadaşları (126) SP'li 49 çocuk ile sağlıklı 118 çocukta yaptıkları çalışmada, SP'li çocukların % 24.5'inde, sağlıklı çocukları ise % 23'ünde FV, PT ve MTHFR mutasyonlarından en az birini saptamışlar. Bu nedenle SP gelişimi ile trombofilinin arasında bir ilişki bulamamışlar.

Son literatür bulguları ile uyumlu olarak, biz de çalışmamızda FVL, PT ve MTHFR mutasyonlarını ve PC, PS ve AT III eksikliklerini HSP'li grupta ve kontrol grubunda benzer oranlarda, fakat AT III düzeylerini HSP'li grupta kontrol grubundan anlamlı oranda düşük bulduk. Hemiplejik SP ile AT III düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir literatür bilgisine rastlamadık. Fakat her ne kadar HSP'li hastalarda kontrol grubuna göre AT III düzeyleri daha düşük bilsakta, her iki grupta da normal sınırlardaydı. Bu nedenle sayısal olarak AT III düşüklüğünün trombofili açısından bir risk faktörü olacağını düşünmüyoruz.

Li ve arkadaşları (127) serebral inme hastalarında yaptıkları çalışmalarında, plazma homosistein düzeyinin hem iskemik, hem de hemorajik inme ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Genetik veya vitamin B₁₂, B₆ ve folik asit eksikliği gibi homosistein metabolizmasını etkileyen genetik dışı nedenlerle hiperhomosisteinemi oluşabilir. Çalışmamızda HSP'li grupta hiperhomosisteinemi hasta sayısını kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulduk (p<0.05). Serebral palsili çocuklarda beslenme bozukluğuna bağlı B₁₂ eksikliği, folik asit eksikliği ve bu vitaminlerin eksikliklerine bağlı sonradan hiperhomosisteinemi gelişebilir. Çalışmamızda B₁₂ ve folik asit düzeylerini çalışmadığımız için hiperhomosisteineminin sonradan edinilmiş bir yükseklik mi, yoksa doğuştan olan bir metabolik bozukluk mu olduğunu ayırt edemedik. Her ne kadar konjenital-edinsel ayrımı yapamamak da hiperhomosisteineminin HSP gelişiminde rolü olmadığını söyleyemeyiz.

Sonuç olarak HSP'li hastalarımızda, prenatal dönemde annede vajinal kanama, SGA, MAS gibi bilinen antenatal problemlerin HSP gelişimi için önemli risk faktörleri olabileceğini söyleyebiliriz. Bu çalışmada trombofilik faktörlerden olan hiperhomosisteineminin HSP etyolojisinde rolü olup olmadığını kesin olarak iddia etmemiz mümkün görülüyor. Bu konuda yapılacak, B₁₂, folik asit değerlerini de içeren daha ileri çalışmalarla hiperhomosisteineminin HSP etyolojisindeki rolü aydınlatılabilir. Diğer trombofilik faktörlerden olan FV, MTHFR, PT mutasyonlarını

ve PC, PS ve AT III eksiklikleri HSP'li grupta ve kontrol grubunda benzer oranlarda bulunmuş olmamız bu trombofilik faktörlerin HSP gelişimi için bir risk faktörü olmadığını ve HSP-trombofilik faktörler arasında bir ilişki bulunmadığını göstermiştir.

6. ÖZET

Hemiplejik Serebral Palsili Çocuklarda Protrombotik Gen Mutasyonlarının Sıklığı

Hemiplejik serebral palsy (HSP), yaşamın erken dönemlerinde anatomik ve fizik gelişimini henüz tamamlamamış olan beynin, ilerleyici olmayan hasarı sonucu ortaya çıkan, vücudun aynı yarısındaki üst ve alt ekstremitelerde parazi ve spastisite ile karakterize bir hastalıktır. Etiyoloji multifaktöryel olup büyük bir kısmında neden açıklanamamaktadır. Trombofilik faktörler serebral infarkta neden olarak HSP'ye yol açabilirler. Bu çalışmada HSP'li çocuklarda trombofilik faktörlerin etyoloji ile ilişkisinin araştırılması, trombofilik bozukluk saptanan hemiplejik SP'li çocuk hastaların ve aile üyelerinin aydınlatılması ve gerekli durumlarda profilaktik tedavi önerilerinin yapılabilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza hasta grubu olarak 36 HSP'li , kontrol grubu olarak ta hiç bir nörolojik sorunu olmayan 41 sağlıklı çocuk alındı. Hemiplejik SP'li hastaların beşinde Faktör V Leiden (FVL) heterozigot mutasyonu, 11'inde metilen-tetra-hidro-folat-redüktaz (MTHFR) heterozigot mutasyonu, dördünde MTHFR homozigot mutasyonu, birinde protein C (PC) eksikliği, ikisinde protein S (PS) eksikliği, birinde antitrombin III (AT III) eksikliği, sekizinde homosistein yüksekliği saptandı. Kontrol grubunda ise çocukların dördünde FVL heterozigot mutasyonu, sekizinde MTHFR heterozigot mutasyonu, üçünde MTHFR homozigot mutasyonu, birinde PC eksikliği, ikisinde AT III eksikliği, birinde homosistein yüksekliği saptandı. Homosistein HSP grubunda anlamlı derecede yüksek bulunurken, diğer trombofilik faktörler açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda çevresel faktörleri ekarte edemediğimiz için, hiperhomosisteineminin HSP etyolojisinde rolü olduğunu söylemek zordur. Sonuç olarak, bizim çalışmamız HSP etyolojisinde protrombotik gen mutasyonlarının ve diğer trombofilik faktörlerin rolü olmadığını göstermiştir. Çocuklarda trombofilik faktörlerin HSP etyolojisinde ki rolünü daha açık bir şekilde ortaya koyabilmek için geniş kapsamlı klinik çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Etiyoloji, hemiplejik serebral palsy, trombofilik faktörler

7. SUMMARY

Prothrombotic Gene Mutation Prevalence in Children With Hemiplegic Cerebral Palsy

Hemiplegic cerebral palsy (HCP) is a disease caused by the non-progressif damage in the brain that has not completed its anatomic and physical development during the early stages of the life and characterized by the paralysis as well as the spasticity on the lower and upper limbs of the same half part of the body. Its causes are produced by multifactors, and no reason can be stated for most of them. Thrombophilic factors may lead to HCP by producing cerebral infarction. In this study, the aim was to investigate the relationship between the thrombophilic factors and the etiology involved in the children with hemiplegic CP, to give full information to the children with hemiplegic CP in whom thrombophilic disorder was detected as well as their family members, and to be able make suggestions regarding the prophylactic treatment. In this study, 35 children with HCP were included in the patient group, while 41 healthy children with no neurological problems in the control group. Of all the patients with HCP, 5 children were determined to have Factor V Leiden (FVL) heterozygote mutation, while methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) heterozygote mutation was detected in 11 children, MTHFR homozygote mutation in 4, Protein C (PC) deficiency in 1, Protein S (PS) deficiency in 2, antithrombin III (AT III) deficiency in 1, and a high level of homocysteine in 8. As for the control group, 4 children proved to have FVL heterozygote mutation, while MTHFR heterozygote mutation was detected in 8 children, MTHFR homozygote mutation in 3, PC deficiency in 1, AT III deficiency in 2, and a high level of homocysteine in 1. Homocysteine was found significantly high in HSP group, whereas no significant difference was detected between the two groups regarding the thrombophilic factors. It is difficult to state that hyperhomocysteinemia play a role in the etiology of HCP because we could not eliminate the environmental factors in our study. To conclude, our study shows that prothrombotic gene mutation and other thrombophilic factors do not play a role in the etiology of HCP. We consider that comprehensive clinical studies should be carried out in order to demonstrate the role of the thrombophilic factors in the etiology of HCP in children in a more apparent manner.

Key Words: Etiology, hemiplegic cerebral palsy, thrombophilic factors

8. KAYNAKLAR

1. Stempten LM, Gaebler-Spira. Rehabilitation of Children and Adult with Cerebral Palsy. In: Randall L. Braddom. Physical Medicine and Rehabilitation. 1996; 1113 - 1132.
2. Matthews DJ, Wilson P. Cerebral Palsy. In: Molnar GE, Alexander MA. Pediatric Rehabilitation. Philadelphia. 1999; 193 - 219.
3. Salzman EW, Hirsh J. The Epidemiology, Pathogenesis and Natural History of Venous Thrombosis. In: Colman RW, His J, Marder VJ, Salzman EW (Eds.). Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. 3rd ed. Philadelphia: J.B Lippincott Co; 1994; 1275 - 1296
4. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmoner embolism: The Worcester DVT Study. Arch Intern Med. 1991; 151(5): 933 - 938.
5. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA. 1993; 90(3): 1004 -1008.
6. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature. 1994; 369: 64 -67.
7. Rosendaal FR, Koster T, Vanderbroucke JP, et al. High risk thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein V resistance). Blood. 1995; 85(6): 1504 - 1508.
8. Prengler M, Sturt N, Krywawych S, et al. Homozygous thermolabile variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a potential risk factor for hyperhomocysteinemia, CVD, and stroke in childhood. Dev Med Child Neurol. 2001; 43(4): 220 - 225.
9. Akar N, Akar E, Deda G, et al. Coexistence of two prothrombotic mutations, factor V 1691 G-A and protrombin gene 20210 G-A, and the risk of cerebral infarct in peditrics pasienst. Peditr Hematol Oncol. 1999; 16(6): 565 - 566.
10. Akar N, Akar E, Ozel D, et al. Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and peditric stroke. Thromb Res. 2001; 102(2): 115 - 120.
11. Akar N, Akar E, Deda G, et al. Factor V1691 G-A, prothrombin 20210 G-A, and methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T variants in Turkish children with cerebral infarct. J Child Neurol. 1999; 14(11): 749 - 751
12. Gans GM. Rehabilitation of the Pediatric Patient. In: Delisa JA. Rehabilitation Medicine. Philadelphia, JB Lippincott Co. 1988; 391 - 410.

13. Halpern D. Therapeutic Exercises for Cerebral Palsy. In: Basmajian JV, Wolf SL. Therapeutic Exercise. Baltimore, 1984; 309 - 338.
14. Taft LT. Cerebral palsy. *Pediatr Rev.* 1995; 16(11): 411 - 418.
15. Eicher PS, Batshaw ML. Cerebral palsy. *Pediatr Clin North Am.* 1993; 40(3): 537 - 551.
16. Nelson KB, Ellenberg JH. Children who outgrew cerebral palsy. *Pediatrics.* 1982; 69(5): 529 - 536.
17. Grether JK, Cummins SK, Nelson KB. The California cerebral palsy project. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1992; 6: 339 - 351.
18. Cummins SK, Nelson KB, Grether JK, et al. Cerebral palsy in four northern California counties, births 1983 through 1985. *J. Pediatr.* 1993; 123(2): 230 - 237.
19. Aicardi J, Bax M. Cerebral Palsy. In: Aicardi J (ed) *Disease of the Nervous System in Childhood.* Clin. Dev. Med. 1992;115 - 118: 330 - 364.
20. Bozynski ME, Nelson MN, Geneza D, et al. Cranial ultrasonography and the production of cerebral palsy weighing less than or equal to 1200 grams at birth. *Dev Med. Child. Neurol.* 1998; 30(3): 342 -348.
21. Nelson KB, Ellerberg JH. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N. Engl J Med.* 1986: 315(2): 81 - 86.
22. Stanley F, Alberman E. *The Epidemiology of Cerebral Palsies.* Philadelphia, JB. Lippincott. 1984.
23. Freeman JM, Nelson KB. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics.* 1988; 82(2): 240 - 249.
24. Nelson KB. What proportion of cerebral palsy is related to birth asphyxia? *J.Pediatr.* 1988; 112(4): 572 - 574.
25. Hamamcı N, Dursun E. Serebral Palsi ve Guillan Barre Rehabilitasyonu. In: Oğuz H. *Tıbbi Rehabilitasyon.* 1995; 41: 663 - 650.
26. Smith CL. *Pediatric Rehabilitation.* In: Goodgold J. *Rehabilitation Medicine.* Philadelphia, CV Mosby Co. 1998; 407 - 425.
27. Nash J, Neilson PD, O'Dwyer NJ. Reducing spasticity to control muscle contracture of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31(4): 471 - 480.
28. Khaw CW, Tidemann AJ, Stern LM. Study of hemiplegic serebral palsy with a review of the literature. *J Paediatr Child Healt.* 1994; 30(3): 224 - 229.
29. Hamamcı N, Dursun E. Serebral Palsi Rehabilitasyonu ve Guillain Barre Rehabilitasyonu. In: Oğuz H (ed). *Tıbbi Rehabilitasyon.* Nobel Tıp, İstanbul, 1995; 633 - 652.

30. Molnar GE. Rehabilitation in cerebral palsy. *The Western Journal of Medicine*. 1991; 154: 569 - 572.
31. Vargha-Khadem F, Isaacs E, Roob S. et al. Development of intelligence and memory in children with hemiplegic cerebral palsy. The deteriorious consequences of early seizures. *Brain*. 1992; 115 (1) 315 - 329.
32. Perin B. Physical Therapy For the Child With Cerebral Palsy. In Teckin MS. *Pediatric Physical Therapy*. USA, JB Lippincott Co. 1989; 68 - 105.
33. Kudrjavcev T, Schoenberg BS, Kurland LT, et al. Cerebral palsy: Survival rates, associated handicaps and distribution by clinical subtype (Rochester, MN,1950-76). *Neurology*, 1985; 35(6): 900 - 903.
34. Rempel GR, Colwell SO, Nelson RP. Growth in children with cerebral palsy fed via gastrostomy. *Pediatrics*. 1988; 82(6): 857 - 862.
35. Boyce WF, Gowland C, Rosenbaum PL, et al. Measuring quality of movement in cerebral palsy: a review of instruments. *Phys Ther*. 1991; 71 (11): 813 - 819.
36. Klapper ZS, Brich HG. The relation of childhood characteristics to outcome in young adults with cerebral palsy. *Dev Child. Neurol*. 1966; 8(6): 645 - 656.
37. Sipsky ML, Tochin RB. Spinal and upper extremity orthoses. In Delisa JA, Gans MB (Eds): *Rehabilitation Medicine*. Philadelphia, JB Lippincott Co. 1993; 477 -491.
38. Heijboer H, Brandjes DP, Buller HR, et al. Deficiencies of coagulation inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Eng J Med*. 1990; 323(22): 1512 - 1516.
39. Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. *N Eng J Med*. 1994; 331(24): 1630 - 1641.
40. Bauer KA. The hypercoagulable state. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kioos TS (Eds.). *Williams hematology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1995. p.1531 - 1550.
41. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999; 353(9159): 1167 - 1173.
42. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited tromphilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood*. 1996; 87(9): 3531-3544.
43. Lane DA, Manucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thromphilia: Part-1. *Thromb Haemost* . 1996; 76(5): 651 - 662.
44. Makris M, Rosendaal FR, Preston FE. Familial thrombophilia: Genetic risk factors and management. *J Intern Med Suppl*. 1997; 740: 9 - 15.
45. Rodgers GM. Thrombosis and Antitrombotic Therapy. In Lee GR, Ferster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer IP, Rodgers GM (Eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology Vol.2*. 10th ed. Baltimore: W.W.Co; 1999; 1781 - 1818.

46. Kolodziej M, Comp PC. Hypercoagulable states due to natural anticoagulant deficiencies. *Curr Op Hematol*. 1993; 47: 301-305.
47. Joseph L. Pathogenesis of Thrombosis. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TS (Eds.). *Williams Hematology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1995. p.1525 - 1531.
48. Bick RL, Kaplan H. Syndromes of thrombosis and hypercoagulability. *Med Clin North Am*. 1998; 82(3): 409 -458
49. Thomas DP, Merton RE, Wood RD, et al. The relationship between vessel wall injury and venous thrombosis: an experimental study. *Br J Haematol*. 1985; 59(3): 449 - 57.
50. Ulutin ON. Doğal inhibitörler. *Klinik Gelişim*. 1991; 26: 1484 - 8.
51. High KA. Antithrombin III, protein C and protein S. Naturally occurring anticoagulant proteins. *Arch Pathol Lab Med*. 1988; 112(1): 28 - 36.
52. Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med*. 1993; 119(8): 819 - 827.
53. Schafer AI. Hypercoagulable states: Molecular genetics to clinical practice. *Lancet*. 1994; 334: 1739 - 1742.
54. Rosenberg RD, Bauer KA. The Heparin-Antithrombin System: A Natural Anticoagulant Mechanism. In: Colman RW, Hirs J, Marder VJ, Salzman EW (Eds.). *Hemostasis and Thrombosis Basic Principles and Clinical Practice*. 3rd ed. Philadelphia: JB. Lippincott Co; 1994; 837 - 860.
55. Bick RL. Clinical relevance of antithrombin III. *Semin Thromb Hemost*. 1982; 8(4): 276 - 287.
56. Briet E, Engesser L, Brommer EJ. Regulation of blood coagulation and thrombosis. *Hemostasis*. 1985; 15(4): 228 - 232.
57. Bauer KA. The Hypercoagulable State. In: Ratnoff OD, Forbes CD (Eds.). *Disorders of Hemostasis*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1996. p.228 - 58.
58. Meade T, Dyer S, Howarth DJ, et al. Antithrombin III and procoagulant activity: Sex differences and effects of the menopause. *Br J Haematol*. 1990; 74(1): 77 - 81.
59. Tait RC, Walker ID, Davidson JF, et al. Antithrombin III activity in healthy blood donors: Age and sex related changes and the prevalence of asymptomatic deficiency. *Br J Haematol*. 1990; 75(1): 141 – 142.
60. Hultin MB. Antithrombin III Assays. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TS (Eds.). *Williams Hematology*. 5th ed. New York: McGraw Hill inc; 1995; 101-109.
61. Özdemir O, Dündar S. Trombotik hastalıklara yaklaşım. *Tromboz Bülteni I-II*. 1996; 3 - 23.

62. Rapaport SI. The extrinsic pathway inhibitor: A regular of tissue factor-dependent blood coagulation. *Thromb Haemost.* 1991; 66(1): 6 - 15.
63. Broze JG, Miletich JP, Biochemistry and Physiology of Protein C, Protein S and Thrombomodulin. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (Eds.). *Hemostasis and Thrombosis Basic Principles and Clinical Practices.* 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 1994; 259 - 276.
64. Griffin JH, Ewat B, Zimmerman TS et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981; 68(5): 1370 - 1373.
65. Esmon CT, Owen WG. Identification of an endothelial cell cofactor for the thrombin catalyzed activation of protein C. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981; 78(4): 2249 - 2252.
66. Owen WG, Esmon CT. Functional properties of an endothelial cell cofactor for the trombin catalyzed activation of protein C. *J Biol Chem.* 1981; 256(11): 5532 -5535.
67. Esmon NL, Owen WG, Esmon CT. Isolation of a membran -bound cofactor for the thrombin catalyzed activation of protein C. *J Biol Chem.* 1982; 257(2): 859 – 864.
68. Esmon CT. The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science.* 1987; 235: 1348 - 1352.
69. Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: The protein C system. *N Eng J Med.* 1986; 314(20): 1298 - 1304.
70. Hinsbergh VW, Bertina RM, Wijngaarden A, et al. Activated protein C decreases plasminojen activator-inhibitor activity in endothelial cell-conditioned medium. *Blood.* 1985; 65(2): 444 - 451.
71. Bertina RM, Broekmans AW, Linden IK, et al. Protein C deficiency in a Duchth family with trombotic disease. *Thromb Haemost.* 1982; 48(1): 1 - 5.
72. Bowill EG, Bauer KA, Dickerman JD, et al. The clinical spectrum of heterozygous protein C deficiency in a large New England kindred. *Blood.* 1989; 73(3): 712 -717.
73. Kohler J, Kasper J, Witt I, et al. Ischemic stroke due to protein C deficiency. *Stroke.* 1990; 21(7): 1077 - 1080.
74. Camerlingo M, Finnazi G, Casto L, et al. Inherited protein C deficiency and nonhemorrhagic arterial stroke in young adults. *Neurology.* 1991; 41(9): 1371 - 1373.
75. Lane DA, Manucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: Part-2. *Tromb Haemost.* 1996; 76(6): 824 - 834.
76. Comp PC. Protein C and Protein S. In: Beuther E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TS (Eds.). *Williams Hematology.* 5th ed. New York: McGraw Hill Inc. 1995; 99 - 105.

77. Furmaniak - Kazmierczak E, Hu CY, Esmon CT. Protein S enhances C4b binding protein interaction with neutrophils. *Blood*. 1993; 81(2): 405 - 411.
78. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patient with a partial deficiency of protein S. *N Eng J Med*. 1984; 311(24): 1525 - 1528.
79. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, et al. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood*. 1984; 64(6): 1297 - 1300.
80. Rick ME. Protein C and protein S. *JAMA*. 1990; 263(5): 701 - 703.
81. Akar N, Yilmaz E, Akar E, Deda G, Sipahi T. Factor V (His 1299 Arg) in young Turkish patients with cerebral infarct. *Haemostasis*. 2000; 30(3): 118 - 122.
82. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90(3): 1004 -1004.
83. Van der Bom JG, Bots ML, Haverkate F, et al. Reduced response to activated protein C is associated with increased risk for cerebrovascular disease. *Ann Intern Med*. 1996; 125(4): 265 - 269.
84. Lynch KJ, Nelson KB, Curry CJ, et al. Cerebrovascular disorders in children with the Factor V Leiden mutation. *J Child Neurol*. 2001; 16(10): 735 - 744.
85. Deveber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med*. 2001; 345(6): 417 - 423.
86. Heller C, Becker S, Scharrer I, et al. Prothrombotic risk factors in childhood stroke and venous thrombosis. *Eur J Pediatr*. 1999; 158: 117 -121.
87. Martinelli I, Landi G, Merati G, et al. Factor V gene mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1996; 75(3): 393 - 394.
88. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, et al. Factor V leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke*. 2000; 31(6): 1283 - 1288.
89. Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, et al. Neonatal cytokines and coagulation factor in children with cerebral palsy. *Ann Neurol*. 1998; 44(4): 665 - 675.
90. Thorarensen O, Ryan S, Hunter J, et al. Factor V Leiden mutation: An unrecognized cause of hemiplegic cerebral palsy, neonatal stroke, and placental thrombosis. *Ann Neurol*. 1997; 42(3): 372 - 375.
91. Smith RA, Bond L, Howard MR. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998; 78(1): F78.
92. Harum KH, Hoon AH Jr, Kato GJ, et al. Homozygous factor V mutation as a genetic cause of perinatal thrombosis and cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1999; 41(11): 777 - 780.

93. Steiner M, Hodes MZ, Shreve M, et al. Postoperative stroke in a child with serebral palsy heterozygous for factor V Leiden. *J Pediatr Hemotol Oncol.* 2000(3); 22: 262 - 264.
94. Holliday JL, Reddihough D, Byron K, et al. Hemiplegic cerebral palsy and the factor V leiden mutation. *J Med Genet.* 2000; 37(10): 787 - 789.
95. Koeleman BP, Reitsma PH, Allart CF, et al. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. *Blood.* 1994; 84(4): 1031 - 1035.
96. Schutt M, Kluter H, Hagedorn-Greiwe M, et al. Familial coexistence of primary antiphospholipid syndrome and factor V leiden. *Lupus.* 1998; 7(3): 176 - 182.
97. Paidas MJ, Ku DH, Langhoff-Ross J, et al. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcome: screening and management. *Semin Perinatol.* 2005; 29(3): 150 - 163.
98. Akar N, Mısırlıoğlu M, Akar E, et al. Protrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *Am J Hematol.* 1998; 58(3): 249.
99. Lanthier S, Carmant L, David M, et al. Stroke in children. *Neurology.* 2000; 54(2): 371 - 378.
100. Prengler M, Sturt N, Krywawych S, Surtess R, Liesner R, Kirkhüam F. 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: 220 - 225.
101. Kürekçi AE, Çocukluk çağı trombozlarında FVIII düzeylerinin önemi. Tez. Ankara, 2000.
102. Monnerat C, Hayoz D. Homocysteine and venous thromboembolism. *Schweiz Med Wochenschr.* 1997; 127 (36): 1489-1496.
103. Akar N, Akar E, Deda G, et al. Factor V 1691 G-A, prothrombin 20210 G-A, and methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T variants in Turkish children with cerebral infarct. *J Child Neurol.* 1999; 14(11): 749 - 751.
104. Akar N, Akar E, Özel D, et al. Common mutations at the homosysteine metabolism pathway and pediatric stroke. *Thrombosis Research.* 2001; 102(2): 115 - 120.
105. Nowak-Göttl U, Strater R, Heinecke A, et al Lipoprotein (a) and genetic polimorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood.* 1999; 94(11): 3678 - 3682.
106. Cooke RW. Cerebral palsy in very low birth weight infants. *Arch Dis Child.* 1990; 65(2): 201 - 206.
107. Jarvis S, Glinianaia SV, Arnaud C. Case gender and severity in cerebral palsy varies with intrauterine growth. *Arch Dis Child.* 2005; 90(5): 474 - 479.

108. Kuban KC, Leviton A. Cerebral Palsy. *N Engl J Med.* 1994; 330(3): 188 - 195.
109. Zhong Y, Wu J, Wu K, et al. Evaluation of risk factors associated with cerebral palsy in children of Leshan Prefecture, Sichuan: a case control study on 308 cases. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2002; 36(5): 323-326.
110. Legido A, Valencia I, Katsetos CD. Cerebrovascular disorders in preterm neonates. *Rev Neurol.* 2006; 10: 23-38
111. Stanley FJ, Blair E. and Alberman E. *Cerebral Palsies: Epidemiology and Causal Pathways*, London, Mac Keith Press. 2000; 151
112. Petterson B, Nelson KB, Watson L et al. Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s. *BMJ.* 1993; 307: 1239 - 1243.
113. Pharoah PO, Cooke T. Cerebral palsy and multiple births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996; 75(3): F174 - 177.
114. Topp M, Huusom LD, Delhumeau C, et al. Multiple birth and cerebral palsy in Europe: a multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; 83(6): 548 - 553.
115. Walstab J, Bell R, Reddihough D et al. Factor identified during the neonatal period associated with risk of cerebral palsy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004; 44(4): 342-346.
116. Walstab J, Bell R, Reddihough D et al. Antenatal and intrapartum antecedents of cerebral palsy: a case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2002; 42(2): 138 - 146.
117. Romeo DM, Scoto M, Conversano M, et al. Impact of cerebral palsy in patients discharged from neonatal intensive care units. *Minerva Pediatr.* 2006; 58(2):101-107.
118. Nelson KB, Grether JK. Causes of cerebral palsy. *Curr Opin Pediatr.* 1999; 11(6): 487 - 491.
119. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA.* 2000; 284(11): 1417 - 24.
120. Yoon BH, Jun JK, Romero R, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(1): 19 - 26.
121. Hadzagic-Catibusic F, Heljic S, Buljina A. Birth asphyxia as a cause of cerebral palsy. *Med Arh.* 2000; 54(5-6): 299 - 301.
122. Zafeiriou DI, Kontopoulos EE, Tsikoulos I. Characteristics and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy. *J Child Neurol.* 1999; 14(5): 289 - 294.
123. Walker I. Thrombophilia in pregnancy. *J Clin Pathol* 2000; 53(8): 573 - 580.

124. Arias F, Romero R, Joist H et al. Thrombophilia: A mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Matern Fetal Med.* 1998; 7(6): 277 - 286.
125. Smith RA, Skelton M, Howard M et al. Is thrombophilia a factor in the development of hemiplegic cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol.* 2001; 43(11): 724 - 730.
126. Fattal-Valevski A, Kenet G, Kupferminc MJ, et al. Role of thrombophilic risk factors in children with non-stroke cerebral palsy. *Thromb Res.* 2005; 116(2): 133 - 137.
127. Li Z, Sun L, Zhang H, et al. Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism was a risk factor for thrombotic stroke: a Multicenter Case-Control Study in China. *Stroke.* 2003; 34(9): 2085 - 2090.

9. EKLER

EK-I

HASTA ONAM FORMU

Serebral palside tanının erken konması ve tedavinin erken başlaması hastalığın gidişatı açısından önemlidir. Bu çalışma serebral palsili çocukların etyolojisinde F V leiden, MTHFR ve PT G202210 mutasyonun ve prokoagulan risk faktörlerinin (homosistein ve lipoprotein a) yerini araştırarak cerebral palsinin erken tanısında nedene yönelik erken tedavinin yapılabilmesini sağlayacaktır.

Bu araştırma sırasında hastalardan 10 cc kan örneği alınacaktır.

Araştırma sonunda tromboza yol açan risk faktörlerini ve genetik mutasyonları taşıyan çocukların ailelerine ve yakın akrabalarına hamilelik süresince genetik danışma ve sık aralıklarla kadın doğun uzmanı tarafından takip önerilerek sağlıklı gebelikler önlenmiş olacaktır.

Her hastanın araştırmayı kabul etmeme veya araştırmaya katıldıktan sonra, devam etmek istemezse araştırmadan çıkabilme hakkı vardır.

Araştırma sırasında elde edilen bilgiler bilimsel amaçlarla veya eğitim amacıyla kullanılabilir.

Araştırmaya katılmaktan ötürü hastaya bir bedel ödenmez, ve hastada herhangi bir ücret talebinde bulunamaz.

Araştırma sürecinde hastanın tıbbi bir sorunla karşılaşması durumunda gönüllü veya yakınlarının ilişki kurabileceği kişi:

Dr. Ayşen Türedi
SDÜ.Tıp Fakültesi Pediatri AD.
Tel: 0 246 2112255
0 246 2112091

Araştırma hakkında bana sözlü ve yazılı açıklama yapıldı. Bilmek istediğim her şeyi sordum. Bu araştırmaya, kendi rızamla, hiç baskı ve zorlama olmadan katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın velisinin
Adı:
Adresi:
Tel:
İmza:

Açıklamayı yapan araştırmacının
Adı: Dr. Ayşen Türedi
İmza:

EK-II

SDÜ TIP FAKÜLTESİ PEDIATRİ AD. HEMİPLEJİK SEREBRAL PALSİSİ ÇOCUKLARDA ETYOLOJİDE TROMBOTİK FAKTÖRLERİN ROLÜ

İsim: Anne-Baba isimleri:
Doğum tarihi: Aile adresi:
Doğum yeri: Telefon no:
Cinsiyet:

Annenin yaşı (doğumda):

Babanın yaşı (doğumda):

Akrabalık:

Doğum şekli: () C/S

() NSVY

Önceki doğumlarda: () Düşük

() Doğduktan kısa bir süre sonra ölüm

() Ölü doğum

Akrabalarda serebral palsy, MR, CNS malformasyonu :

Akrabalarda erken MI, tekrarlayan düşükler, inme..:

Prenatal nedenler:

() İntrauterin enfeksiyonlar

() Fetal hipoksi (eklamsi, preeklamsi, abrupto plasenta)

() İlaç kullanım öyküsü

() Kanama

() Annede metabolik hastalık (diabet..)

() Çoğul gebelik

Perinatal/postnatal:

() Doğumda ağlama

() Doğumda morarma

() Yoğun bakım tedavisi (gün:)

() Prematüritelik (doğum haftası:)

() Düşük doğum ağırlığı (doğum kilosu:)

() İntrakraniyal kanama

() Sepsis

() Menenjit

() Kernikterus

Konvulziyon: ()

MR : ()