

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Betül BİNER

**129676**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İSKEMİK İNMEYE BAĞLI  
HEMİPLEJİ ETYOLOJİSİNDE FAKTÖR V LEİDEN  
MUTASYONU VE DİĞER TROMBOFİLİ  
FAKTÖRLERİNİN ROLÜ**

129676

( Uzmanlık Tezi )

**Dr. Rıdvan DURAN**

**T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM BAKANLIĞI  
EĞİTİM TEKNOLOJİLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ  
E-LEZİZ**

EDİRNE-2003

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek, ilgi ve yardımını gördüğüm çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Özer PALA'ya;

Tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında her aşamada bana yol gösteren, destek olan, motive eden tez yürütücüm, değerli hocam Doç. Dr. Betül BİNER'e;

Asistanlığım süresince her aşamada destek, ilgi ve yardımlarını gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Betül ACUNAŞ, Prof. Dr. Serap KARASALİHOĞLU, Doç. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Filiz TÛTÛNCÛLER, Yrd. Doç. Dr. Ûlfet VATANSEVER, Yrd. Doç. Dr. Naci ÖNER, Yrd. Doç. Dr. Coşkun ÇELTİK'e;

Laboratuvar çalışmalarımındaki desteklerinden dolayı Prof. Dr. Özden VURAL, Doç. Dr. Muzaffer DEMİR ve tüm Hematoloji Laboratuvarı çalışanlarına;

Birlikte çalışmakta mutluluk duyduğum değerli çalışma arkadaşlarıma saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
TANIM VE TARİHÇE	3
PIHTILAŞMA FİZYOLOJİSİ	4
TROMBOFİLİ NEDENLERİ	9
KALITSAL TROMBOFİLİLERDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	25
ÇOCUKLUK ÇAĞI İNMELERİ	26
GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
BULGULAR	34
TARTIŞMA	43
SONUÇLAR	50
TÜRKÇE ÖZET	52
İNGİLİZCE ÖZET	54
KAYNAKLAR	56
EKLER	66

## SİMGE VE KISALTMALAR

ADP	:	Adenozin difosfat
AFA	:	Antifosfolipid antikor
AFS	:	Antifosfolipid sendromu
AKA	:	Antikardiolipin antikor
APC	:	Aktivated protein C
APC-SR	:	Aktivated protein C-sensitivity ratio
aPTT	:	Activated partial thromboplastin time
AT	:	Antitrombin
AT III	:	Antitrombin III
C <sub>1</sub> INH	:	C <sub>1</sub> inhibitör
C4b-BP	:	C4b-bağlayıcı protein
DF	:	Doku faktörü
DFYİ	:	Doku faktörü yolu inhibitörü
FPA	:	Fibrinopeptid A
FPB	:	Fibrinopeptid B
FV	:	Faktör V
FVL	:	Faktör V Leiden
FVII	:	Faktör VII
FVIII	:	Faktör VIII
FIX	:	Faktör IX
FX	:	Faktör X
FXI	:	Faktör XI

FXII	:	Faktör XII
FXIII	:	Faktör XIII
HC-II	:	Heparin cofactor-II
IL-1	:	Interleukine 1
LA	:	Lupus antikoagülanı
LDL	:	Low density lipoprotein
MTHFR	:	Metilen tetrahidrofolat redüktaz
NO	:	Nitrik oksit
PAI-1	:	Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PC	:	Protein C
PgG <sub>2</sub>	:	Prostoglandin G <sub>2</sub>
PgI <sub>2</sub>	:	Prostoglandin I <sub>2</sub>
PL	:	Fosfolipid
PS	:	Protein S
RPR	:	Rapid plasma reagin
TNF	:	Tumor necrosis factor
t-PA	:	Tissue plasminogen activator
VWF	:	von Willebrand faktör
YMAK	:	Yüksek molekül ağırlıklı kininojen

## GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuklarda tromboza erişkinlere göre daha az oranda rastlanmakla birlikte, 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, olguların büyük bir kısmında neden bulunamamaktadır (1,2). Önceki yıllarda primer tromboz olaylarının etyolojisinde Antitrombin III (ATIII) eksikliği, Protein C (PC) eksikliği, Protein S (PS) eksikliği ve disfibrinojenemiler bilinmekteyken, Dahlback ve arkadaşları (3) 1993 yılında aktive protein C (APC) direncini tanımlamışlardır. APC direncinin moleküler patolojisi, ilk kez 1994 yılında Bertina ve arkadaşları (4) tarafından aydınlatılmıştır. APC direncine faktör V (FV) genindeki bir mutasyonun sebep olduğunu saptamışlardır. Birinci kromozomun uzun kolunda bulunan FV geninin 1691. pozisyonundaki adenin ile guaninin yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan mutant gen, FV'in ağır zincirinin 506. pozisyonundaki arginin yerine glutaminin geçmesine neden olmaktadır. Bu mutant genden sentezlenen FV molekülü, "FV Leiden (FVL)" olarak tanımlanmış ve toplumdaki sıklığı %3-5 olarak bildirilmiştir (4,5). APC direnci trombozlu olgularda %20-40 arasında saptanmıştır (5). APC direncine neden olan bu genetik patoloji, normal populasyonda asemptomatik olarak da bulunmaktadır (5,6).

Bunun dışında FV Leiden mutasyonu ile birlikte veya tek başına PC, PS ve ATIII eksikliklerinin varlığı da tromboz oluşumunu kolaylaştırmaktadır (7)

Negatif yüklü fosfolipidlerle etkileşen bir grup antikora genel olarak "antifosfolipid antikorlar (AFA)" denmektedir. Yüksek titrede AFA ile birlikte tekrarlayan arter veya ven trombozları, tekrarlayan düşüklükler ve trombositopeni gibi klinik veya laboratuvar bulgularının

varlığı Antifosfolipid Sendromu (AFS)'nu oluşturur. Beyin arterlerinde tromboza bağlı olarak geçici iskemik ataklar veya infarktüsler görülebilir (8).

Kalıtsal trombofilik tablolarını, edinsel olanlardan ayıran bazı özellikler vardır. Kalıtsal trombofilide trombozun erken yaşta görülmesi, en az bir aile bireyinde eksikliğin gösterilmesi ve/veya tromboz olması, beklenmeyen bölgelerde (serebral veya mezenterik ven trombozu) tromboz görülmesi, kolaylaştırıcı risk faktörleri olmadan trombozun tekrarlanması, antikoagülan tedavi altında tekrarlayıcı tromboz ataklarının görülmesi gibi özellikler sayılabilir (9,10). Bu nedenle çocuklarda görülen tromboz olaylarında, çoğunlukla kalıtsal trombofilik nedenleri araştırılmalıdır. Tromboza bağlı iskemik inme sonucu hemipleji gelişen çocuk vakalar üzerinde yapılan çalışmalarda, en sık iki neden olarak FVL mutasyonu ve AFA bulunmuştur. Kenet ve arkadaşlarının (8) iskemik inmeli çocuklar üzerinde yaptıkları bir kontrollü vaka çalışmasında, iskemik inmeli 58 çocuğun 10'unda (%17,2) FVL mutasyonu, 9'unda (%15,5) AFA saptamışlardır. Bu nedenle hemiplejik vakalarda etyolojinin tespit edilmesi gerekmektedir. Bu hastalarda trombozun tekrarlama olasılığı nedeniyle cerrahi girişim, uçak yolculuğu, hareketsizlik v.b. gibi risk faktörleri varlığında profilaktik antikoagülan tedavi planlanmalıdır. Etiyolojisi saptanan hemiplejik çocuk hastaların aile üyelerinin önceden incelenip böyle bir komplikasyonla karşılaşmadan önce yaşam tarzının düzenlenmesi, trombozu arttıran risk faktörlerinden kaçınmasının sağlanması ve gerekli durumlarda profilaktik antikoagülan tedavinin verilmesi önemlidir.

Bu çalışmada; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (T.Ü.T.F.) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan ve Trakya Üniversitesi (T.Ü.) Zihin ve Hareket Özürlü Çocuklar Eğitim, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden takipli, iskemik inmeye bağlı hemipleji gelişen çocuk hastalarda antifosfolipid antikörlerin, APC direncinin, APC direnci saptanan olgularda FV Leiden mutasyonunun, kombine bozukluk açısından FV Leiden mutasyonu ile birlikte veya tek başına PC, PS ve ATIII eksikliklerinin ve faktör VIII (FVIII) yüksekliğinin ne oranda görüldüğünün saptanması ve tromboz nedeni saptadığımız hemiplejik çocuk hastaların aydınlatılması, aile üyelerinin taranması ve gerekli durumlarda profilaktik tedavi önerilerinin yapılabilmesi amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### TANIM VE TARİHÇE

Trombofili (Thrombo-philia: trombozu sevmeye) tromboza eğilim yaratan tablolara tanımlanmakta kullanılan bir terimdir. Kanamaya neden olan bozukluklar yüzyıllardır bilindiği halde, bunun tersi yani tromboza neden olan bozuklukların tanımı oldukça yenidir. Rudolph Virchow'un 1856'da tarif ettiği triad hala geçerliliğini korumaktadır (11). Buna göre trombüs gelişiminde 3 faktör rol oynamaktadır:

- 1) Damar hasarı
- 2) Kan akımında yavaşlama (staz)
- 3) Kanın bileşimindeki değişiklikler

Tromboz gelişimi multifaktöriyeldir. Çok sayıda edinsel ve kalıtsal faktörün değişik mekanizmalarla tromboz oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. Arteriyel ve venöz sistemde trombüs oluşumunun farklı olması, bu iki sistemde farklı etyolojilerin rol oynadığını düşündürmektedir. Arteriyel sistemde endotel hasarı ve trombositlerin fonksiyonel bozukluklarının önemli rol oynadığı, venöz sistemde ise daha çok staz ve pıhtılaşma sistemine ait bozuklukların tromboz gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Çoğu pıhtılaşma sistemini kontrol altında tutan doğal mekanizmaların bozuklukları olan kalıtsal trombofilik sendromların büyük bir kısmında sadece venöz tromboz eğiliminin olması dikkat çekicidir.



Trombotik olayların ailesel olabileceği yüzyılım başında dikkati çektiği halde, ancak 1960'ların sonunda kalıtsal trombofililer aydınlatılmaya başlanmıştır. İlk kez 1965'de ATIII eksikliğinin tromboza eğilim yarattığı gösterilmiştir (12). Ardından 1981'de PC eksikliği ve 1984'de PS eksikliği tanımlanmıştır. Bu üç eksiklik, kalıtsal trombofililerin sadece %15'inden sorumludur (12,13). 1993'de Dahlback ve arkadaşlarının (3) APC direncini ve 1994'de Bertina'nın (4) FVL mutasyonunu tanımlamaları trombofilili ailelerin %50'sinde, trombozlu hastaların ise %20'sinde etyolojinin aydınlatılmasını sağlamıştır. 1994'de hiperhomosisteineminin (14), 1996'da protrombin geninde bir mutasyonun (protrombin 20210 alleli) (15) kalıtsal trombofilie yol açtığı gösterilmiştir. Bunlar dışında her geçen gün kalıtsal trombofilie neden olduğu iddia edilen bozukluklar tanımlanmaktadır. Günümüzde hala kalıtsal trombofilie düşünülen vakaların %40-60'ında tüm incelemelere rağmen nedeni ortaya koymak mümkün olamamaktadır.

Klinik çalışmalar ve toplum taramaları kalıtsal trombofilie nedenlerinin hemen hemen tamamının venöz tromboza eğilim yarattığını göstermektedir. Hiperhomosisteinemi dışında, diğer kalıtsal nedenlerin arteriyel tromboz eğilimi yarattığını gösteren toplum çalışması yoktur. Kalıtsal trombofilie nedenlerini genetik olarak taşıyan bireylerde tromboz riski artmakla birlikte, yaşamları boyunca hiçbir trombotik atak geçirmemeleri de mümkündür. Ayrıca bu kişilerde tekrarlayan trombotik ataklar arasında uzun süren asemptomatik dönemler olabilmektedir. Bu durum tek başına kalıtsal nedenlerin yeterli olmadığını, tromboz gelişiminde bazı edinsel faktörlerin katkısı olduğunu göstermektedir (9,11,13,16-18).

## **PIHTILAŞMA FİZYOLOJİSİ**

Pıhtılaşma sisteminin uyarılması, fibrin oluşumu ile sonlanan bir dizi karmaşık olayları içerir. Pıhtılaşma mekanizması damar hasarı ile başlar ve yirmiden fazla farklı proteinin başlangıçtaki birkaç adet molekülden yeterli büyüklükte, tamamen gelişmiş bir pıhtı oluşmasını sağlayacak şekilde hızlı ve kontrollü etkileşimlerini içerir. Pıhtı oluşumunda rol oynayan mekanizmalar şunlardır;

1. Vazokonstrüksiyon,
2. Trombosit adhezyonu ve agregasyonu,
3. Fibrin oluşumu.

Pıhtı oluşumunu başlatan olaylar, damar hasarına yanıt olarak ortaya çıkan vazokonstrüksiyonla başlar. Endoteldeki hasar sonucu ortaya çıkan subendotelial doku, hem trombositlerin yapışması için zemin hazırlar, hem de faktör VII'ye (FVII) bağlanarak pıhtılaşmayı başlatacak olan Doku faktörünün (DF) kaynağıdır (19-21).

Trombositlerin subendotelialyuma yapışmasını (adhezyon) takiben, trombosit kümeleşmesi (agregasyon) başlar. Endotel hasarı oluştuktan sonra, trombositler saniyeler içinde subendotelial kollajen fibrillerine Ia ve IIa diye adlandırılan ve glikoprotein yapısında olan reseptörleri ile yapışırlar. Von Willebrand faktörü (vWF) trombositlerdeki Ib reseptörü ile kollajen lifler arasında köprü oluşturur. Agregasyonu aktive eden subendotel dokuda bulunan kollejen tip IV, tipV ve mikrofibrillerdir. Agregasyon sırasında trombositlerden salınan adenosin difosfat (ADP), prostaglandin G<sub>2</sub> (P<sub>g</sub>G<sub>2</sub>) ve tromboksan A<sub>2</sub> gibi maddeler agregasyonun artarak devamını sağlarlar. Diğer yandan eşzamanlı olarak başlayan pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile oluşan trombin de trombosit agregasyonuna katkıda bulunur (22).

Pıhtılaşma proteinleri, pıhtılaşma için gerekenin çok üzerindeki miktarlarda aktifleşmemiş proenzim ve zimojenler halinde dolaşımında bulunurlar. Koagülasyon faktörleri, serin proteazlar veya enzimatik aktivitesi olan protein/fosfolipid kompleksleri ile uyarılarak aktifleştirilir. Pıhtılaşma sisteminin uyarılması intrinsek (kontakt protein yolu) ve ekstrinsek (doku faktörü yolu) sistemle olmaktadır (Şekil 1). Bu iki yol arasında birbiri ile etkileşen ve kendi kendini sınırlayan veya uyarıcı mekanizmalar vardır. Pıhtılaşma sistemini intrinsek ve ekstrinsek sistem diye ikiye ayırmak ancak konunun teorik olarak daha iyi anlaşılabilmesine yardımcı olmaktadır. İn vivo ortamda bunu göstermek mümkün değildir. Çünkü DF ve Faktör VIIa (FVIIa) kompleksi güçlü bir Faktör IX (FIX) ve Faktör X (FX) aktifleyicisidir. FXa ve trombin, hem intrinsek, hem de ekstrinsek yolla oluşabilmektedir. Oluşan trombin FVIIIa ve FVa üzerinden pıhtılaşmayı tekrar uyarmaktadır (1,20,21).

Ekstrinsek sistemin (Doku faktörü yolu) travma sonucu uyarılması ile ortaya çıkan DF'ü doğrudan FVII'yi aktifleştirir, bu da kalsiyum ve fosfolipid varlığında FX'u, FXa şeklinde aktifleştirir. DF'ü yolu aynı zamanda FVIIa ile birlikte, FIX'un da uyarılmasını sağlamaktadır.

İtrinsek sistemin (Kontakt protein yolu) uyarılması, faktör XII'nin (FXII), bozulmuş damar yüzeyi veya negatif elektrik yüklü yüzeyle aktifleştirilmesi ile olur. Bu yolda en önemli rolü FXII oynamaktadır. FXII'nin aktifleşmesine yardımcı olan maddeler (kofaktörler) arasında prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojen (YMAK) ve faktör XI (FXI) bulunur. FXIIa

FXI'i, aktif şekli olan FXIa'ya ve prekallikreini, aktif şekli olan kallikreine dönüştürür, bu sonuncu madde de bradikinin oluşturmak üzere YMAK'i parçalar. Ayrıca FXIa, YMAK kofaktörlüğünde FIX'u uyarmaktadır. FIXa, FVIII eşliğinde FX'u, FXa şeklinde aktifleştirir.

Hem intrinsek hem de ekstrinsek sistem ile aktiflenebilen FXa, FVa ile birlikte kalsiyum ve fosfolipid varlığında protrombini trombine dönüştürür. Oluşan trombin;

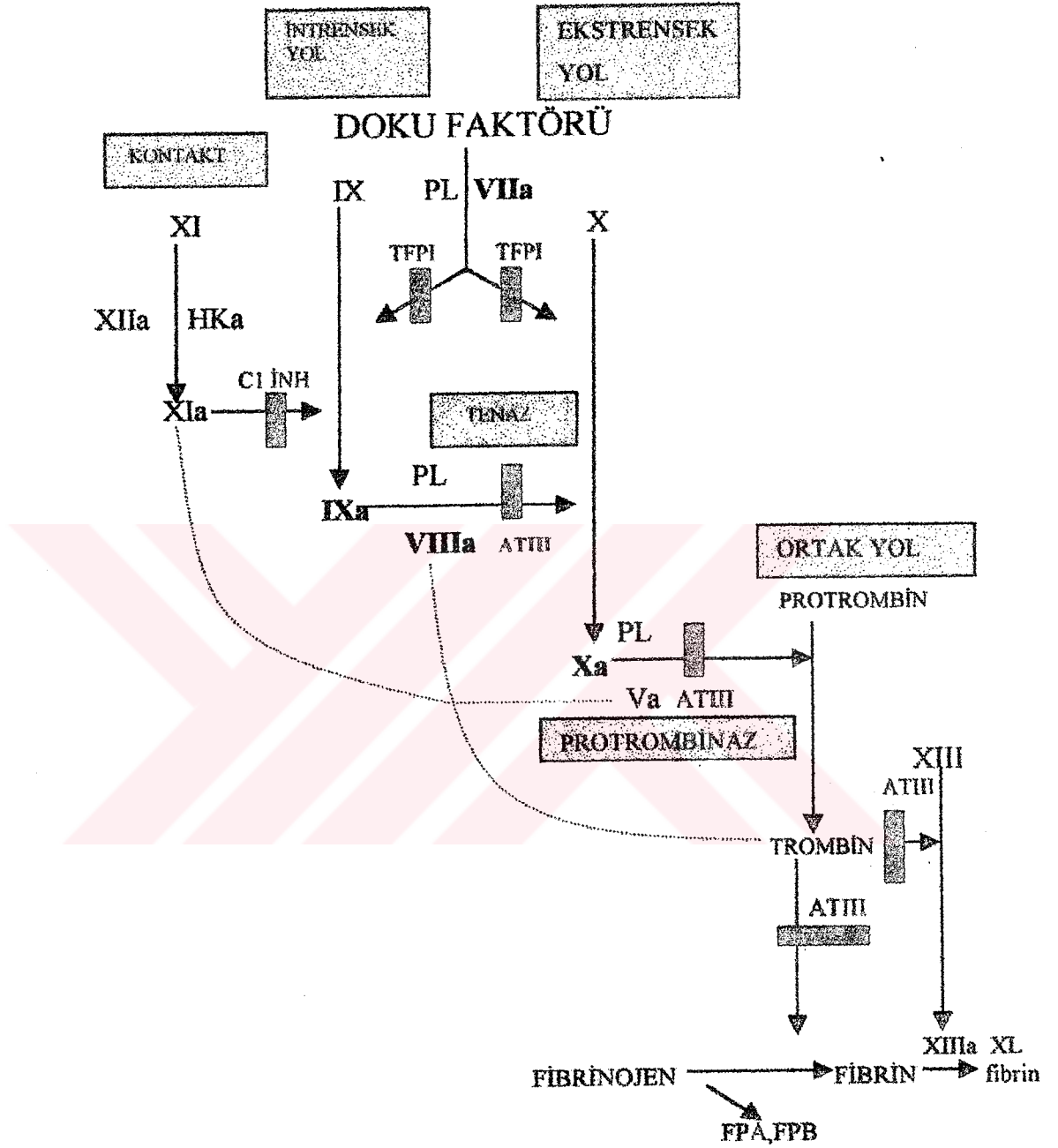
- Trombositleri aktifler,
- Fibrinojeni fibrine dönüştürür,
- FVIII ve FV'i aktifleştirir.

FVIIIa ve FVa trombositlere bağlanır, proteolitik faktörler olan FIXa ve FXa' ya reseptör/kofaktör olarak hizmet ederler. FVIIIa ve FVa kofaktörü oldukları prokoagülan faktörlerin (sırasıyla FIXa ve FXa) katalitik etkilerini artırır. Böylece vasküler hasar olan bölgelerde koagülasyon reaksiyonlarının hızlandırılmasını, trombin oluşumunun hızla artmasına ve sonuçta koagülasyona neden olur (1,20,21).

FXIII tetramerik yapıda bir pıhtılaşma faktörüdür. Trombin ve fibrinojen varlığında aktivasyonu gerçekleşir (FXIIIa). Trombin etkisi ile oluşan fibrin monomerleri arasında köprüler oluşturarak fibrini daha stabil hale getirir.

İnsan vücudunda dolaşımın devamlılığını ve kanın akışkanlığını koruyabilmek amacıyla çok sayıda fizyolojik antitrombotik protein görev yapmaktadır. Bunlara "doğal inhibitörler" adı verilir. Bu proteinlerin görevlerini en iyi şekilde yapabilmeleri damar endotelinin normal yapıda olmasına bağlıdır. Vücudumuzda tromboza karşı en güçlü savunma, doğal inhibitörlerden önce, endotel hücre tabakası tarafından yapılmaktadır (21). Endotelin en önemli görevlerinden biri de adesiv olmayan damar iç yüzeyini sağlamaktır. Bu antikoagülan, fibrinolitik ve antitrombotik mekanizmalar ile sağlanır.

Endotel hücreleri heparin benzeri glikozaminoglikan'ları sentez eder. Bu antitrombin III'ü bağlar ve trombin, faktör X gibi pıhtılaşma proteazlarının inaktivasyonunu katalize eder. Böylece vasküler yüzeye güçlü antitrombin aktivite sağlar ve trombüs oluşumuna karşı korur. Endotel hücresi intrinsek membran reseptörü olan trombomodulin, PS ve PC sentezler. Trombomodulin güçlü bir PC aktivatörüdür. PS varlığında aktive olan PC antikoagülan bir etki gösterir. İnaktive edilen faktörler Va ve VIIIa'dır (21,23).



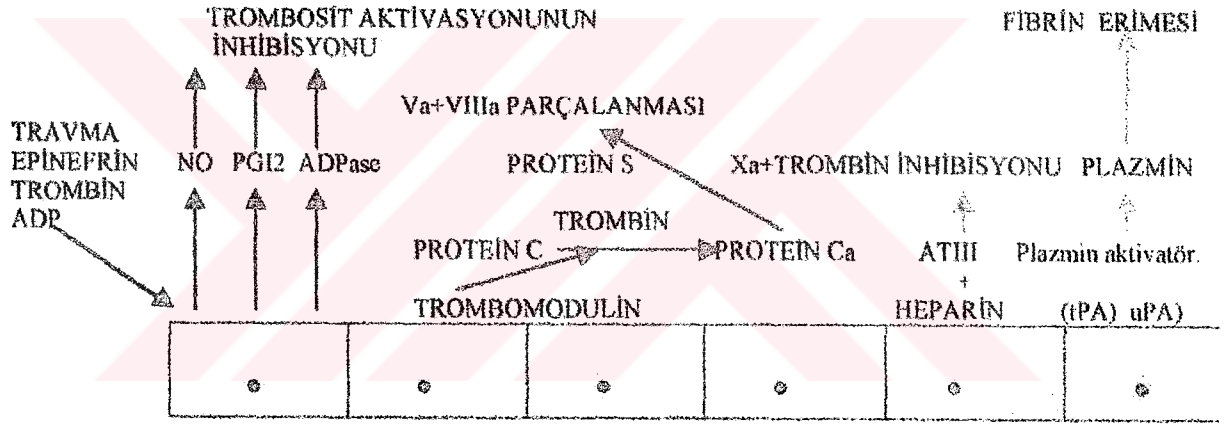
**Şekil 1. Pıhtılaşma sistemi (21)**

(C<sub>1</sub>INH: C<sub>1</sub> inhibitör, TFPI: Tissue factor pathway inhibitor, FPA: Fibrinopeptid A, FPB: Fibrinopeptid B)

İntravasküler fibrinoliz plazminojeni bağlayan ve plazmine döndüren oldukça spesifik bir serin proteaz olan doku plazminojen aktivatörünün (t-PA) sentezi ve açığa çıkması ile damar

yüzeyinde başlatılır. Stres, venöz tıkanma, trombin, histamin ve çeşitli sitokinler tarafından tPA açığa çıkışının düzenlenmesi fibrin parçalanmasının hızıyla direkt olarak ilişkilidir. Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) de endotelde sentez edilir ve açığa çıkar. Bunun düzenlenmesi de fibrinolitik sistemin oranı ve derecesiyle ilişkilidir (21,23).

Endotel hücrelerinden kaynaklanan PGI<sub>2</sub> trombosit agregasyonunu inhibe eder. Trombositlerden kaynaklanan endoperoksitler endotel hücreleri tarafından prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>)'ye dönüştürülür. Endoperoksitler endotel hücrelerine ek bir antitrombojenik potansiyel katar. Endotelden kaynaklanan relaksasyon faktörü=nitrik oksit (NO) trombosit adhezyonu ve agregasyonunu inhibe eder. Endotelyal ADP'az damar duvarında lokal nükleotid konsantrasyonunu azaltarak damar duvarıyla temas eden trombositlerin aktivasyonlarını etkileyebilir (21,23). Endotel hücrelerinin antitrombotik etkisi Şekil 2'de özetlenmiştir (21).



**Şekil 2. Endotelin antitrombotik özelliği (21)**

(ADPase: Adenosine diphosphatase, NO: Nitrikoksit, PGI<sub>2</sub>: Prostaglandin I<sub>2</sub>, t-PA: Doku plazminojen aktivatörü)

Pıhtılaşma sistemi, serin proteazların aktivasyon zinciri olduğu için bu sistemin sınırlandırılması ve kontrolü ancak proteazların inhibisyonu ile mümkün olmaktadır. İnhibitör proteinler olarak adlandırılan bu moleküller içinde, önemli görevleri olan ve çok iyi bilinen bazı proteinlerle birlikte, inhibisyonda rolleri daha az olan ve işlevleri kesinlik kazanmayan proteazlar da vardır. Tüm plazma proteaz inhibitörleri Tablo 1'de özetlenmiştir (21).

**Tablo 1. Plazma proteaz inhibitörleri (21)**

	Plazma Konsantrasyonu		Moleküler Ağırlık Dalton	Hedef Enzimler
	$\mu\text{gr/dl}$	nM		
cd-proteaz inhibitör	2500	4500	55000	FXI, elastaz
Antitrombin III	290	470	62000	aFX, trombin
$\alpha 2$ makroglobulin	2500	340	725000	Kallikrein, plazmin
C1 inhibitör	240	230	105000	aFXII, kallikrein
$\alpha 2$ antiplazmin	70	105	67000	Plazmin
Heparin Kofaktör II	40	60	65000	Trombin
Plazminojen aktivatör aktivatörü	10	20	50000	Doku plazminojeni
ProteinC inh. (PAI-3)	5	1	53000	Protein C, kallikrein
Doku faktörü yolu inhibitörü	0.1	0.25	40000	aFVII+DF aFX+DF

## TROMBOFİLİ NEDENLERİ

Doğal pıhtılaşma inhibitörlerinde ve fibrinolitik sistemde rol oynayan proteinlerin eksikliğinde veya işlevsel bozukluğunda, tromboz oluşumunun kolaylaştığı bilinmektedir (24,25). 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 2 ve Tablo 3'de sırasıyla toplumda belli bir sıklığa ulaşabilen primer trombofili nedenleri ve nadir rastlanan primer trombofili nedenleri (9,11-13,16,17,26), Tablo 4'de ise sekonder trombofili nedenleri gösterilmiştir (9,17,19,27).

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

- 1-) 40-45 yaşından önce ve nedeni açıklanamayan tromboembolizm atakları olanlarda,
- 2-) Alishılmadık bölgelerde (serebral, üst ekstremite, batin içi damar) tromboz gelişenlerde,
- 3-) Tekrarlayıcı, gezici veya masif tromboz öyküsü bulunanlarda,
- 4-) Ailesinde tromboembolizm öyküsü saptananlarda,
- 5-) Warfarine bağlı deri nekrozu öyküsü olanlarda,
- 6-) Neonatal tromboz öyküsü olanlarda düşünülmelidir (9,12,13).

**Tablo 2. Toplumda belli bir sıklığa ulaşabilen primer trombofili nedenleri (9, 11-13, 16,17,26)**

<b>Bozukluk</b>	<b>Toplumdaki sıklığı (%)</b>	<b>Trombozlu hastalarda sıklığı (%)</b>
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 3. Nadir rastlanılan primer trombofili nedenleri (9,11-13,16,17,26)**

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

**Tablo 4. Sekonder trombofili nedenleri (9,17,19,27)**

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

Venöz trombüs, kan akımının yavaşladığı veya türbülant olduğu büyük venlerde ve sinüslerde, çoğunluğu fibrin ve eritrositlerden, daha az oranda lökosit ve trombositlerden oluşan kırmızı trombüsler şeklinde meydana gelmektedir. Arteriyel sistemde oluşan ve beyaz trombüs adı verilen pıhtılar, asıl olarak fibrin lifleri ve trombosit içerir. Trombüsün oluşumu, gelişimi ve dağılması trombojenik uyarılarla, koruyucu mekanizmalar arasındaki dengelere bağlıdır. Venöz tromboemboli oluşumunda, staz ve hiperkoagülabilitenin birlikteliğinin daha etkili olduğu, fakat staz ve endotel zedelenmesi birlikteliğinin daha az etkili olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (1,19,28). Venöz trombozda bölgesel olarak damar içi uyarılarla pıhtılaşma başlamakta, var olan staz, aktifleşmiş pıhtılaşma proteinlerinin o bölgeden temizlenmesini engellemekte ve akımın türbülant olmasını sağlamaktadır. Doku zedelenmesi ile birlikte, interlökin 1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF) ve endotoksinler, endotelden kaynaklanan PAI- 1 ve endotelial DF sentezini ve salınımını artırır. Bunların sonucu tromboz oluşumu kolaylaşmaktadır (1).

İnsan vücudu bir taraftan kanamayı önlemek için hemostaz mekanizmalarını oluştururken, diğer taraftan dolaşımın devamlılığını ve kanın akışkanlığını koruyabilmek

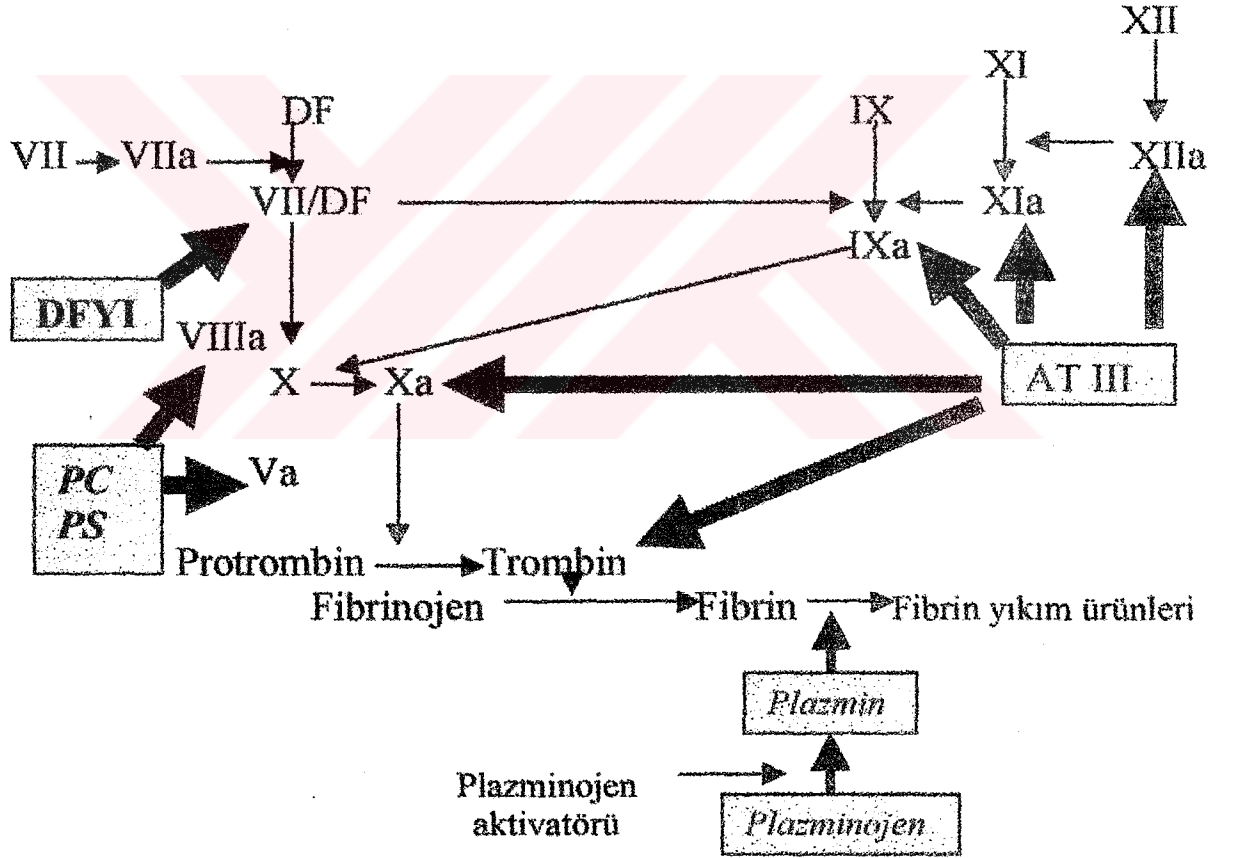


amacıyla çok sayıda fizyolojik, antitrombotik mekanizmaları harekete geçirir. Tromboz oluşumunun önlenmesinde etkili olan antitrombotik mekanizmaların düzenlenmesi “doğal inhibitörler” adı verilen proteinler ile sağlanır (29).

Bilinen doğal inhibitörler etki mekanizmalarına göre 3 gruba ayrılırlar (30,31):

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

Koagülasyon sisteminin bütün önemli basamaklarını kontrol altında tutacak şekilde etki göstererek dolaşımda fibrin oluşumunu ve depolanmasını sınırlandırmaya ve durdurmaya çalışan antitrombotik mekanizmalar Şekil 3 'te özetlenmiştir (32).



**Şekil 3. Antitrombotik mekanizmalar (32)**

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

## Antitrombin (AT) Sistemi

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

AT III bir plazma glikoproteini olup hem karaciğer hem de vasküler endotel hücreleri tarafından sentez edilir. Serin proteaz inhibitörleri ailesinin bir üyesidir. İnsan AT III'ü, 58000 dalton ağırlığında ve plazma konsantrasyonu yaklaşık 140 µg/ml düzeyinde bulunur. Elektroforetik olarak α<sub>2</sub>- globulin gibi hareket eder. AT III, primer olarak trombini inhibe eder. 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 (29,30,33). AT III geni 1. kromozomdadır (1q23-1q24) (9,11,12).

AT III eksikliği: Kalıtsal ve edinsel olarak görülebilmektedir. Kalıtsal olarak otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Heterozigot ve homozigot şekli tanımlanmıştır. Homozigot şekli hayatla bağdaşmaz. AT III eksikliğinde venöz tromboemboli riski artar (30,31,33-35). Yıllık prevalansı yaklaşık 1/2000-5000'dir. İlk kez 1965 yılında Egeberg ailesel tromboz hikayesi olan Norveç'li bir ailede, AT III aktivitesini normalin %40-50'si olarak buldu (10).

Genel popülasyonda AT III eksikliği prevalansı yaklaşık 1/250-500 olarak bildirilmiştir (36-38). AT III eksikliği saptanan bireylerin yaklaşık %65'i, en az bir kez venöz trombotik bir atak geçirirler. Atak yaşı genellikle 10 yaşından sonra olur ve risk yaşı yaşlanmayla birlikte artar (36). İlk tromboz atağında yaklaşık %42 oranında kolaylaştırıcı bir risk faktörü saptanamazken, %58 oranında gebelik, travma, cerrahi müdahale, oral kontraseptif kullanımı gibi bilinen risk faktörlerinden biri saptanır. Tekrarlayıcı tromboz ataklarına %60'ında rastlanırken, pulmoner emboli yaklaşık %40'ında görülür (10). 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. ATIII miktar olarak normaldir, ancak fonksiyonu bozuktur (10). Bunun da 3 tipi vardır:

Tip II RS: AT III'ün 'reaktif site' defekti.

Tip II HBS: 'Heparin binding site' defekti.

Tip II PE: 'Pleitropic effect'. Multipl fonksiyonel defekt.

Akut tromboz, karaciğer parankim hastalığı, nefrotik sendrom, östrojen tedavisi ve heparin tedavisi gibi durumlarda edinsel olarak AT III eksikliği görülebilmektedir (10).

Heparin kofaktör II (HC-II): 64.000 dalton molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Trombin ve kimotripsini inhibe eden HC-II'nin, AT III'ün aksine, FXa, FXIa, FIXa ve plazmin üzerine önemli etkisi yoktur. HC-II'nin inhibitör etkisi heparin, dermatan, dekstran sülfat ve diğer sülfatlı polisakkaridler varlığında artar. Nadir rastlanılan kalıtsal HC-II eksikliğinin geçiş şekli otozomal dominanttır. HC-II eksikliğinin trombozla ilişkisi kesin değildir. Klinik tablo arteryel ya da venöz trombozlardan, semptomsuz HC-II eksikliğine kadar uzanan geniş bir spektruma dağılmıştır (27,39).

Doku Faktörü Yolu İnhibitörü (DFYİ): Son yıllarda, daha önceleri lipoproteinle ilişkili pıhtılaşma inhibitörü ( lipoprotein-associated coagulation inhibitör) olarak bilinen, DFYİ (tissue factor pathway inhibitor: TFPI) adında yeni bir inhibitör protein olduğu saptanmıştır (27). Plazma lipoprotein fraksiyonunda yer alan DFYİ, endotel yüzeyine bağlanır. Heparin, endotelden DFYİ salınımına neden olur. DFYİ, asıl görevi olan DF / FVIIa kompleksini inaktive edebilmek için önce FXa'ya bağlanmalıdır. DFYİ'nin FXa'ya bağlanması sırasında FXa da inaktive olur. AT III, PC ve PS eksikliğinde tromboz geliştiği kesin olarak bilinmektedir, ancak şimdiye dek DFYİ eksikliği ve trombozu olan bir hasta tanımlanmamıştır. Bu nedenle klinik önemi bilinmemektedir (39,40).

### **Trombomodulin-Protein C-Protein S Sistemi**

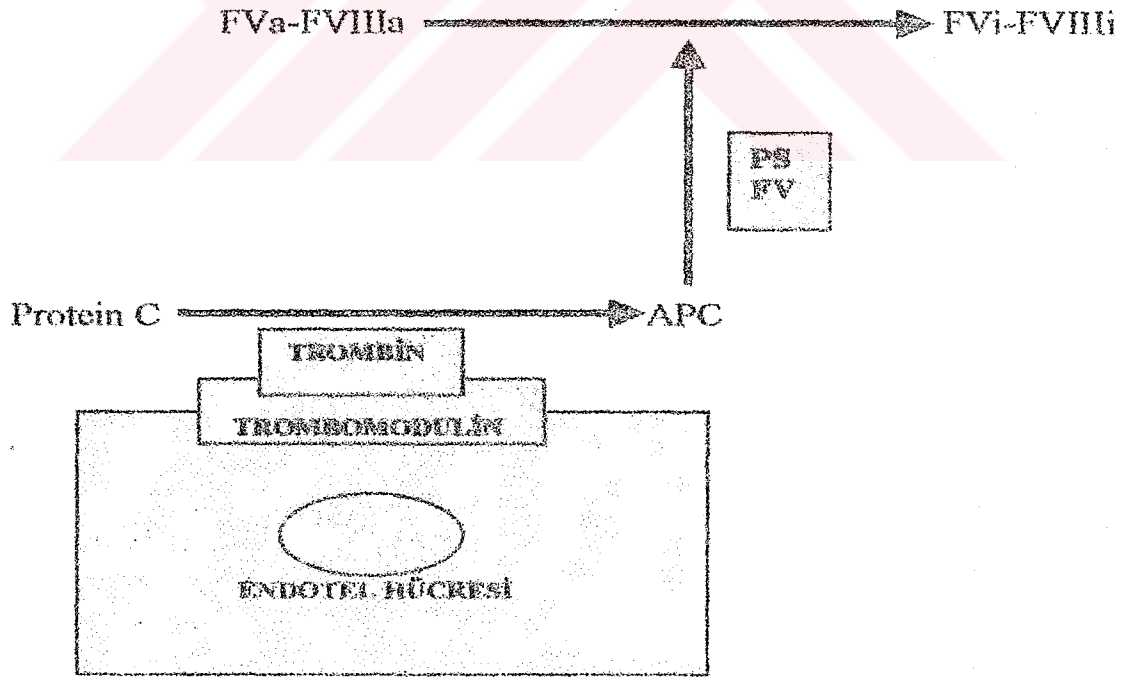
Hemostazın kontrolünde heparin-ATIII sisteminden sonra, ikinci zimojen protein sistemi, PC antikoagülasyon yoludur. PC ve etkilerinin varlığı 1960'lı yılların başında bilinirken, elde edilmesi ancak 1976 yılında Stenflo tarafından gerçekleştirilmiştir (10). 1961 'de Seegers ve Ulutin (41) "Autoprothrombin IIa" adıyla ilk kez insandan elde etmişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalar sonucunda maddenin PC olduğu anlaşılmıştır. PC eksikliğine bağlı olarak saptanan, kalıtsal tromboz olayı ise ilk kez Griffin (42) tarafından bildirilmiştir.

### **Protein C**

İnsan PC molekülünün yapısını kodlayan gen, 2. kromozom üzerinde (2q13- 2q14) ve

yaklaşık 11 kilobaz içermektedir. Dokuz ekzonu, 461 aminoasidli bir öncü proteini kodlar. Geriye kalan 98 ekzon, K vitaminine bağlı proteinleri kodlayan genlerin yapısı ile benzerdir. PC'nin yapısı, diğer K vitaminine bağlı proteinlerin yapısı ile benzerlik gösterir. Yapısında hafif zincir üzerinde Ca iyonu bağlayan G1a kısmı, epidermal büyüme faktörü kısmı (iki kısım) ve ağır zincir üzerinde serin proteaz kısmı olarak tanımlanan üç bölümü vardır. Olgun PC molekülünün yaklaşık %25'i karbonhidrattır. Glikozillenmemiş (N-oligosakkaritlenmemiş) moleküller isimlendirilmiş olup, birincisine  $\beta$  protein C, ikincisine  $\gamma$  protein C denilmiştir (41). Protein C'nin özellikleri Tablo 5'te verilmiştir.

PC plazmada 4mg/L konsantrasyonda bulunur ve yarılanma ömrü yaklaşık 10 saattir. Plazma düzeyi cinse göre değişmemekte, ancak yaşla az da olsa önemli ölçüde artmaktadır (dekat başına yaklaşık %4) (10,41). PC'nin en önemli aktivatörü trombin olup, invitro ortamda PC-trombin ilişkisi oldukça sınırlı ve yavaş olmaktadır. Bu ilişkinin fizyolojik olarak önemi bulunmamaktadır. Esmon ve Owen (43), bu tepkimenin hızlandırılması için, son derecede önemli olan bir endotelial faktöre gereksinim olduğunu gösterdiler. Trombomodülin adı verilen bu endotelial faktörün etkisi ile tepkime hızı, yani PC'nin uyarılması 20.000 kat artmaktadır.



**Şekil 4. Protein C'nin aktivasyonu (27)**

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

Trombomodülinin varlığı endotelial hücre kültürlerinde de gösterilmiş ve kısa bir zaman sonra ise, tavşan akciğer dokusundan elde edilmiştir (43-45). Trombin, trombomoduline bağlandığında prokoagülan özelliğini yitirir ve PC'nin potent bir aktivatörü olur (Şekil 4). APC antikoagülan etkisini, pıhtılaşma sisteminde önemli kofaktör görevleri olan, FVa ve FVIIIa'yı proteolitik olarak parçalayarak yapmaktadır(46).

APC'nin FV ve FVIII'e spesifik bu etkisi için PS ile kompleks oluşturması ve uygun bir fosfolipid yüzey olması gereklidir. FV ve FVIII birbirine benzer molekül yapısında ve yüksek molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir. FV ve FVIII'in uyarılması trombin ile olmakta, APC esas olarak FVa ve FVIIIa'yı parçalamakta, fakat inaktif FV ve FVIII'e etki etmemektedir. FXa ve protrombin de FVa ve FVIII'e bağlanmakta, hatta FXa ile APC FVa-FVIII'ya bağlanmak için bir yarış içinde olmaktadırlar. FXa, FVa-FVIIIa'yı APC'nin yıkıcı etkisinden korumaktadır (46,47).

APC aynı zamanda fibrinolitik sistem ile de ilişkide olup, fibrinolizisi uyarmaktadır. Plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) ile kompleks oluşturup, PAI'nin fibrinolizisi düzenleyici etkisini ortadan kaldırarak plazmini serbest bırakmaktadır (41, 48).

**Tablo 5. Protein C'nin özellikleri (41)**

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

PC karaciğerde ve endotelde yapılmaktadır. Yapımının düzenlenmesinde etkili faktörler henüz bilinmemektedir. APC 'nin inhibisyonu en az iki sistemle olmaktadır. Birincisi PC inhibitör olarak bilinmekte ve yapısı kallikrein bağlayan proteine oldukça benzemektedir. Molekül ağırlığı 57.000 Dalton olup, plazmada yaklaşık 5 mg/L düzeyinde bulunmaktadır (Tablo 1). Heparin, APC ile PC inhibitor arasındaki etkileşme hızını 30 kat artırmaktadır. PC 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. APC'nin ikinci ana inhibitörü de  $\alpha 1$  -antitripsin olup, esas olarak heparinin yokluğunda etki etmektedir. Bunun dışında ayrıca,  $\alpha 2$ -makroglobulin,  $\alpha 2$ - antiplazmin, elastaze ve katepsin G tarafından da inhibe olmaktadır, fakat bu proteinlerin etkilerinin ve işlevlerinin önemi anlayamamıştır (41).

Protein C eksikliği: İlk kez 1981 yılında Griffin ve arkadaşları (37), PC'nin antijenik yapısı normalin %50'sinin altında bulunan ve tekrarlayıcı tromboz hikayesi olan bir hastada tarif etmişlerdir. Ardından birçok araştırmacı, heterozigot PC eksikliğini bildirmişlerdir (49,50). PC eksikliğinin heterozigot şekli otozomal dominant, homozigot şekli otozomal resesif geçişlidir. PC 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 ven ve mezenterik venlerdir. Bu hastaların yaklaşık % 40'ı, pulmoner emboli adaydır. Venöz sistem dışında, arteriyel sistemde de tromboz görülmektedir (10). Bazı araştırmacılar tarafından iskemik inmede de, heterozigot protein C eksikliği olduğu gösterilmiştir (51,52).

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

Protein C eksikliği Tip I (klasik) ve Tip II olmak üzere (Tablo 6) iki ana gruba ayrılmaktadır (12,13,17):

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

Tip II PC eksikliği: Protein C düzeyleri normaldir, ancak fonksiyonu bozuktur. Yaklaşık 22 adet nokta mutasyonuna bağlı tip II protein C eksikliği bildirilmiştir (10).

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

Edinsel protein C eksikliği nedenleri (Tablo 7): Karaciğer hastalığı, üremi, yaygın damar içi pıhtılaşma (DİC), şok akciğeri, ameliyat sonrası solid tümörler, oral antikoagülan kullanımı, antifosfolipid sendromu ve uzun süre hastanede yatmaktır (9,12,18,53).

### 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 olan PS'dir, bu kısım C4b-BP'ye bağlı kısım ile denge halindedir (10,54). PS'in kendisi de tenaz ve protrombinaz komplekslerini inhibe edebilir, bu reaksiyon APC'den bağımsızdır. PS aktivitesi genellikle %70-140 arasındadır. %30'dan az olması konjenital eksiklik lehine değerlendirilmektedir. Geni 3. kromozomdadır (3p11.1-3p11.2).

Protein S eksikliği: İlk kez 1984 yılında Comp (55) ve Schwartz (56) tarafından birbirinden farklı zamanlarda tarif edilmiştir. 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. Semptomsuz PS eksikliği de olabilir. Semptomatik ise semptomlar genellikle 30 yaşından önce başlar ve hastanın soy geçmişinde genellikle trombotik bir hastalık öyküsü vardır. PS eksikliğine bağlı tromboz bildirilen hastaların büyük bir bölümünün PS düzeyleri normalin %15 ile %37'si arasında değişir ve heterozigotturlar (55-57). Aynen PC eksikliğinde olduğu gibi, PS eksikliğinde de benzer edinsel tablolar söz konusu olmaktadır (57). 3 tip PS eksikliği (Tablo 6) tanımlanmıştır (12,13,16,17,26):

Tip I PS eksikliği: Total ve serbest PS miktarları azalmıştır ve fonksiyonu bozuktur.

Tip II PS eksikliği: Total ve serbest PS miktarları normaldir ve fonksiyonu bozuktur.

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

Edinsel protein S eksikliği nedenleri (Tablo 6): Karaciğer hastalığı, yaygın damar içi pıhtılaşması, nefrotik sendrom, gebelik, akut trombotik olay sonrası (yedi gün içerisinde) ve

sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu, oral antikoagülan kullanımı, oral kontraseptif kullanımı, uzun süre hastanede yatma ve akut inflamasyondur (57).

**Tablo 6. Protein C ve protein S eksikliği tipleri, şekilleri ve klinik belirtileri (57)**

Tip	Geçiş Şekli	Nedenler	Klinik Belirtiler
<b>PROTEIN C EKSİK.</b>			
<b>Kalıtsal</b>	Heterozigot		Venöz tromboembolik hast. Warfarine bağlı deri nekrozu
	Homozigot		Neonatal purpura fulminans Venöz tromboembolik hast.
<b>Edinsel</b>		KC hast., üremi, DIC, şok akc., solid tümörler	
<b>PROTEİN S EKSİK.</b>			
<b>Kalıtsal</b>	Heterozigot		Venöz veya arteriyel hastalık
	Homozigot		Venöz tromboembolik hast.
<b>Edinsel</b>		KC hast., DIC, nefrotik send., gebelik, akut trombolik olay sonrası (yedi gün içerisinde), SLE	Venöz tromboembolik hast.

### Trombomodulin

Trombomodulin-PC-PS sisteminin üçüncü komponenti olan trombomodulin, beyin kapiller endoteli hariç tüm endotel hücre yüzeyinde yerleşmiş integral bir proteindir. Protein C'nin antikoagülan olarak iş görebilmesi için, aktive edilmesi yani APC'ye dönüşmesi gerekir. Trombin PC'yi aktif duruma getirmekte, ama bu aktivasyon fizyolojik bakımdan önem taşımayacak derecede yavaş olmaktadır(47). İlk defa Esmon ve arkadaşları (45), 1982'de endotel hücreleri üzerindeki ve ismini "trombomodulin" diye tanımladıkları trombin reseptörünü, saflaştırıp elde etmeyi başardılar. Molekül ağırlığı 68.000 Dalton ağırlığında olan trombomodulin, kalsiyum iyonları varlığında trombine bağlanır ve APC meydana getirilme hızını bin kat artırır. Trombomodulin pıhtılaşma sistemini 3 yolla etkilemektedir. Birincisi PC'nin trombin ile aktivasyonunda kofaktör rolü oynamakta ve PC aktivasyon hızını artırmaktadır. İkincisi trombomodulin trombini bağlayarak pıhtılaşma sisteminde trombinin diğer basamaklardaki etkisini yok eder ve büyük moleküller üzerindeki proteolitik etkisini engeller.



Üçüncüsü ise, yapısında galaktozaminoglikan içerdiğinden ATIII yolu ile trombinin inaktivasyonunu arttırmaktadır. Ortamdaki kalsiyum iyonu, trombin ile PC'nin uyarılmasını inhibe ederken, ortamda trombomodulin varlığında bu olayı aktive eder (46,47). Trombomodulinin eksikliği veya yapısal bozukluğu ile ilgili bir tromboza yatkınlık durumu bildirilmemiştir.

### **Aktive Protein C'ye Karşı Yetersiz Antikoagülan Yanıt (Aktive Protein C Direnci)**

Normal plazmaya APC eklendiğinde, FVa ve FVIIIa'nın parçalanmasına bağlı olarak aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzar. Dahlback ve arkadaşları (3) 1993 yılında, birbirleri ile akraba olmayan 3 hastanın plazmasına APC eklenmesiyle beklenen antikoagülan yanıtın az veya hiç olmaması durumunu bildirmişlerdir. Plazmaya APC eklendiğinde aPTT uzaması beklenirken, bu grup hastalarda beklenen uzama daha az veya hiç olmamaktadır. Bu durumu APC direnci (rezistansı) olarak tanımlamışlardır. Aynı hastanın venöz tromboz öyküsü olan yakınlarında da APC direncinin saptanması bu bozukluğun genetik bir defekte bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Dahlback, APC direncinin PC'nin aktivasyonunda rol oynayan bir kofaktörün eksikliğine yada FV veya FVIII genlerindeki bir mutasyona bağlı olabileceğini ileri sürmüştür (58). Daha sonra yapılan çalışmalarda, APC dirençli olguların plazmalarına saf FV eklendiğinde, APC direncinin olmadığı gözlenmiştir (59). Dahlback (60) ve Griffin (61) yaptıkları çalışmalarda, APC direncine neden olan bozukluğun FV molekülünde olduğunu bildirmişlerdir. APC direncinin moleküler patolojisi ilk kez Bertina ve arkadaşları tarafından 1994 yılında aydınlatılmıştır (4). Birinci kromozomun uzun kolunda bulunan FV geninin 1691. pozisyonundaki adenin ile guaninin yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan mutant gende, FV'in ağır zincirinin 506. pozisyonundaki arginin yerine glutaminin geçmesine neden olmaktadır. Bertina ve arkadaşları (4), bu mutant genden sentezlenen FV molekülünü, FV Leiden olarak tanımlamışlardır. Yapılan çalışmalarda bu olgularda, APC'nin FV'i parçaladığı ağır zincir üzerindeki noktada bir mesajlı (missens) mutasyonun varlığına dikkat çekmişlerdir (62,63).

Faktör V molekülü, yapısında 2196 aminoasid içeren, 330.000 Dalton molekül ağırlığında tek bir glikoprotein zincirinden meydana gelmiştir. Trombin tarafından parçalanan FV ağır ve hafif olmak üzere iki parçaya ayrılır. Ağır zincir üzerinde iki kısım (A1,A2), hafif zincir üzerinde ise 3 kısım (A3,C1,C2) vardır. Trombin tarafından parçalanarak aktifleşen FV, APC tarafından

parçalanır. APC, FVa'yı 3 yerinden parçalar. Arginin 306, arginin 506, ve arginin 679 noktaları APC için spesifik noktalar. 506 noktasında arginin yerine glutamin gelmesi ile oluşan mutant FVa, APC'nin parçalayıcı etkisine karşı dirençli olacak ve hiperkoagülabilite tablosu oluşacaktır (64). APC dirençli olguların %90-95'inde, FVa:Q 506 mutasyonu gösterilmiştir (4,65-67).

FVL genotipik olarak homozigot ya da heterozigot olabilmekte, ancak her iki formda da fenotipik olarak APC direncine sebep olmaktadır. FVL'e bağlı tromboz riski heterozigot olgularda 5-10 kat, homozigot olgularda ise 50-100 kat artmaktadır (68,69). Rosendaal ve arkadaşları (5), 471 trombozlu ve 474 sağlıklı kontrol olgusunda yaptıkları çalışmada heterozigot formda tromboz riskinin 7 kat arttığını, homozigot formda ise 80 kat arttığını rapor etmişlerdir. Ailesel tromboz öyküsü olanlarda FVL'e bağlı APC direnci yaklaşık %50 oranında bulunmuştur.

APC direnç testi, aPTT uzamasına dayanan bir test olup, hasta plazmasında iki kez aPTT ölçümü yöntemine dayanmaktadır (3,64,70). Birincisinde ortamda APC varlığında, ikincisinde ortamda APC olmadan aPTT ölçümü yapılır. Normal bir insanda ortamda APC varlığında, aPTT uzayacaktır. Buna karşın, APC direncinde ortamda APC varlığındaki aPTT uzaması ortamda APC olmadığı duruma eşit olacaktır (6). Bu iki sonucun birbirine oranlanması ile APC duyarlılık oranı (APC- Sensitivity Ratio) elde edilir. ( $APC-SR = \frac{aPTT+APC}{aPTT-APC}$ ).

Vasse ve arkadaşları (71), APC direncini üç farklı yöntemle değerlendirmişlerdir. İki yöntem farklı kitler kullanılarak aPTT uzamasına, üçüncü yöntem ise protrombin zamanı uzamasına dayalı yöntemlerle gerçekleştirilmiştir. Çeşitli faktörlerin üç teste etkileri karşılaştırılmıştır. İnflamatuvar cevaplarda FVIII düzeyi arttığından aPTT düzeyleri azalabilir. Bu durum APC oranında düşmeye neden olacağından APC direnci ile karışabilir. Desmopressin uygulamasını takiben 30 dakika içinde yine FVIII düzeylerinin artması ile APC cevabında düşme gözlenmiştir. APC direncini, protrombin zamanı üzerinden ve kromojenik yolla saptamak da mümkündür. Bu iki yolla elde edilen sonuçlar aPTT üzerinden elde edilen sonuçlar ile paralellik göstermiştir. Serbest protein S eksikliğinde de APC'ye karşı direnç gözlenmiştir (71,72).

Gebelikte de APC'nin antikoagülan cevabında anlamlı bir düşme görülmüştür. Cumming ve arkadaşları (73), yaptıkları prospektif bir çalışmada gebeliğin çeşitli dönemlerinde %42-55 arasında APC direnci gelişimi gözlemişlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada gebelikle ilişkili venöz tromboembolinin %60'unda ve oral kontraseptifler (OKS) ile ilişkili venöz tromboemboli'nin %30'unda APC direnci saptanmıştır (74).

APC-SR üzerine cinsiyetin etkisi de gösterilmiş, APC-SR oranı erkeklerde kadınlara göre daha yüksek saptanmıştır (71,75,76). Svensson ve arkadaşları (6) ise, APC-SR ile yaş, cins ve vücut ağırlığı arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir.

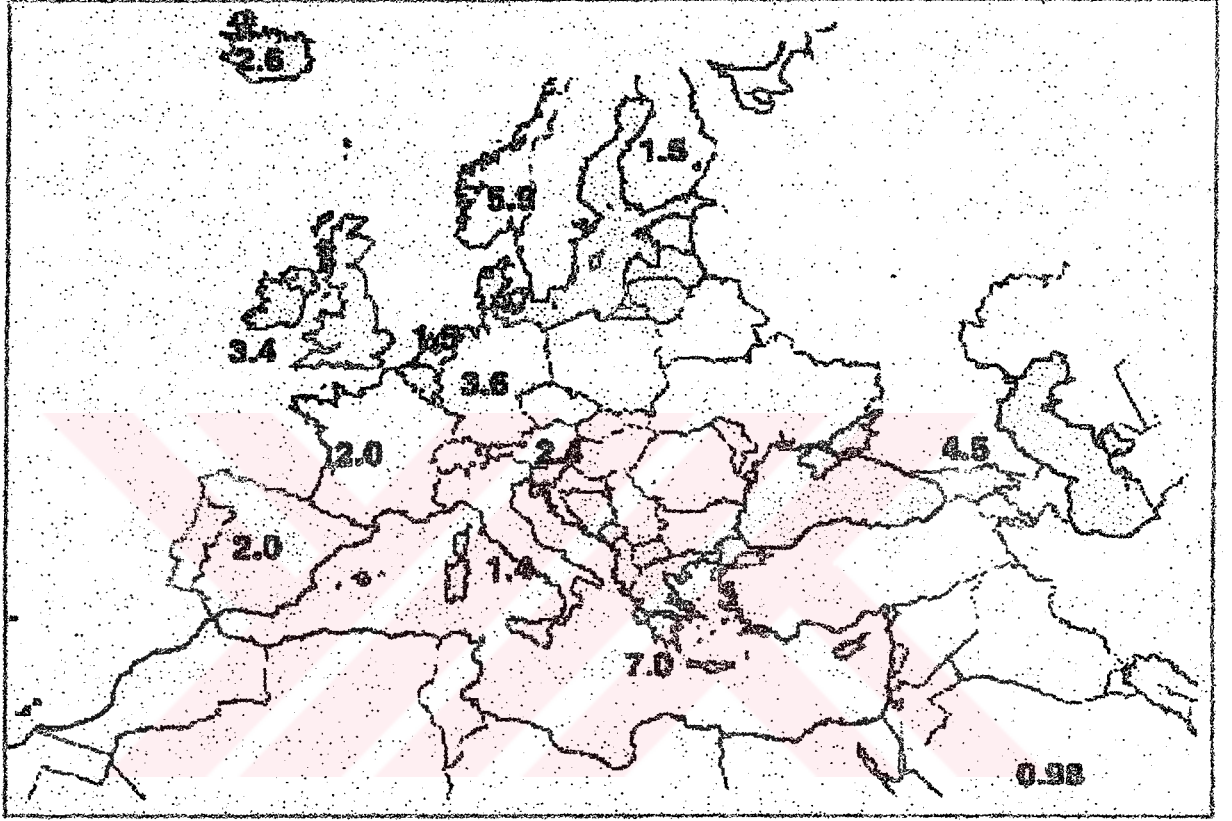
Genel popülasyonda heterozigot APC direnci rastlanma sıklığı %1.7-9.5, homozigotluk prevalansı ise 1/1600 olup, APC dirençli birinin APC direnci olan biriyle evlenme olasılığı %5'dir. Ailesel trombozda APC direnci rastlanma sıklığı %20-60 oranında bildirilmiştir (6,61). Bilindiği gibi genetik hastalıklarda etnik grup ve coğrafik yerleşim APC direncini etkilemektedir. Rees ve arkadaşları (77,78), FVL mutasyonunun dünya dağılımını saptamak için, hemoglobinopati taraması yapılmak üzere gönderilen örneklerden, FVL mutasyon sıklığını araştırmışlardır. Allel sıklığı, Avrupa'da %7 olmak üzere en sık Yunanistan'da; diğer ülkelerde ise İngiltere'de %4.4, İzlanda'da %2.6, Almanya'da %2.0, İtalya'da %1.4 olarak bulunmuştur (Şekil 5). Buna karşın Uzak Doğu'da; Çin, Japonya ve Endonezya'da yapılan çalışmalarda FVL mutasyonu gözlenmemiştir.

Arteriyel trombozlu olgularda FVL mutasyonunun bir risk faktörü olup olmadığı konusunda fikir birliği yoktur. Arteriyel trombozda, FVL mutasyonunun etkisini araştırmak üzere epidemiyolojik ve kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmiştir. FVL mutasyonunun arteriyel trombozda rolü olduğu, sınırlı sayıda olgu bildirimleri ile gösterilmiş, fakat patofizyolojisi hakkında kesin kanıya varılamamıştır. Özellikle homozigot vakalarda ve sigara içen bayanlarda olmak üzere FVL mutasyonu ve arter trombozu arasında ilişki olduğunu bildiren yayınlar vardır (79-82). 1995 yılında yapılan bir taramada; heterozigot taşıyıcılık ile miyokard infarktüsü veya strok şeklinde bir arter trombozu arasında ilişki bulunamamış, FVL mutasyonunun daha çok ailesel venöz tromboz oluşumunda risk faktörü olduğu bildirilmiştir (83).

### **Diğer Faktör V Gen Mutasyonları**

Değişik polimorfizmler ve FV gen mutasyonları da APC rezistansına yol açmaktadır (7). "Exon 13nt 4070 A→G(His299Arg)" mutasyonu R2 haplotipi olarak isimlendirilir. Bu mutasyon Somali, Güney Hindistan, İtalya ve Güney Kıbrıs'ta aynı sıklıkta (75/1000) görülmektedir. Aynı ekzonda Somali kökenlilerde "3935'de A→G (His 1254Arg)" mutasyonu

R3 haplotipi olarak belirlenmiştir. Kıbrıs kökenlilerde allel sıklığı 65/1000 olarak bulunmuştur. "FV Cambridge. Arg<sup>306</sup> → Thr" exon 7'de yer alan bir mutasyon olup, FV'in kırılma noktasının birisinde oluşmuştur. Bu mutasyon da APC direnci ile ilişkili bulunmuştur.



Şekil 5. Avrupa ve Orta Asya'da FV Leiden allel sıklığı (%) (78)

#### Kombine Genetik Defektler

FVL mutasyonu saptanan kişilerde beraberinde PC, PS ve ATIII eksikliklerinin heterozigot şekillerinin de varlığı bildirilmiştir (7,84-86). Kombine defekt bulunan bu kişilerde tromboz gelişimi daha erken yaşlarda görülmektedir.

Protein C eksikliği ve Faktör V Leiden: Heterozigot PC eksikliği ile FVL mutasyonu birlikteliği, Koeleman ve arkadaşlarının (84) yapmış oldukları bir çalışmada %19 olarak bildirilmiştir. Her iki kalıtsal defekti birlikte taşıyan ailelerde trombotik olay geçirme oranının %73 olduğu rapor edilmiştir.

Protein S eksikliği ve Faktör V Leiden: Heterozigot PS eksikliği ve FVL mutasyonu birlikteliği %30 olarak bildirilmiştir. Her iki kalıtsal defekti birlikte taşıyan bireylerdeki ilk trombotik olayın görülme yaşı ortalama 32.5 olarak saptanmıştır. Kombine defekt saptanan aile bireylerinin %72'sinde trombotik olaya rastlanmıştır (85).

Antitrombin III eksikliği ve Faktör V Leiden: FV ve AT III'ü kodlayan genlerin her ikisi de 1 numaralı kromozom üzerinde bulunmaktadır. Heterozigot ATIII eksikliği ve FVL mutasyonunu birlikteliği yapılan çalışmalarda %14 olarak bildirilmiştir. Her iki bozukluğu kombine olarak bulunduran kişilerde tromboz gelişme riski, bu genetik patolojilerin birini taşıyan kişilere oranla daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (7,86-88).

### **Faktör VIII Yüksekliği**

Son yıllarda, derin venöz trombozlu hastalarda FVIII düzeyinin yüksek olduğu ve bu durumun ailesel olabileceği bildirilmektedir. Bununla birlikte henüz FVIII artışına neden olan genetik bir mutasyon tanımlanmamıştır. Leiden Trombofili Çalışması'nda, venöz trombozlu hastaların %25'inde FVIII düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiş ve bu hastalarda tromboz geçirme riski 4.8 kat artmış olarak saptanmıştır (89,90). FVIII düzeyi pek çok gen tarafından kontrol edilmekte ve edinsel olarak da (akut faz reaktanı) artabilmektedir (11,91,92).

### **Antifosfolipid Sendromu**

Negatif yüklü fosfolipidlerle etkileşen bir grup antikora genel olarak "antifosfolipid antikorlar" (AFA) denmektedir. Yüksek titrede AFA'lar ile birlikte tekrarlayan arter veya ven trombozları, tekrarlayan düşükler ve trombositopeni gibi klinik veya laboratuvar bulgularının varlığı " Antifosfolipid Sendromu" (AFS)'nu oluşturur. Akut olarak gelişen ve yaygın tromboza bağlı organ yetersizlikleri ile seyreden ağır bir klinik formuna "katastrofik AFS" denmektedir. Kenet ve arkadaşlarının (10) iskemik stroklu çocuk hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, AFA pozitifliğinin strok riskini 6 kat artırdığı saptanmıştır.

AFS tanısında lupus antikoagülanı, sifilis testleri ve antikardiolipin antikorlar (AKA) kullanılmaktadır (96-99).

AFS tanı ve sınıflandırılmasında kullanılan kriterler tablo 7'de görülmektedir (93-95).

**Tablo7. AFS tanı/sınıflandırılmasında kullanılan kriterler (93-95)**

<b>A- Harris Kriterleri, 1987</b>	<b>Laboratuvar</b>
<b>Klinik</b>	<b>IgG AKA (orta-kuvvetli pozitif)</b>
Venöz tromboz	<b>IgM AKA (orta-kuvvetli pozitif)</b>
Arteriyel tromboz	<b>Lupus antikoagülanı</b>
Tekrarlayan fetus kaybı	
Trombositopeni	
- En az bir klinik ve bir laboratuvar bulgusu varsa,	
- Serolojik testler en az 8-12 hafta ara ile iki kez pozitif bulunmuşsa AFS tanısı konabilir.	
- Bir kez düşük yapanlara veya klinik bulgulardan sadece trombositopenisi olanlara AFS tanısı konamaz.	
<b>B- Alarcon-Segovia Kriterleri, 1992</b>	
<b>AFS bulguları:</b> Tekrarlayan fetus kaybı (3 veya eğer doğumların %50'si ise 2 fetus kaybı), venöz tromboz, arteriyel tromboz, bacak ülserleri, livedo retikülaris, hemolitik anemi, trombositopeni	
<b>Kesin AFS:</b>	> 5 SD AKA + 2 klinik bulgu
<b>Muhtemel AFS:</b>	> 5 SD AKA + 1 klinik bulgu > 2 SD AKA + 2 klinik bulgu
<b>Şüpheli AFS:</b>	> 5 SD AKA + klinik bulgu yok > 2 SD AKA + 1 klinik bulgu Negatif AKA + ≥ 2 klinik bulgu
>5 SD AKA: Sağlıklı kontrollerin AKA değerlerinin aritmetik ortalaması + 5 standart sapmanın üzerindeki değerler (yüksek düzeyde AKA)	
>2 SD AKA: Sağlıklı kontrollerin AKA değerlerinin aritmetik ortalaması + 2 standart sapma ile + 5 standart sapma arasındaki değerler (düşük düzeyde AKA)	

## **KALITSAL TROMBOFİLİLERDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

FVL mutasyonuna bağlı tromboz riski heterozigot olgularda 5-10 kat, homozigot olgularda ise 50-100 kat artmaktadır (68,69). Mutasyonu taşıyan kişilerde tromboz hiç oluşmayabilir veya ileri yaşlara kadar olmayabilir. Bununla birlikte FVL mutasyonu, diğer genetik defektlerle veya diğer risk faktörleri ile birlikteyse tromboz riski daha yüksektir. Batı Avrupa toplumunda APC direnci prevalansı %3-7 olduğundan, birkaç bin kişiden birinin homozigot olduğu beklenmektedir. Heterozigot FVL mutasyonu PC veya PS eksikliği gibi diğer gen defektleri birlikte de olabilir. Tromboz riski homozigotlarda, kombine kalıtsal defekti olanlarda ve özellikle gebelik, oral kontraseptif kullanımı veya cerrahi gibi faktörlerle birlikteliklerde oldukça yüksektir (32,84).

FVL mutasyonu taşıyan kişiler için profilaktik olarak antikoagülan başlanması konusunda çeşitli görüşler vardır. Öz ve soy geçmişlerinde tromboz öyküsü olmayan FV Leiden geni yönünden heterozigot olan kişilere trombozu provoke eden durumlarda (büyük cerrahi operasyonlar v.b.) kısa süreli profilaktik antikoagülan tedavi önerilmektedir. Homozigotlara ve iki veya daha fazla genetik defekti olan hastalara risk durumlarında profilaktik tedavi verilir. Trombotik bir olaydan sonra yoğun antikoagülan tedavi uygulanması önerilmektedir (70,100).

Asemptomatik PS ya da AT III eksikliği olan kişilere yaşam boyu antikoagülan tedavi verilmesi konusu tartışmalıdır. Bu kişilere tromboz riskini artıran durumlarda kısa süreli antikoagülan tedavi önerilir. PS ve AT III eksikliğine bağlı tromboz gelişmişse ömür boyu antikoagülan tedavi önerilir (39).

Heterozigot PC eksikliği olan kişiler asemptomatik ise; cerrahi, gebelik, doğum gibi durumlar dışında antikoagülan tedavi gerekmez. Kendisi semptomsuz olmasına karşın aile üyeleri arasında tromboz ataklarının görüldüğü kişilerde profilaktik tedavinin planlanmasına karar vermek zordur (101).

Gebelik sırasında koruyucu tedavi verilmezse, AT III eksikliğinde %20, PC ve PS eksikliğinde %10 oranında tromboz görülür. Doğum sonrası dönemde tromboz atağı riski, gebelik dönemine göre iki kat daha fazladır. Doğum sonrası dönemde, kalıtsal tromboza eğilimi olan kişilere 6 hafta süreyle antikoagülan tedavi verilmelidir (39).

Çocuk sahibi olmayı düşünen ya da etkili doğum kontrol yöntemi kullanmayan kadınlara, teratojenik etkisi nedeniyle oral antikoagülan verilmemesi gerekir. Gebelik planlanıyorsa, oral antikoagülanlar 4-6 hafta önceden kesilmelidir. Antikoagülan tedaviye devam etmek gerekiyorsa, düşük molekül ağırlıklı heparin tavsiye edilmektedir (101).

Akut trombotik olaylar sırasında kullanılmak üzere hazırlanmış AT III, PC, PS konsantre preparatları vardır. PC ve PS konsantreleri şimdilik sadece yenidoğan purpura fulminansında önerilmektedir (39).

## **ÇOCUKLUK ÇAĞI İNMELERİ**

İnme, vasküler nedenlerle gelişen ve 24 saatten uzun süren fokal nörolojik defisit olarak tanımlanmaktadır. Benzer durum 24 saatten kısa sürerse “geçici iskemik atak” olarak nitelenir. “Reversibl iskemik nörolojik defisit” tanımı ise 24 saatten uzun süren, ancak tam olarak düzelen

durumlar için kullanılır. “Akut infantil hemipleji” daha önce sağlıklı olan küçük bir çocukta ani gelişen hemipleji, bazen bununla birlikte ateş, konvulsiyon veya koma görülmesidir (102).

İnme, çocukluk çağında nadir rastlanılan bir durumdur. Çocukluk çağındaki insidansı 0,63-1,2 /100 bin/yıl olarak bildirilmektedir (103-105). Şimdiye kadar çocukluk çağında iskemik inme gelişimi için yaklaşık 70 kadar potansiyel risk faktörü veya farklı neden bildirildiği halde, vakaların üçte birinde altta yatan nedenler ortaya çıkarılamamaktadır (106,107).

Çocukların üçte ikisinde olay akut hemipleji ile ortaya çıkar. Konvulsiyonlar, görme alanı defektleri, letarji veya koma da ilk bulgular arasında olabilir. Hastaların %25’inde inme öncesi kendiliğinden düzelen hemiparezi, diğerlerinde ise birkaç hafta süren ve belirgin olmayan şikayetler vardır. Sütçocuklarında olay çoğu kez gevşek parezi ile ortaya çıkar ve ileri evrelerde spastik hale gelirler. Bu bebeklerde el tercihi hemiparezi bulgusu olabilir. Sütçocuklarında tıkanma yavaş ilerlediğinden arteriyel anastomozlar gelişebilmektedir. Bu nedenle düzelme potansiyeli çok yüksektir ve beyinde büyük infarkt alanlarına karşın, iskemik inmeden aylar veya yıllar sonra belirgin bulgu saptanmayabilir. Ayrıca sütçocuklarında beyin matürasyonu defisitini yansımasını sağlayacak kadar gelişmediğinden lezyona özgü klinik bulguların görülmesi mümkün olmayabilir (102). Çocukluk çağı inmelerinde yüksek sıklıkta (%73-%91) kalıcı motor defisit bildirilmiştir (108).

Çocukluk çağı iskemik inmelerinin etyolojisi erişkinlerden farklıdır. Çocuklarda PC, PS ve ATIII eksiklikleri gibi primer trombofili durumlarında inme görülebilir. Aynı şekilde AFA sendromu ve FVL mutasyonunun çocukluk çağında iskemik inme riskini arttırdığı tespit edilmiştir (10). Karotis arter hastalığında vaskülopatiler görülebilir. Moyamoya hastalığı progresif tıkaçıcı bir hastalık olarak internal distal carotis arteri ve Willis poligonunu tutar. Çocukluk çağında ve adolesanda görülen diğer vaskülopatiler arasında fibromuskuler displazi, Kawasaki hastalığı, Takayasu arteriti, hipersensitivite vasküliti ve sistemik lupus eritematozus bulunur. Karotis ve vertebral arterlere direkt travma tromboz ve inmeyle sonuçlanabilir (108).

Öykü ile ailede erken yaşta görülen kardiyak ve serebrovasküler hastalıklar, trombotik olaylar, çocuğun geçirmiş olduğu baş ve boyun travmaları, bakteriyel menenjit gibi durumlar soruşturulmalıdır. Ayrıntılı nörolojik ve hematolojik değerlendirme yapılmalıdır (102).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ilk 24 saatte infarktın saptanmasında bilgisayarlı beyin tomografisinden (BBT) daha duyarlıdır. Ancak acil durumlarda BBT yapılabilmektedir.



MR anjiyografi serebrovasküler olayların tanısında yardımcı invazif olmayan bir yöntemdir. İskemik inmede cerrahi girişim kararı için konvansiyonel anjiyografi yapılmalıdır (109).

Ayırıcı tanıda şu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Damarsal anomali olmamasına rağmen gelişen ve 24 saatten uzun süren fokal nörolojik defisite “inmeye benzer durum (stroke-like episode)” denir. Bu grupta yer alan “çocukluk çağı alternan hemiplejisi” özellikle küçük çocukları etkiler. Hemipleji atakları, otonomik bozukluklar, ilerleyici motor ve mental gerileme vardır. “Todd parezisi” fokal konvulsiyon sonrasında görülen ve genellikle birkaç saat içinde düzelen bir durumdur. Parezi konvulsif aktivitenin görüldüğü tarafta veya karşı tarafta olabilir, paretik ekstremitede derin tendon reflekslerinin canlı alınması ayırıcı tanıda önemlidir (102).

İnmenin akut tedavisi çoğunlukla destekleyicidir ve yoğun bakım şartları gerektirir. Oksijen verilmeli, sıvı elektrolit dengesi sağlanmalı, konvulsiyonlar ve varsa enfeksiyon tedavi edilmelidir. Altta yatan nedene yönelik tedavi de uygulanmalıdır. İlk 72 saatte gelişen serebral ödem genellikle hiperventilasyon ve sıvı kısıtlaması ile etkin olarak tedavi edilebilir. Steroidler ve osmotik ajanlar ancak kötüleşme olursa tedaviye eklenir. Orta serebral arter trombozuna bağlı geniş infarktı olan çocuklarda cerrahi dekompresyon gerekebilir. İnmede doku plazminojen aktivatörü, streptokinaz ve ürokinaz ile erken trombolitik tedaviye ilişkin çalışmalar çocuk yaş grubunda çok azdır. Çocukluk çağı inmelerinde antikoagülasyon tartışmalıdır. Heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin ancak belirlenmiş tekrarlayan emboli kaynağı veya ilerleyen trombotik inme durumlarında kullanılır. Heparin intravenöz yolla 75 Ü/kg yükleme dozunu takiben bir yaşın üstündeki çocuklara 20 Ü/kg/saat, bir yaşın altındaki çocuklara 28 Ü/kg/saat olarak verilir. Hedeflenen aPTT değeri 60-85 saniyedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin ise subkütan olarak INR’yi 2-3 arasında tutacak şekilde günde iki doz olarak verilir (109).

Tüm hastalarda yoğun fizik tedavi ve konuşma tedavisi gerekmektedir. Davranış problemleri ve öğrenme güçlükleri okulda ortaya çıkabilir, nörokognitif testler ve özel eğitim gerekebilir. Erken iyileşen inmelerin prognozunun iyi olduğu, inmeden 1 ay sonra hemiplejisi devam eden ve kortikal lezyonu olanların prognozunun daha kötü olduğu belirtilmektedir (102,109).

## **GEREÇ VE YÖNTEMLER**

### **VAKA VE KONTROL GRUPLARININ SEÇİMİ**

Çalışmaya; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ve Trakya Üniversitesi Armağan Dönertaş Zihin ve Hareket Özürlü Çocuklar Eğitim, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Ocak 2000 - Aralık 2002 tarihleri arasında takip edilen, 6 ay-14 yaş arasında iskemik inme geçirmiş ve şu anda 6 ay-15 yaş arasında olan 30 hemiplejili çocuk hasta alınmıştır. Doğum asfiksisi, konvülsiyon hikayesi, spastik palsi sekeli, konjenital veya edinilmiş kalp hastalığı, serebral vasküler anomalisi (fibromusküler displazi, Moyamoya v.b.), enfeksiyon hastalığı, kollagen doku hastalığı, metabolik hastalığı olmayan ve doğumdan sonra normal gelişim gösterirken iskemik inme atağı sonrası hemipleji gelişen çocuklar çalışmaya kabul edildi.

Kontrol grubu olarak, T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran akut ateşli hastalığı, koagülasyon bozukluğu, nörolojik ve/veya kronik hastalığı olmayan 6 ay-15 yaş arası 33 çocuk seçildi.

### **DEMOGRAFİK VERİLERİN TOPLANMASI**

İskemik inmeli ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyetleri, klinik özellikleri, etnik kökenleri, aile hikayeleri ve tetkik yaşı ile ilgili veriler toplandı. Ayrıca iskemik inmeli çocukların inme yaşları kaydedildi.

## **KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI**

Vaka ve kontrol gruplarında bulunan çocukların tümünden protrombin zamanı (PT), aPTT, APC-SR, AFA, AT III, PC, PS ve FVIII düzeyi tayini yapılmak üzere, 1 cc % 3.8'lik sodyum sitrat bulunan tüpe 9 cc kan örneği alındı. Örneklerin 2500 devirde 10 dakika santrifüj edilmesiyle elde edilen trombositten fakir plazma 1 cc'lik eppendorf tüplerine bölünerek, çalışılncaya kadar derin dondurucuda -80 derecede saklandı. Örnekler alındıktan sonra en geç 1 saat içinde derin dondurucuya konuldu. Yapılan çalışmalarda (4,65-67) APC direnci pozitif çıkan olguların %95'inde FVL mutasyonu saptandığı için, APC direnci saptandıktan sonra çocuklardan 4 cc EDTA'lı kan alındı ve hemen FVL mutasyonu çalışıldı.

## **ÖLÇÜMLER**

Vaka ve kontrol grubunda bulunan çocukların tümünden protrombin zamanı, aPTT, APC-SR, AFA, AT III, PC, PS ve FVIII düzeyi ölçümleri T.Ü.T.F. Hematoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. APC direnci pozitif çıkan olgulardan T.Ü.T.F Tıbbi Biyoloji Laboratuvarı'nda FVL mutasyonu çalışıldı.

### **Protrombin Zamanı**

Pıhtılaşma sisteminin ekstrinsek yolunu ölçen bir testtir. PT tayini Quick metoduna göre yapıldı. Neoplastin CI Plus (Diagnostica Stago, France) kiti kullanıldı. Ortalama değer + 2 standart deviasyonun (SD) üstündeki değerler (>14.88 sn) yüksek olarak kabul edildi.

### **Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı**

Pıhtılaşma sisteminin intrinsek yolunu ölçen bir testtir. Prest for Activated Partial Thromboplastin Time (Diagnostica Stago, France) kiti kullanıldı. Ortalama değer + 2 SD'nin üstündeki değerler (>42.16 sn) yüksek kabul edildi.

### **Aktive Protein C Sensitivite Oranı**

APC olarak insan kaynaklı PC (Purified APC, Diagnostica Stago, France) kullanıldı. 100 µl'lik plazma kit içinden çıkarılan tromboplastin ile eşit miktarlarda karıştırılarak, 3 dakika 37 derecede inkübe edildi. Yine 37 derecede tutulan CaCl<sub>2</sub> solüsyonundan 100 µl

eklenerek koagülometrik olarak aPTT saptandı. Daha sonra plazma-tromboplastin karışımı içine APC-CaCl<sub>2</sub> solüsyonundan 100 µl eklenerek koagülasyon oluşma süresi saptandı (APC+aPTT). APC+aPTT'nin, aPTT'ye bölünmesi ile APC-SR saptandı. Ortalama değerden 2 standart sapmanın çıkarılması ile elde edilen değerlerin altındaki değerler düşük olarak kabul edildi (71). Düşük çıkan değerler ikinci kez çalışıldı. Ortalama değer - 2 SD'nin altındaki değerler ( $\leq 1.81$ ) düşük olarak kabul edildi.

### **Faktör V Leiden Mutasyonu**

Factor V Leiden mutation (Euroclone, Italy) kiti kullanılmıştır. Uygulanan yöntemde, periferik kan lenfositlerinden elde edilen genomik DNA polymerase chain reaction (PCR) uygulanarak amplifiye edilmektedir. Daha sonra elde edilen amplifiye DNA Tag veya Mnl gibi enzimler ile enzimatik sindirime uğrattılır. Elde edilen DNA parçacıkları boya veya radyoaktif madde ile işaretlenerek yüksek rezolüsyonlu agaroz jel elektroforez işlemine tabi tutularak oluşan bantlardan olgunun gen bölgesinde mutasyon varlığı saptanmaktadır (8).

### **Antifosfolipid Antikorlar**

ELİSA yöntemi ile çalışılmıştır. Asserachrom APA (Diagnostica Stago, France) kiti kullanılmıştır (8). Kullanılan yöntem AFA'nın üçünde (IgA, IgG ve IgM) spesifik olmayacak şekilde tespiti için dizayn edilmiştir. Bu yöntemde AFA içerdiğinden şüphelenilen plazma, fosfolipid karışımı ile kaplanmış mikro kuyulara inkübe edilir. Eğer plazmada AFA var ise bunlar fosfolipidler tarafından yakalanırlar. Sonra keçi anti-insan IgG, IgA, IgM antikorları peroksidaz ile birlikte, APA'nın ortamda kalan antijenik determinantlarına bağlanarak sandviç oluştururlar. Bağlanan peroksidaz, hidrojen peroksit varlığında orto-fenilendiamin substratına bağlanarak aktive olur ve belli bir zaman süresinden sonra açığa çıktığı gözlenir. Reaksiyon kuvvetli bir asit ile durdurulduğunda oluşan rengin yoğunluğu başlangıçta bulunan AFA varlığı ile doğrudan orantılıdır. Ortalama değer + 2 SD'nin üstündeki değerlerde ( $\geq 15$  Pikolitre (PL) birim/ml) AFA pozitif olarak kabul edildi.

### **Antitrombin III**

Nefelometrik yöntemle çalışılmıştır. AT III Reagent (Beckman Coulter, Ireland) kiti kullanıldı. Ortalama değer - 2 SD'nin altındaki değerler ( $< 5.87$  mg/dl) düşük kabul edildi.

### **Protein C Aktivitesi**

PC aktivitesi koagülometrik yöntemle Staclot Protein C (Diagnostica Stago, France) kiti kullanıldı. Ortalama değer - 2 SD'nin altındaki değerler (<%31.6) düşük kabul edildi.

### **Protein S Aktivitesi**

Koagülometrik yöntemle Staclot ProteinS (Diagnostica Stago, France) kiti kullanılarak saptandı. Ortalama değer - 2 SD'nin altındaki değerler (<%65.7) düşük olarak kabul edildi.

### **Faktör VIII Aktivitesi**

FVIII aktivitesine, FVIII'den fakir plazma ile bakılmıştır. Kullanılan kit, STA-Deficient VIII (Immunodeleted Plasma, Diagnostica Stago, France)'dir. Ortalama değer + 2 SD'nin üstündeki değerler (>%283.1) yüksek olarak kabul edildi.

FVL mutasyonu, AFA, FVIII yüksekliği, AT III, PC ve PS eksiklikleri trombofili faktörü olarak kabul edildi.

## **GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

İskemik inmeli 30 çocuktan 24'üne (%80) BBT, geriye kalan 6'sına (%20) MRG uygulanmış ve iskemik inme tanısı doğrulanmıştır.

## **VAKA VE KONTROL GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

İskemik inmeli ve sağlıklı kontrol grubundaki çocuklar demografik veriler olarak cinsiyet, etnik köken, tetkik yaşı ve aile hikayeleri yönünden, laboratuvar olarak da APC-SR değeri ve APC direnci, FVL mutasyonu, AFA değeri ve pozitifliği, FVIII değeri ve yüksekliği, AT III, PC, PS değerleri ve eksiklikleri bakımından karşılaştırıldı.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZLER**

İstatistiksel analizler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na ait Bilgi İşlem Merkezi'nde "Minitab release 13 for windows wcp 1331.00197" programı ile yapıldı. Değerler, ortalama  $\pm$  SD, nominal değerler n (%) olarak verildi. Ölçülmüş parametrelerin

normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Değerler parametrik olduğu için, bağımsız iki grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında t testi, nominal değerlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. 5'in altındaki değerler için Fisher exact test yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için p değeri <0.05 kabul edildi.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Ek 1).

Vaka-kontrol gruplarına seçilen çocukların tümünün ailelerine çalışma hakkında bilgi verilmiş ve gönüllü olur formu imzalatılmıştır (Ek 2, 3).

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Araştırma Projesi Komisyonu tarafından desteklenmiştir.



## BULGULAR

Vaka grubundaki çocukların 20'si erkek (%66.7), 10 tanesi kız (%33.3), kontrol grubundaki çocukların 18'i erkek (%54.5), 15'i kız (%45.5) idi. Cinsiyet bakımından vaka ve kontrol gruplarındaki çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $P>0.05$ ). Çocukların etnik kökenlerine bakıldığında; vaka grubundaki 30 çocuğun 20'si (%66.7), kontrol grubundaki 33 çocuğun 23'ü (%69.7) Trakya'nın yerlisi idiler. Geri kalan çocuklardan vaka grubundakilerin 2'si (%6.7) Anadolu'dan, 5'i (%16.7) Yunanistan'dan, 3'ü de (%10) Bulgaristan'dan; kontrol grubundakilerin 5'i (%15.1) Anadolu'dan, 3'ü (%9.1) Yunanistan'dan, 2'si de (%6.1) Bulgaristan'dan göç etmişlerdi. Etnik köken bakımından vaka-kontrol gruplarındaki çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $P>0.05$ ). Vaka grubundaki çocukların tetkik sırasındaki yaş ortalamaları  $6.7\pm 4.4$  yıl (1.5-15, min-maks), kontrol grubundakilerin  $7.2\pm 3.1$  yıl (2-15, min-maks) olarak bulundu. Tetkik yaşı bakımından vaka ve kontrol gruplarındaki çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $P>0.05$ ). İskemik inmeli çocukların iskemik inme yaşı  $2.5\pm 3.2$  yıl (0.5-14, min-maks) olarak bulundu. İnmeli 30 çocuktan 12'sinin (%40) ailesinde primer trombofili düşündürecek tromboz öyküsü (<50 yaş miyokard infarktüsü, inme, derin ven trombozu v.b.) vardı. Aile hikayesi yönünden vaka-kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptandı ( $P<0.05$ ). İnmeli çocukların hiçbirinde inmeye eğilim yaratan bir durum (sepsis, cerrahi girişim, travma v.b.) saptanmadı. Vaka ve kontrol grubundaki çocukların demografik özellikleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8. İskemik inmeli ve kontrol grubundaki çocukların demografik özellikleri**

	<b>Vaka Grubu(N:30)</b>		<b>Kontrol Grubu(N:30)</b>		<b>P</b>
	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>	
<b>CİNSİYET</b>					
<b>Kız</b>	10	33.3	15	45.5	A.D.*
<b>Erkek</b>	20	66.7	18	54.5	
<b>ETNİK KÖKEN</b>					
<b>Trakya</b>	20	66.7	23	69.7	A.D.
<b>Anadolu</b>	2	6.7	5	15.1	
<b>Yunanistan</b>	5	16.7	3	9.1	
<b>Bulgaristan</b>	3	10	2	6.1	
<b>TETKİK YAŞI</b>					
<b>Ortalama±SD,yıl (Min.-maks.)</b>	7.1±4.6 (1.5-15)		6.8±3.2 (2-15)		A.D.
<b>İNME YAŞI</b>					
<b>Ortalama±SD,yıl (Min.-maks.)</b>	2.5±3.2 (0.5-14)		---		---
<b>AİLE HİKAYESİ</b>					
<b>Var</b>	12	40	0	0	<0.05
<b>Yok</b>	18	60	33	100	

\*A.D.= Anlamli değil.

İskemik inmeli 30 çocuktan 24'üne (%80) bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), geriye kalan 6'sına (%20) kraniyal magnetik rezonans (MR) uygulanmış ve iskemik inme tanısı doğrulanmıştır. İnmeli 30 çocuktan 16'sında (%53.3) sağ serebral hemisferde (sol hemipleji), 14'ünde (%46.7) sol serebral hemisferde (sağ hemipleji) iskemik infarkt alanı saptanmıştır. İskemik inmeli çocukların 4'ünde sağ temporoparietal bölgede (TPB), 3'ünde sol TPB'de, 5'inde sağ frontotemporal bölgede (FTB) ve 3'ünde sol FTB'de iskemik infarkt alanı tespit edilmiştir. Beynin diğer bölgelerinde daha az sıklıkta infarkt alanı tespit edilmiştir. İskemik infarkt alanlarının ayrıntılı verileri Tablo 11'de verilmiştir.



Vaka ve kontrol grubundaki çocukların tümünden PT, aPTT, APC-SR, AFA, AT III, PC, PS ve FVIII düzeyleri çalışılmıştır. APC direnci  $\leq 1.81$  (-2SD) olan hasta grubundan 7 (%23.3), kontrol grubundan 1 (%3.03) çocuktan FV Leiden mutasyonu çalışıldı.

APC direncinin değerlendirilmesinde APC-SR kullanıldı. APC-SR değeri vaka grubunda  $2.46 \pm 0.64$  (1.53-4.38, min-maks), kontrol grubunda  $2.73 \pm 0.46$  (1.19-3.83, min-maks) olarak bulundu. APC-SR değeri bakımından iskemik inmeli çocuklar ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $P > 0.05$ ). Ortalama -2SD'nin altındaki değerler ( $\leq 1.81$ ), APC direnci olarak kabul edildi. Buna göre iskemik inmeli 30 çocuğun 7'sinde (%23.3), kontrol grubundaki 33 sağlıklı çocuğun 1'inde (%3.03) APC direnci bulundu. Çocuklarda APC direnci bakımından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptandı ( $P < 0.05$ ).

APC direnci saptanan çocukların tamamından FV Leiden mutasyonu çalışıldı. APC direnci saptanan çocukların tümünde, yani iskemik inmeli 30 çocuğun 7'sinde (%23.3, 5 heterozigot, 2 homozigot), kontrol grubundaki 33 sağlıklı çocuğun 1'inde (%3.03, 1 homozigot) FV Leiden mutasyonu bulundu. İskemik inmeli çocuklarda FVL mutasyonunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptandı ( $P < 0.05$ ).

AFA seviyesi iskemik inmeli grupta  $7.84 \pm 6.87$  (0-25.5, min-maks), kontrol grubunda  $6.46 \pm 4.74$  (1.6-21.0, min-maks) PL birim/ml olarak bulundu. AFA seviyesi bakımından iskemik inmeli çocuklar ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $P > 0.05$ ). Ortalama değer +2SD'nin üstündeki değerlerde AFA pozitif olarak kabul edildi. Buna göre iskemik inmeli 30 çocuğun 5'inde (%16.7), kontrol grubundaki 33 sağlıklı çocuğun 2'sinde (%6.1) AFA pozitifliği tespit edildi. Çocuklarda AFA pozitifliği bakımından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $P > 0.05$ ).

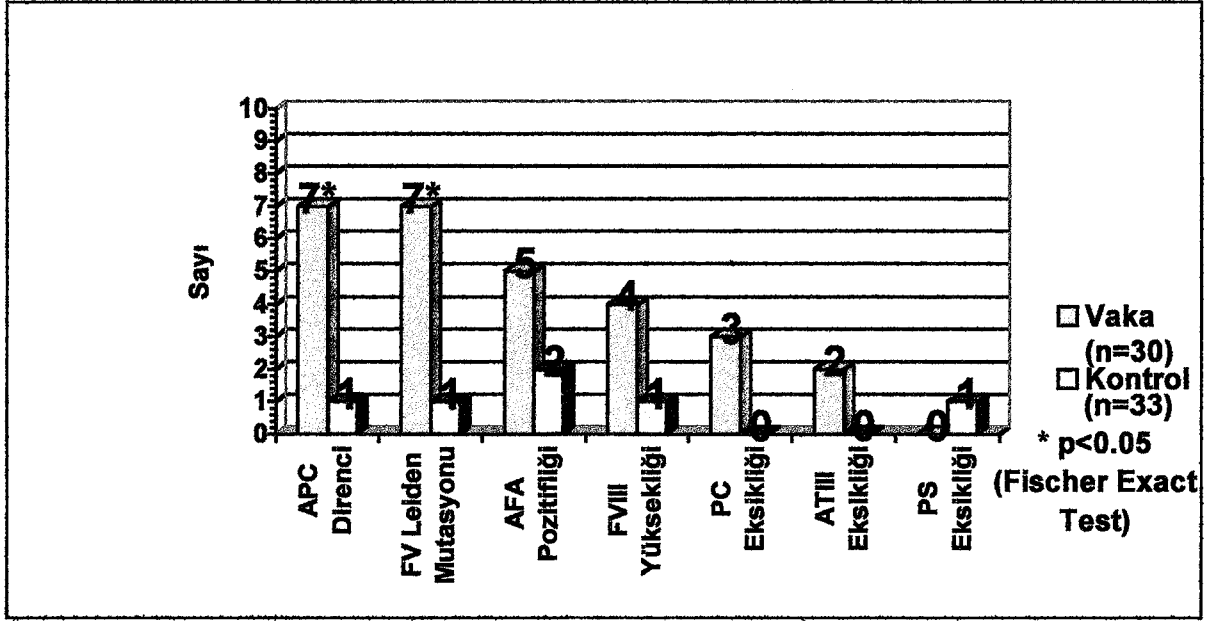
AT III seviyesi vaka grubunda  $7.90 \pm 1.17$  (5.3-10.3, min-maks), kontrol grubunda  $8.33 \pm 1.23$  (6.0-11.3, min-maks) mg/dl olarak saptandı. AT III seviyesi bakımından iskemik inmeli çocuklar ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $P > 0.05$ ). Ortalama -2SD'nin altındaki değerler ( $< 5.87$  mg/dl), AT III eksikliği olarak kabul edildi. Buna göre iskemik inmeli 30 çocuğun 2'sinde (%6.7) AT III eksikliği tespit edildi. Kontrol grubundaki çocuklarda AT III eksikliği bulunmadı. AT III eksikliği bakımından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $P > 0.05$ ).

İskemik inmeli ve kontrol grubundaki çocuklarda saptanan trombofilik faktörlerinin dağılımı Tablo 9, Şekil 6 ve Şekil 7'de verilmiştir.

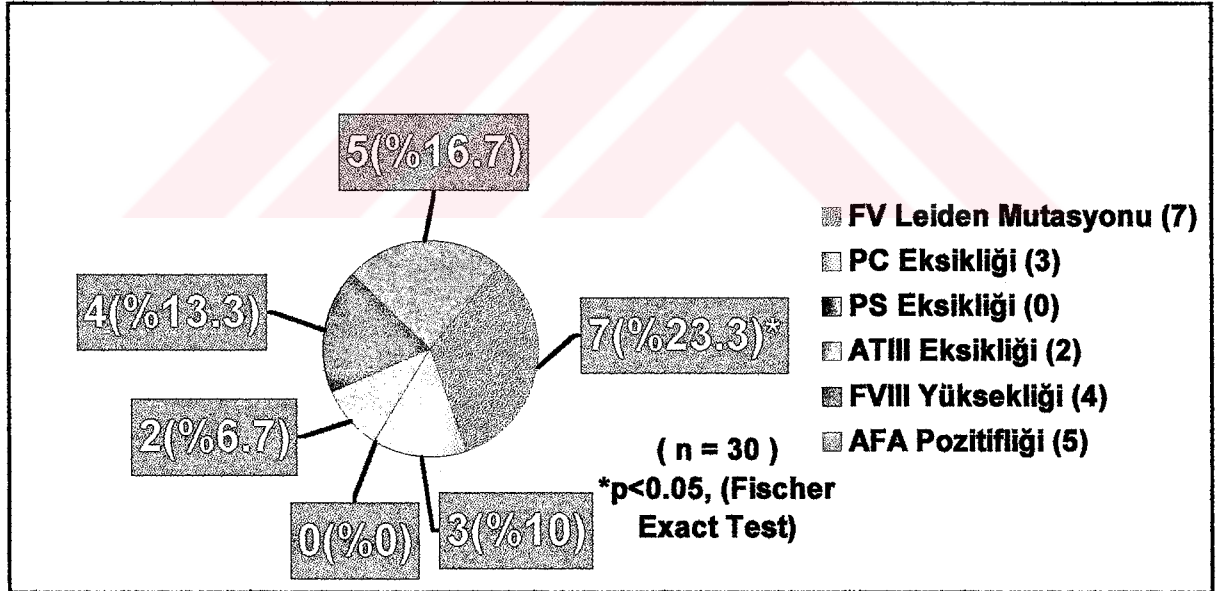
**Tablo 9. Vaka ve kontrol grubundaki çocukların trombofili faktörlerinin dağılımı**

<b>Faktörler</b>	<b>Vaka Grubu(N:30)</b>		<b>Kontrol Grubu(N:33)</b>		<b>P</b>
	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>	
<b>APC Direnci</b>	7	23.3	1	3.03	P<0.05
<b>FV Leiden Mut.</b>	7	23.3	1	3.03	P<0.05
<b>Heterozigot</b>	5	16.7	--	--	
<b>Homozigot</b>	2	6.6	1	3.03	
<b>AFA Pozitifliği</b>	5	16.7	2	6,1	A.D.*
<b>AT III Eksikliği</b>	2	6.7	0	0	A.D.
<b>PC Eksikliği</b>	3	10	0	0	A.D.
<b>PS Eksikliği</b>	0	0	1	3.03	A.D.
<b>FVIII Yüksekliği</b>	4	13.3	1	3.03	A.D.
<b>Kombine Trombofili Faktörleri</b>					
<b>FVL Mut+ATIII Eks.</b>	1	3.3	--	--	A.D.
<b>FVL Mut+FVIII Yük.</b>	1	3.3	--	--	A.D.
<b>FVL Mut+ATIII Eks. +FVIII Yüksekliği</b>	1	3.3	--	--	A.D.

\*A.D.= Anlamli değil.



Şekil 6. 0-15 yaş arası iskemik inmeli ve kontrol grubu çocuklarda tromboz parametrelerinin dağılımı



Şekil 7. 0-15 yaş arası iskemik inmeli çocuklarda tromboz parametrelerinin dağılımı

PC aktivitesi vaka grubunda, normalin % aktivitesi olarak  $79.3 \pm 36.3$  (25.9-125.0, min-maks), kontrol grubunda  $72.4 \pm 20.4$  (32.2-113.7, min-maks) bulundu. PC aktivitesi bakımından iskemik inmeli çocuklar ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $P > 0.05$ ). Ortalama  $-2SD$ 'nin altındaki değerler ( $< \%31.6$ ), PC eksikliği olarak kabul edildi. Buna göre PC eksikliği iskemik inmeli 30 çocuğun 3'ünde (%10) saptandı.

Kontrol grubundaki çocukların hiçbirisinde PC eksikliği bulunmadı. Çocuklarda PC eksikliği bakımından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $P>0.05$ ).

Vaka ve kontrol grubundaki çocukların trombofili faktörleri değerleri Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 10. Vaka ve kontrol grubundaki çocukların trombofili faktörleri değerleri**

Faktörler	Vaka Grubu (n:30) Ortalama±SD (Min-Maks)	Kontrol Grubu(n:33) Ortalama±SD (Min-Maks)	P
PT (sn)	13.2±0.84 (11.6-14.7)	13.1±0.82 (11.8-14.7)	A.D.*
APTT (sn)	34.6±3.78 (28.2-43.7)	35.1±3.53 (30.2-43.7)	A.D.
APC-SR Değeri	2.46±0.64 (1.53-4.38)	2.73±0.46 (1.19-3.83)	A.D.
AFA Değeri (PL birim/ml)	7.84±6.87 (0-25.5)	6.46±4.75 (1.6-21.0)	A.D.
AT III Değeri (mg/dl)	7.90±1.17 (5.3-10.3)	8.3±1.23 (6.0-11.3)	A.D.
PC Aktivitesi (%)	79.3±36.3 (25.9-125.0)	72.4±20.9 (32.2-113.7)	A.D.
PS Aktivitesi (%)	113.8±22.9 (74.0-150.0)	108.5±21.4 (40.8-152.0)	A.D.
FVIII Aktivitesi (%)	151.4±66.7 (76.0-300.0)	174.7±54.2 (72.0-300.0)	A.D.

\*A.D.= Anlamlı değil.

PS aktivitesi vaka grubunda, normalin % aktivitesi olarak 113.8±22.9 (74.0-150.0), kontrol grubunda 108.5±21.4 (40.8-152.0) bulundu. PS aktivitesi bakımından iskemik inmeli çocuklar ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $P>0.05$ ). Ortalama -2SD'nin altındaki değerler (<%65.7), PS eksikliği olarak kabul edildi. Buna göre iskemik inmeli 30 çocuğun hiçbirisinde PS eksikliği saptanmadı. Kontrol grubunda ise 1 çocukta

(%3.03) PS eksikliği bulundu. Çocuklarda PS eksikliği bakımından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $P>0.05$ ).

FVIII aktivitesi vaka grubunda, normalin % aktivitesi olarak  $151.4\pm66.7$  (76.0-300.0), kontrol grubunda  $174.7\pm54.2$  (72.0-300.0) bulundu. FVIII aktivitesi bakımından iskemik inmeli çocuklar ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $P>0.05$ ). Ortalama+2SD'nin üstündeki değerler ( $>283.1$ ), FVIII yüksekliği olarak kabul edildi. Buna göre iskemik inmeli 30 çocuğun 4'ünde (%13.3), kontrol grubundaki 33 sağlıklı çocuğun birinde (%3.03) FVIII yüksekliği bulundu. Çocuklarda FVIII yüksekliği bakımından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $P>0.05$ ).

Vaka grubundaki iskemik inmeli 30 çocuğun 17'sinde (%56.6), kontrol grubundaki 33 çocuğun 5'inde (%15.1) en az 1 trombofili faktörü saptandı. Trombofili faktör varlığı bakımından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptandı ( $P<0.05$ ). İskemik inmeli 30 çocuğun 3 tanesinde (%10) en az 2 trombofili faktörü birlikteliği tespit edildi. İskemik inmeli bir çocukta FV Leiden mutasyonu + FVIII yüksekliği, birinde FV Leiden mutasyonu + AT III eksikliği bulundu. İskemik inmeli diğer bir çocukta ise FV Leiden mutasyonu + AT III eksikliği + FVIII yüksekliği birlikteliği saptanmıştır. Kontrol grubundaki çocuklarda trombofili faktör birlikteliği saptanmamıştır. Tek tek ele alındığında kombine trombofili faktörleri açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $P>0,05$ ). Trombofili faktör birlikteliğinin sayısı az olduğu için, her bir birlikteliğin çocuklarda iskemik inme riskini arttırdığını söyleyebilmek mümkün değildir.

İskemik inmeli ve kontrol grubundaki çocukların demografik özelliklerinin ve tromboz parametrelerinin dökümü Tablo 11 ve Tablo 12'de verilmiştir.

**Tablo 11. 0-15 yaş arası iskemik inmeli çocukların demografik özelliklerinin ve tromboz parametrelerinin dökümü**

Prot. No	İsim	Cins	Yaş	İnme Yaşı	Etnik Köken	Aile Hik.	BT/MR Bulguları (infarkt) alanı	PT (sn)	PTT (sn)	APC-SR ve APC Dir.	FVL Mut.	PC Deg. %ak	PC Ek.	PS Deg. %ak	PS Eks.	ATIII Deg. mg/dl	ATIII Eks.	FVIII Deg. %ak	FVIII Yük.	AFA Deg. PL bir/ml	AFA Poz.
10006	M.Ü.	K	12	5	Trakya	Var	Sağ TPB	13,4	35,5	2,26,-	-	114,1	-	129,0	-	6,0	-	137,0	-	1,5	-
10011	M.D.	E	8	7	Trakya	Var	Sol FTB	13,2	33,2	1,62,+	+	116,7	-	110,5	-	8,8	-	296,0	+	3,0	-
10037	H.B.	E	11	0,5	Trakya	Yok	Sol FB	12,9	33,7	1,67,+	+	123,0	-	150,0	-	10,3	-	180,0	-	3,6	-
10044	O.C.	E	15	14	Trakya	Yok	Sol İB	14,7	39,5	2,11,-	-	106,9	-	125,0	-	7,1	-	111,0	-	2,2	-
10056	B.A.	E	5	0,5	Trakya	Var	Sağ FTB	14,3	34,7	2,44,-	-	105,1	-	86,0	-	8,5	-	293,0	+	12,5	-
10065	G.H.	K	15	2	Trakya	Var	Sol TPB	13,0	39,1	2,46,-	-	125,0	-	111,0	-	7,9	-	116,0	-	25,5	+
10075	T.K.	K	2	0,5	Yun.	Yok	Sol MCA	13,2	33,2	2,86,-	-	29,9	+	78,2	-	7,9	-	188,0	-	5,0	-
10084	B.B.	E	1,5	0,5	Yun.	Yok	Sağ BG	12,2	29,6	1,76,+	+	107,7	-	95,5	-	5,3	+	300,0	+	2,55	-
10096	A.İ.	K	7	1	Trakya	Yok	Sağ TPB	12,9	39,4	2,87,-	-	112,3	-	123,1	-	8,2	-	90,0	-	1,5	-
10110	S.A.	E	5	1	Trakya	Var	Sol TPB	13,1	28,2	1,76,+	+	116,7	-	87,7	-	8,8	-	172,0	-	4,2	-
10117	I.A.	E	3	1	Anado.	Yok	Sol PB	11,6	32,0	2,15,-	-	125,0	-	135,0	-	9,0	-	138,0	-	0	-
10129	Ö.A.	E	4	0,5	Trakya	Yok	Sağ FTB	14,7	38,2	1,77,+	+	123,0	-	90,6	-	7,1	-	95,0	-	3,3	-
10134	E.S.	E	6	1	Trakya	Var	Sol FTB	12,7	35,7	3,18,-	-	36,3	-	150,0	-	8,8	-	140,0	-	8,56	-
10144	E.K.	E	15	0,5	Trakya	Var	Sol TPB	14,7	40,3	4,38,-	-	69,1	-	103,1	-	7,9	-	89,0	-	0	-
10152	B.C.	E	4	2	Yun.	Yok	Sağ TV	12,2	28,9	2,72,-	-	116,5	-	124,6	-	7,1	-	295,0	+	8,0	-
10160	S.T.	E	15	0,5	Yun.	Var	Sol OB	13,4	35,7	3,31,-	-	89,8	-	93,4	-	7,6	-	114,0	-	3,4	-
10171	G.Ö.	E	3	0,5	Trakya	Yok	Sağ PB	13,2	43,1	3,19,-	-	33,6	-	115,9	-	8,2	-	82,0	-	17,0	+
10182	K.A.	K	6	4	Bul.	Yok	Sağ TPB	13,7	35,1	2,89,-	-	25,9	+	94,2	-	9,9	-	92,0	-	8,0	-
10191	B.E.	E	3	2	Bul.	Yok	Sol TB	12,5	33,4	2,63,-	-	44,2	-	146,0	-	6,8	-	99,0	-	7,0	-
10203	A.T.	E	7	1	Trakya	Var	Sağ FTB	12,6	31,6	1,79,+	+	36,7	-	149,3	-	5,8	+	121,0	-	7,3	-
10217	E.T.	K	8	5	Trakya	Var	Sol LN	13,8	37,9	3,46,-	-	41,2	-	120,4	-	6,6	-	106,0	-	12,0	-
10230	A.Ö.	E	8	2	Trakya	Yok	Sol PB	12,4	29,7	2,48,-	-	51,9	-	94,2	-	8,8	-	188,0	-	7,3	-
10237	O.Y.	E	1,5	1	Trakya	Var	Sol MCA	12,7	32,7	2,31,-	-	29,3	+	74,0	-	7,1	-	136,0	-	8,56	-
10243	G.I.	K	13	11	Bul.	Yok	Sağ TPB	14,3	38,6	2,72,-	-	47,3	-	139,6	-	8,2	-	76,0	-	10,0	-
10260	S.Z.	K	2	1	Trakya	Yok	Sol FTB	11,7	31,3	2,26,-	-	102,4	-	122,0	-	8,2	-	95,0	-	24,5	+
10267	K.A.	K	1,5	1,5	Anado.	Yok	Sağ FTB	12,6	36,0	2,26,-	-	93,2	-	98,9	-	8,5	-	143,0	-	11,5	-
10294	E.D.	E	3	0,5	Trakya	Var	Sol TPB	13,8	32,2	2,04,-	-	63,6	-	96,9	-	6,8	-	173,0	-	18,2	+
10305	H.G.	E	13	5	Yun.	Yok	Sağ FTB	13,6	34,9	1,53,+	+	97,5	-	122,7	-	7,9	-	188,0	-	0	-
10322	E.Y.	E	11	4	Trakya	Yok	Sağ TB	13,9	35,0	2,47,-	-	42,1	-	149,0	-	9,6	-	125,0	-	16,5	+
10341	G.Ö.	K	5,5	0,5	Trakya	Yok	Sağ TB	12,7	29,0	2,50,-	-	52,9	-	99,1	-	8,3	-	164,0	-	2,6	-

TPB: Temporo-parietal bölge, FTB: Fronto-temporal bölge, FB: Frontal bölge, İB: İnsüler bölge, MCA: Middle cerebral arter, BG: Bazal ganglion, PB: Parietal bölge, TV: Talamus ventrali, OB: Oksipital bölge, TB: Temporal bölge, LN: Lentiform nükleus,

**Tablo 12. 0-15 yaş arası kontrol grubundaki çocukların demografik özelliklerinin ve tromboz parametrelerinin dökümü**

Prot. No	İsim	Cins	Yaş	Etnik Köken	Aile Hik.	PT (sn)	aPTT (sn)	APC-SR	APC Dir.	FVL Mut.	PC Deg. %akt	PC Eks.	PS Deg. %akt	PS Eks.	ATIII Deg. mg/dl	ATIII Eks.	FVIII Deg. %akt	FVIII Yük.	AFA Deg. PL bir / ml	AFA Poz.
10353	S.K.	K	12	Trakya	-	13.9	30.8	2.84	-	-	32.2	-	116.1	-	9.9	-	170.0	-	4.7	-
10371	A.P.	K	2	Yun.	-	14.2	43.7	2.72	-	-	55.0	-	105.8	-	6.8	-	72.0	-	19.0	+
10384	P.P.	K	10	Bul.	-	12.9	34.1	3.83	-	-	82.9	-	102.0	-	9.3	-	162.0	-	1.8	-
10393	B.G.	E	2	Trakya	-	12.1	38.6	3.61	-	-	69.3	-	150.0	-	9.3	-	102.0	-	2.8	-
10427	E.K.	K	5	Bul.	-	12.3	38.7	2.50	-	-	95.3	-	150.0	-	7.9	-	94.0	-	3.8	-
10442	İ.İ.	K	6	Trakya	-	14.2	35.8	2.71	-	-	45.5	-	126.5	-	7.9	-	150.0	-	4.3	-
10475	E.K.	E	8	Trakya	-	12.3	30.2	3.79	-	-	55.0	-	98.0	-	9.3	-	190.0	-	11.5	-
10506	A.G.	E	8	Trakya	-	13.1	42.8	2.66	-	-	58.8	-	100.7	-	8.2	-	96.0	-	10.6	-
10521	M.V.	E	6	Trakya	-	12.9	34.7	2.86	-	-	65.3	-	122.5	-	6.8	-	200.0	-	1.6	-
10537	H.K.	E	3	Trakya	-	12.9	40.6	1.72	+	+	66.0	-	150.3	-	9.1	-	87.0	-	3.2	-
10565	G.K.	K	6	Trakya	-	12.9	30.2	2.90	-	-	34.0	-	83.5	-	10.6	-	300.0	+	4.23	-
10588	D.K.	K	4	Anado.	-	11.9	35.0	2.72	-	-	72.0	-	85.4	-	8.8	-	195.0	-	21.0	+
10624	A.G.	E	6	Trakya	-	12.3	35.9	2.69	-	-	52.8	-	118.3	-	8.2	-	109.0	-	6.0	-
10642	M.A.	K	7	Anado.	-	12.9	39.1	2.79	-	-	52.9	-	93.2	-	6.8	-	193.0	-	5.2	-
10670	İ.K.	E	4	Trakya	-	13.3	34.8	2.97	-	-	77.7	-	108.5	-	8.5	-	155.0	-	4.3	-
10701	D.Y.	E	7	Anado.	-	12.4	31.9	2.36	-	-	63.7	-	106.9	-	7.1	-	198.0	-	6.5	-
10789	D.K.	K	9	Trakya	-	13.6	31.4	2.69	-	-	67.4	-	105.4	-	8.2	-	200.0	-	3.3	-
10820	T.S.	K	5	Trakya	-	12.2	30.3	2.60	-	-	69.7	-	98.0	-	7.6	-	279.0	-	4.6	-
10845	S.G.	K	7	Trakya	-	12.2	31.9	2.85	-	-	92.7	-	97.0	-	6.0	-	198.0	-	5.75	-
10913	Z.D.	K	5	Trakya	-	13.5	32.4	3.02	-	-	109.8	-	108.6	-	7.6	-	176.0	-	7.0	-
10939	S.K.	E	4	Trakya	-	14.4	34.8	2.42	-	-	87.9	-	107.1	-	6.8	-	200.0	-	14.0	-
10978	E.T.	K	9	Trakya	-	11.8	38.9	2.65	-	-	108.0	-	114.5	-	9.1	-	199.0	-	4.2	-
11016	E.U.	E	15	Trakya	-	14.7	34.8	2.50	-	-	52.5	-	40.8	+	8.5	-	193.0	-	14.0	-
11070	L.A.	E	10	Anado.	-	12.5	35.5	2.75	-	-	97.3	-	152.0	-	9.9	-	196.0	-	7.25	-
11128	M.G.	E	9	Trakya	-	14.4	34.8	2.79	-	-	82.1	-	104.3	-	11.3	-	200.0	-	3.3	-
11150	R.K.	E	6	Trakya	-	12.7	33.2	2.62	-	-	87.8	-	104.7	-	10.3	-	176.0	-	2.6	-
11189	C.K.	E	7	Anado.	-	12.7	31.4	2.01	-	-	55.0	-	97.0	-	7.1	-	281.0	-	1.6	-
11219	D.V.	K	11	Trakya	-	12.6	32.2	2.33	-	-	83.4	-	101.4	-	8.5	-	87.0	-	1.7	-
11242	Ö.K.	E	10	Trakya	-	13.1	38.0	2.60	-	-	88.3	-	100.1	-	7.6	-	185.0	-	4.2	-
11293	İ.İ.	K	12	Trakya	-	14.7	38.5	3.07	-	-	113.7	-	118.7	-	7.1	-	200.0	-	8.5	-
11314	B.K.	E	2	Yun.	-	13.8	34.8	2.75	-	-	74.0	-	105.4	-	8.2	-	176.0	-	7.25	-
11346	M.T.	E	3	Trakya	-	13.3	35.0	2.74	-	-	70.0	-	104.0	-	8.5	-	170.0	-	7.0	-
11388	K.A.	E	5	Yun.	-	13.1	34.8	2.75	-	-	72.0	-	103.5	-	8.2	-	176.0	-	6.5	-

## TARTIŞMA

İskemik inme çocuklarda erişkinlere göre daha az rastlanılan bir durumdur. Çocukluk çağındaki insidansı 0.63-1.2/100bin/yıl olarak bildirilmiştir (103-105). Çocukluk çağı iskemik inmelerinde en sık neden trombotik damar tıkanıklığıdır, nadir olarak kalp kaynaklı emboli, metabolik bozukluklar veya vaskülopatiler de neden olarak saptanmaktadır (108,110). Şimdiye kadar çocukluk çağında iskemik inme gelişimi için yaklaşık 70 kadar potansiyel risk faktörü veya farklı neden bildirildiği halde, vakaların üçte birinde altta yatan nedenler ortaya çıkarılamamaktadır. Çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda, iskemik inme ile en sık FVL mutasyonunun ilişkili olduğu bulunmuştur. Her geçen gün kalıtsal trombofiliye neden olduğu iddia edilen bozukluklar tanımlanmaktadır. (106,107).

FVL mutasyonu prevalansının etnik kökene ve bölgelere göre farklılık gösterdiği saptanmıştır. Prevalansın Avrupa kıtasında yaşayan popülasyonda diğer bölgelerden yüksek olduğu bulunmuştur (78). Benzer şekilde Edirne İl Merkezi'nde yapılan bir çalışmada (111), 0 – 80 yaş arası sağlıklı popülasyonda FVL mutasyonu sıklığı (%4.28) Avrupa kökenli popülasyonda olduğu gibi (78) (Yunanistan'da %7, İngiltere'de %4.4) yüksek bulunmuştur.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda FVL mutasyonu trombotik hastalarda %20-50, sağlıklı kontrollerde ise %3-7 arasında bulunmuştur (6,70,77). İskemik inmeli erişkinlerde yapılan birçok çalışmada (83,112,113) FVL mutasyonunun iskemik inme riskini artırmadığının saptanmasına karşın, çocuklardaki iskemik inme verileri tartışmalıdır. İskemik inmeli çocuklar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda FVL mutasyonu oranları yüksek (%17.2 – 20.2) bulunmuştur (8,114-119). Yapılan diğer iki çalışmada ise çocuklarda FVL mutasyonunun iskemik inme riskini artırmadığı saptanmıştır (120,121).



Yapılan birçok çalışmada AFA pozitifliği, PC, PS ve AT III eksiklikleri ile çocuklardaki iskemik inme arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, az sayıda çalışmada (8,122) bu ilişkinin bulunduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda spontan iskemik inmeli 30 çocuğun 7 tanesinde (%23.3), sağlıklı kontrol grubundaki 33 çocuğun 1 tanesinde (%3.03) APC direnci saptandı. APC direnci saptanan çocukların tümünde FVL mutasyonu (inmeli çocuklarda 5 heterozigot, 2 homozigot-kontrol grubunda 1 homozigot FVL mutasyonu) tespit edildi. İskemik inmeli çocuklarda FV Leiden mutasyonunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptandı. FVL mutasyonu ile ilgili saptadığımız bu oranlar, benzer kontrollü vaka çalışmaları ile uyum göstermektedir (8,114-117). Kenet ve arkadaşlarının (8) yaptıkları bir çalışmada, iskemik inmeli 58 çocuğun 10'unda (%17.2), kontrol grubundaki 118 çocuğun 4'ünde (%3.4) FVL mutasyonu saptamışlardır. Yine Zenz ve arkadaşlarının (115) yaptıkları bir çalışmada iskemik inmeli 33 çocuktan 6 tanesinde (%18.2) (5 heterozigot, 1 homozigot) FVL mutasyonu tespit etmişlerdir. Aynı şekilde Nowak-Göttl ve arkadaşlarının (114) yaptıkları çalışmada, tümü heterozigot olmak üzere, spontan iskemik inmeli 148 çocuktan 30'unda (%20.2), sağlıklı kontrol grubundaki 296 çocuktan 12 tanesinde (%4) FVL mutasyonu saptanmıştır. Tüm bu çalışmalarda, iskemik inmeli çocuklarda FVL mutasyonunun anlamlı bir şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir. Gürgey ve arkadaşlarının (123) serebral trombozlu çocuklarda yapmış oldukları bir çalışmada ise daha yüksek oranlar bulunmuştur. 12 serebral trombozlu ve 20 sağlıklı çocuğu içeren bu çalışmada trombozlu çocuklarda %40, sağlıklı kontrol grubunda ise %5 oranında FVL mutasyonu tespit edilmiştir. Karşıt olarak Riikonen ve arkadaşları (120) ve McColl ve arkadaşlarının (121) yaptıkları çalışmalarda FVL mutasyonunun iskemik inme riskini artırmadığı saptanmıştır. Riikonen ve arkadaşlarının (120) yaptıkları çalışmada, iskemik inmeli 24 çocuğun hiçbirinde FVL mutasyonu bulunmamıştır. McColl ve arkadaşlarının (121) yaptıkları çalışmada, iskemik inmeli 37 çocuğun 2 tanesinde (%5.4) FVL mutasyonu saptanmış, fakat bunun iskemik inme riskini artırmadığı tespit edilmiştir. Çalışmalar arasındaki farklılıklar her çalışma grubundaki hasta sayılarının farklı veya düşük olmasına, değişik etnik kökene ve inmeli hastaların değişik klinik durumlarına bağlanabilir.

İlginç olarak çocuklarda yapılan tüm bu çalışmaların aksine, yetişkinlerde yapılan çalışmalarda FVL mutasyonunun iskemik inme riskini artırmadığı bulunmuştur (83,112,113). Ridker ve arkadaşlarının (83) inmeli erişkinler üzerinde yaptıkları çalışmada, iskemik inmeli 209 erişkinden sadece %4.3'ünde FVL mutasyonu saptamışlar, fakat istatistiksel olarak FVL mutasyonunun iskemik inme riskini artırmadığını tespit etmişlerdir. Buna karşılık

yetişkinlerde yapılan bazı çalışmalarda FVL mutasyonunun miyokard infarktüsü riskini arttırdığı bulunmuştur (79-81). Tüm bu sonuçlardan yola çıkılarak FVL mutasyonu varlığının çocuklarda erişkinlere göre iskemik inme riskini daha çok artırdığı ileri sürülmektedir (8,114-119).

6 ay - 15 yaş arası sağlıklı kontrol grubundaki çocuklarda saptadığımız FVL mutasyon oranı (%3.03), Vurkun ve arkadaşlarının (111) Edirne İl Merkezi'nde 0 – 80 yaş arası sağlıklı populasyonda saptadıkları FVL mutasyonu prevalansından (%4.28) ve Özçelik ve arkadaşlarının (124) sağlıklı 120 kişide saptadıkları FVL mutasyonu sıklığından (%4.58) daha düşüktür. Yine de saptadığımız bu oran birçok Avrupa Ülkesi'nde saptanan prevalansla (İzlanda'da %2.6, Almanya'da %3.6) benzerlik göstermektedir (77,78). Bu benzerlikte, bölgemizin Avrupa Kıtası'nda olması ve çalışmaya aldığımız vakalardan bir kısmının Balkanlardan göç eden Türk kökenlilerden olmasının rol oynadığını düşünmekteyiz. Benzer şekilde, bu etmenlerin iskemik inmeli çocuklarda saptadığımız FVL mutasyonu oranlarına katkıda buldukları düşünülebilir. Bu konuda yurdumuzun diğer bölgelerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda spontan iskemik inmeli 30 çocuktan 5'inde (%16.6), kontrol grubundaki 33 çocuktan 2'sinde (%6.06) AFA tespit edilmiştir. Bu yüksek orana rağmen AFA pozitifliği bakımından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde McColl ve arkadaşlarının (121) çocuklarda yaptıkları çalışmada, iskemik inmeli 37 çocuktan sadece 1 tanesinde (%2.7) AFA saptamışlar ve AFA ile iskemik inme arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Buna karşılık Kenet ve arkadaşları (8) ve De Veber ve arkadaşları (122) çocuklarda yaptıkları çalışmalarda AFA'nın iskemik inme riskini artırdığını tespit etmişlerdir. AFA'nın çocuklarda iskemik inme riskini artırdığının tespit edildiği çalışmalarda (8) AFA tayini için 3 farklı test metodu kullanılmıştır ve bu testlerde antikor sensitiviteilerinin giderek arttığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise teknik olanaksızlıklardan dolayı sadece bir test metodu kullanılmıştır ve bu nedenden dolayı bazı hastalarda AFA tespitinin yapılamamış olabileceğini düşünmekteyiz. Pediatrik inme vakalarının patogeneğinde AFA'nın yerini belirlemek için daha ileri testlerin yapılması gerekmektedir.

Yaptığımız vaka-kontrol çalışmasında iskemik inmeli 30 çocuktan 2'sinde (%6.6) AT III eksikliği saptanmıştır. Kontrol grubundaki çocukların hiçbirisinde tespit edilmemiştir ve AT III eksikliği bakımından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde yapılan diğer çalışmalarda da AT III eksikliğinin çocuklarda iskemik inme

riskini artırmadığı tespit edilmiştir (8,114,120,121). Sadece De Veber ve arkadaşlarının (122) yaptıkları bir çalışmada, iskemik inmeli 80 çocuktan 10'unda (%13) AT III eksikliği saptanmış, inmeli çocuklar ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur.

Çalışmamızda iskemik inmeli 30 çocuktan 3 tanesinde (%10) PC eksikliği saptanmıştır. Kontrol grubundaki hiçbir çocukta PC eksikliği tespit edilmemiştir ve PC eksikliği bakımından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kenet ve arkadaşları (8) iskemik inmeli 58 çocuktan 4'ünde (%6.9), kontrol grubundaki 89 çocuktan 1'inde (%1.1) PC eksikliği saptamışlar ve ikisi arasında ilişki bulamamışlardır. Benzer şekilde Riikonen ve arkadaşları (120) ve McColl ve arkadaşlarının (121) yaptıkları çalışmalarda da çocuklarda PC eksikliğinin iskemik inme riskini artırmadığı tespit edilmiştir. McColl ve arkadaşlarının (121) yaptıkları çalışmada, 1 ay - 14 yaş arası iskemik inmeli 37 çocuktan hiçbirinde PC eksikliği saptanmamıştır. Tüm bu çalışmaların aksine De Veber ve arkadaşları (122) çocuklarda PC eksikliğinin iskemik inme riskini artırdığını savunmaktadırlar ve yaptıkları çalışmada iskemik inmeli 89 çocuktan 6'sında (%7) PC eksikliği bulmuşlardır.

Yaptığımız çalışmada iskemik inmeli çocukların hiçbirisinde PS eksikliği bulunmamıştır. Kontrol grubunda sadece 1 (%3.03) çocukta saptanmıştır. Yapılan birçok çalışmada PS eksikliğinin çocuklarda iskemik inme riskini artırmadığı belirlenmiştir (8,114,120,121). Buna karşılık De Veber ve arkadaşlarının (122) yaptıkları çalışmada, inmeli 87 çocuktan 10'unda (%12) PS eksikliği tespit edilmiş, inmeli çocuklar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmıştır.

PC, PS ve AT III eksiklikleri nadir rastlanılan defektlerdir. Çalışmamızla benzer şekilde, birkaç istisna dışında yapılan birçok çalışmada çocuklarda iskemik inme üzerine etkileri araştırılmış ve güçlü bir risk faktörü olarak saptanmamışlardır (8,114,120,121). Günümüzde bu trombofili faktörlerinin çocukluk çağı iskemik inmeleri üzerindeki rolleri halen tartışmalıdır.

Son yıllarda erişkin venöz trombozlu hastalarda FVIII düzeylerinin yüksek olduğu ve bu durumun ailesel olabileceği bildirilmektedir. İlk kez venöz tromboz atağı geçirenlerin %25'inde FVIII düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Buna karşılık sağlıklı bireylerde bu oranın yaklaşık %11 bulunduğu tespit edilmiştir ve bu kişilerde tromboz geçirme riskinin 4.8 kat arttığı bulunmuştur (89,90,125). Bununla birlikte FVIII yüksekliğine neden olabilecek genetik bir mutasyon hala saptanmamıştır (125).

Yaptığımız kontrollü vaka çalışmasında iskemik inmeli 30 çocuğun 4 tanesinde (%13.3), kontrol grubundaki sağlıklı çocukların 1 tanesinde (%3.03) FVIII yüksekliği

saptanmıştır. FVIII yüksekliği bakımından iskemik inmeli çocuklar ve kontrol grubu arasında arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çocuklarda iskemik inme ile FVIII yüksekliği hakkındaki bilgilerimiz yetersizdir ve bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda iskemik inmeli çocukların %56.7'ünde, kontrol grubundaki çocukların %15'inde en az 1 trombofili faktörü saptanmıştır. Trombofili faktör varlığı bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Benzer şekilde Kenet ve arkadaşlarının (8) yaptıkları çalışmada iskemik inmeli çocukların %56.8'inde, kontrol grubundaki çocukların %25.6'sında en az 1 trombofili faktörü saptanmıştır. Bu sonuçlara dayanarak; tek tek ele alındığında çoğunluğu iskemik inme riskini artırmasa da, genel olarak primer trombofili faktörlerinin iskemik inmeli çocuklarda yüksek oranda bulunduğunu söyleyebiliriz.

Yaptığımız çalışmada iskemik inmeli 30 çocuktan 3'ünde (%10) en az 2 trombofili faktörü kombinasyonu bulunmuştur. Kontrol grubunda trombofili faktör kombinasyonu tespit edilmemiştir. Benzer şekilde Nowak-Göttl ve arkadaşlarının (114) yaptıkları çalışmada iskemik inmeli çocukların %10.8'inde trombofili faktör birlikteliği saptanmıştır. Aynı çalışmada iskemik inmeli 148 çocuktan 11'inde (%7.4) heterozigot FVL mutasyonu-lipoprotein (a) yüksekliği, 5'inde (%3.4) heterozigot FVL mutasyonu-MTHFR mutasyonu birlikteliği belirlenmiştir. Kenet ve arkadaşları (8) ise iskemik inmeli çocuklarda daha az oranda (%5.2) trombofili faktör kombinasyonu tespit etmişler ve kontrol gruplarında trombofili faktör kombinasyonu saptamamışlardır.

FV Leiden ve ATIII genlerinin her ikisinin de 1. kromozom üzerinde birlikte kodlandıkları bulunmuştur. Van Boven ve arkadaşlarının (86) yaptıkları bir çalışmada FVL mutasyonu bulunan kişilerin %14'ünde AT III eksikliği saptamışlardır. Aynı şekilde yapılan çalışmalarda semptomatik PC eksikliği bulunan kişilerde %14-19 arasında FVL mutasyonu bulunduğu tespit edilmiştir (84,126). Bunun dışında FVL mutasyonu taşıyanlarda PC, PS veya AT III eksikliklerinin bulunmasının tromboz gelişimini kolaylaştırdığı belirtilmektedir (7,84-86).

Çalışmamızda FVL mutasyonu saptadığımız 6 çocuktan 2 tanesinde AT III eksikliği saptanmıştır. FVL mutasyonu ile PC eksikliği birlikteliği tespit edilmemiştir ve iskemik inmeli çocuklarda PS eksikliği saptanmamıştır. Benzer şekilde Nowak-Göttl ve arkadaşları (114) ve Kenet ve arkadaşlarının (8) yaptıkları çalışmalarda da iskemik inmeli çocuklarda FVL mutasyonu-PC eksikliği birlikteliği ve PS eksikliği tespit edilmemiştir. Çalışmamızda saptanan kombine defektlerin sayısı az olduğu için, her bir kombinasyonun çocuklarda iskemik inme riskini artırdığını söyleyebilmek mümkün değildir.

FVL mutasyonunun tek başına veya diğer trombofili faktörleri ile kombinasyonlarında proflaktik tedavi verilip verilmeyeceği veya hangi durumlarda ne kadar süre verileceği konusunda kesin bir fikir birlikteliği yoktur. Rosendaal ve arkadaşları (5) heterozigot FVL mutasyonu taşıyan kişilere risk durumlarında (cerrahi operasyon, travma, gebelik, hareketsizlik v.b.) kısa süreli proflaktik antikoagülan tedavinin uygulanabileceğini, homozigot olgularda ise ömür boyu proflaksinin artmış tromboz riskini belirgin derecede azaltacağını savunmuşlardır. Samama ve arkadaşları (127) da, homozigot FVL mutasyonu olan kişilerde trombotik atak geçirdikten sonra ömür boyu antikoagülan tedavinin gerekli olduğunu savunmaktadırlar. Dahlback (70) ve Bauer (100) ise trombotik atak geçirmemiş heterozigot ve homozigot FVL mutasyonu veya kombine defekti olan kişilere risk durumlarında (cerrahi operasyon, travma, gebelik, hareketsizlik v.b.) kısa süreli proflaktik tedavi verilmesini, trombotik bir ataktan sonra yoğun ve ömür boyu antikoagülan tedavi uygulanmasını önermektedirler.

Trombotik atak geçirmemiş PS ve AT III eksiklikleri olan bireylere cerrahi girişim, travma ve hareketsizlik gibi risk durumlarında kısa süreli antikoagülan tedavi önerilmektedir. PS ve AT III eksikliklerine bağlı trombotik atak gelişmişse ömür boyu antikoagülan tedavi önerilmektedir (39).

Heterozigot PC eksikliği olan kişiler asemptomatik ise; cerrahi girişim, travma ve hareketsizlik gibi durumlar dışında antikoagülan tedavi gerekmez. Kendisi semptomsuz olmasına karşın aile üyeleri arasında tromboz ataklarının görüldüğü kişilerde tedavinin planlanmasına karar vermek zordur (39).

Bu bilgiler ışığında çocuklarda heterozigot veya homozigot FVL mutasyonu, PC, PS veya AT III eksikliklerinden herhangi birine bağlı iskemik inme atağı oluşursa ömür boyu proflaktik tedavi, inme atağı dışında ise risk durumlarında (cerrahi operasyon, travma, hareketsizlik v.b.) kısa süreli antikoagülan tedavi önerilmesi uygun olacaktır.

Sonuç olarak, çocukluk çağı iskemik inme ataklarının birçok potansiyel risk faktörünün etkilediği bir durum olduğu söylenebilir. Bunlar arasında yer alan FVL mutasyonunun çocukluk çağında iskemik inme atak riskini artırdığı çalışmamızda ve diğer birçok çalışmada gösterilmiştir. FVL mutasyonu dışındaki diğer trombofili nedenlerinin çocukluk çağı iskemik inmeleri üzerindeki rolleri hala tartışmalıdır. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca yukarıdaki tedavi önerilerinin doğrultusundaki kriterlere uyan trombofili faktörü saptanmış iskemik inmeli ve kontrol grubundaki çocukların ömür boyu ve risk durumlarında kısa süreli antikoagülan tedavileri planlanmıştır. Çocuklara ve

ailelerine tromboz riskini arttıran durumlarda ne şekilde davranacakları konusunda geniş kapsamlı bilgi verilmiştir.



## SONUÇLAR

İskemik inme sonrası hemipleji gelişen çocuklardaki FV Leiden mutasyonu ve diğer tromboz faktörlerinin sıklığını saptamak amacıyla yapılan bu kontrollü vaka çalışmasında şu sonuçlara varılmıştır:

1. İskemik inmeli çocuklar ve kontrol grubu arasında cins, etnik köken ve tetkik yaşı yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı.
2. Hemiplejili çocuklarda iskemik inme yaşı  $2.5 \pm 3.2$  yıl olarak bulundu.
3. Vaka ve kontrol gruplar arasında aile hikayesi yönünden anlamlı bir fark tespit edildi. İnmeli 30 çocuktan 12'sinin (%40) ailesinde primer trombofili düşündürecek tromboz öyküsü vardı.
4. Trombofili faktör varlığı bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptandı. İskemik inmeye bağlı hemipleji gelişen çocuklarda daha yüksek oranda trombofili faktörü bulundu.
5. Tek tek ele alındığında kombine trombofili faktörleri açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.
6. APC-SR değeri bakımından gruplar arasında farklılık saptanmadı. APC direnci bakımından gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulundu. İnmeli çocuklarda daha yüksek oranda APC direnci tespit edildi.
7. İskemik inmeye bağlı hemipleji gelişen çocuklarda FV Leiden mutasyonunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edildi.

8. AFA pozitifliği bakımından vaka ve kontrol grupları arasında önemli bir farklılık bulunmadı.
9. Gruplar arasında AT III seviyesi ve eksikliği bakımından önemli bir farklılık bulunmadı.
10. Vaka ve kontrol grupları arasında PC aktivitesi ve eksikliği bakımından önemli bir farklılık tespit edilmedi.
11. PS seviyesi ve eksikliği bakımından gruplar arasında önemli bir farklılık belirlenmedi.
12. FVIII aktivitesi ve yüksekliği bakımından vaka ve kontrol grupları arasında önemli bir farklılık tespit edilmedi.
13. Sonuç olarak, iskemik inmeye bağlı hemipleji gelişen çocuklarda kontrol grubuna göre APC direnci, trombofili faktör varlığı, ailede tromboz öyküsü olma olasılıklarının daha yüksek olduğu ve iskemik inmeli çocuklarda FV Leiden mutasyonunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edildi.





## ÖZET

Çocuklarda iskemik inme, infarktlara neden olarak, epilepsi ve hemipleji gibi kronik tablolara yol açması sebebiyle önemli bir sağlık sorunudur. Çalışmamızın amacı, inmeye bağlı hemipleji gelişen çocuklarda faktör V Leiden mutasyonu, antifosfolipid antikor pozitifliği ve diğer kalıtsal trombofili nedenlerinin rolünü saptamak, gerekli durumlarda takip ve tedavi stratejilerini belirlemektir.

Çalışma grubunu 6 ay-15 yaş arasında doğumdan sonra normal gelişim gösterirken iskemik inme sonrası hemipleji gelişen 30 çocuk oluşturdu. Kontrol grubuna ise 6 ay-15 yaş arası 33 sağlıklı çocuk seçildi. İskemik inmeli ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyetleri, klinik özellikleri, etnik kökenleri, aile hikayeleri ve tetkik yaşı ile ilgili veriler toplandı. Ayrıca hemiplejili çocukların inme yaşları kaydedildi. Olguların tümünde protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, antitrombin III, faktör VIII, protein C, protein S, aktive ptotein C direnci ve anti fosfolipid antikor tayini yapıldı. Aktive ptotein C direnci saptanan çocuklarda faktör V Leiden mutasyonu mutasyonu çalışıldı.

Hemiplejili çocuklarda inme yaşı  $2,5\pm 3,2$  yıl olarak bulundu. Gruplar arasında demografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. İnmeli çocukların hiçbirisinde inmeye eğilim yaratan bir durum bulunmadı. İnmeli 30 çocuktan 12'sinin ailesinde primer trombofili düşündürecek tromboz öyküsü saptandı, kontrol grubundaki çocukların hiçbirisinde aile hikayesi yoktu. İnmeli 30 çocuğun 17'sinde en az 1

trombofili faktörü ve 3'ünde en az 2 trombofili faktörü saptanırken, kontrol grubundaki 33 çocuğun 5'inde en az 1 trombofili faktörü saptandı. Trombofili faktör varlığı bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulundu. İnmeli 30 çocuğun 7'sinde, kontrol grubundaki 33 çocuğun 1'inde aktive ptotein C direnci saptandı. Aktive ptotein C direnci bakımından gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulundu. Aktive ptotein C direnci saptanan çocuklarda çalışılan faktör V Leiden mutasyonu tüm olgularda pozitif. Çalışma grubundaki faktör V Leiden mutasyonuna sahip olguların 5'i heterozigot, 2'si homozigot idi. Kontrol grubundaki tek olgu ise homozigot idi. İskemik inmeli çocuklarda faktör V Leiden mutasyonunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edildi. İki grup arasında antitrombin III, protein C, protein S eksiklikleri ve faktör VIII yüksekliği yönlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

İskemik inmeye bağlı hemipleji gelişen çocuklarda kontrol grubuna göre faktör V Leiden mutasyonu, aktive ptotein C direnci, trombofili faktör varlığı ve ailede tromboz öyküsü olma olasılıklarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edildi.

Anahtar kelimeler: İskemik inme, hemipleji, faktör V Leiden mutasyonu.

# **THE ROLE OF FACTOR V LEIDEN MUTATION AND THE OTHER FACTORS OF THROMBOSIS IN THE ETIOLOGY OF HEMIPLEGIA OCCURRING DUE TO ISCHEMIC STROKE IN CHILDHOOD**

## **SUMMARY**

Ischemic stroke in children is a very important health problem which causes chronic diseases such as epilepsy and hemiplegia. The aim of this study is to determine the association among factor V Leiden mutation, positive antiphospholipid antibody and other causes of congenital thrombophilia and hemiplegia due to stroke in children.

Study group composed of 30 children aging between 6 months and 15 years who were otherwise in good health when they have developed hemiplegia after ischemic stroke. Control group was chosen from healthy 33 children aging between 6 months and 15 years. The data of the gender, clinical features, ethnicity, family history and screening date of children with a stroke and the control groups were collected. Also, the date of stroke in children with hemiplegia was reported. Prothrombin time, activated partial thromboplastin time, antithrombin III, factor VIII, protein C, protein S, activated protein C resistance and antiphospholipid antibody levels were determined in all patients. Factor V Leiden mutation was detected in children with positive activated protein C resistance.

The mean stroke age of the children with hemiplegia was  $2,5 \pm 3,2$  year. There was no significant difference between the case and control groups in terms of demographic data. None of the children with stroke had risk factors for stroke. Thrombotic event history was

positive in 12 children's family out of 30 children with stroke which was related to be due to primary thrombophilia. None of the children from the control group had family history of stroke. While 17 out of 30 children with stroke were found to have at least 1 thrombophilia factor and three were found to have at least 2 thrombophilia factors, 5 out of 33 children from the control group were found to have at least 1 thrombophilia factor. There was a significant difference between groups in terms of presence of a thrombophilia factor. Seven out of 30 children with stroke and one out of 33 children from the control group were found to have activated protein C resistance. There was a significant relation between activated protein C resistance and stroke among children. Factor V Leiden mutation which, was evaluated in children with activated protein C resistance was positive. Five cases from the study group with factor V Leiden mutation were found to be heterozygous and 2 were homozygous, and also one case from the control group were found to be homozygous for factor V Leiden mutation. In children with ischemic stroke factor V Leiden mutation was found to be high statistically. No significant differences in antithrombin III, protein C, protein S deficiency and factor VIII levels were found between the two groups.

The presence of factor V Leiden mutation, activated protein C resistance, other thrombophilia factors and also positive thrombotic event in the family were found to be more common in children with hemiplegia due to ischemic stroke than control group.

**Key words:** Ischemic stroke, hemiplegia, factor V Leiden mutation.

## KAYNAKLAR

- 1- Salzman EW, Hirsh J. The epidemiology, pathogenesis and natural history of venous thrombosis. In: Colman RW, Hirs J, Marder VJ, Salzman EW (Eds.). Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: J.B Lippincott Co; 1994. p.1275-96.
- 2- Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ. 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; 151:933-7.
- 3- 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 1993; 90:1004-8.
- 4- Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirve RJ, Ronde H et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369:64-7.
- 5- Rosendaal FR, Koster T, Vanderbroucke JP, Reitsma PH. High risk thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). Blood 1995; 85:1504-8.
- 6- Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. N Eng J Med 1994; 330:517-22.
- 7- Akar N. Trombozda Moleküler Değişimler. Ulutin O, Cin Ş (Editörler). Neonatal hemostaz ve tromboz'da. Ankara: Öncü Limited; 1999. s.41-57.

- 8- Kenet G, Sadetzki S, Murad H, Martinowitz U, Rosenberg N, Gitel S et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000; 31:1283-8.
- 9- Bauer KA. The hypercoagulable state. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TS (Eds.). *Williams hematology*. 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1995. p.1531-50.
- 10- Bauer KA. The Hypercoagulable State. In: Ratnoff OD, Forbes CD (Eds.). *Disorders of hemostasis*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1996. p.228-58.
- 11- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353:1167-72.
- 12- De Stefano V, Finazzi G, Mannucci M. Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996; 87:3531-41.
- 13- Lane DA, Manucci PM, Bauer KA. Inherited thrombophilia: Part-1. *Thromb Haemost* 1996; 76:651-62.
- 14- Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Manucci PM. High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1080-3.
- 15- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and increased incidence of venous thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698-703.
- 16- Makris M, Rosendaal FR, Preston FE. Familial thrombophilia: Genetic risk factors and management. *J Int Med* 1997; 242:9-15.
- 17- Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. In: Lee GR, Ferster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer IP, Rodgers GM (Eds.). *Wintrobe's clinical hematology Vol.2*. 10<sup>th</sup> ed. Baltimore: W.W. Co; 1999. p.1781-818.
- 18- Lane DA, Manucci PM, Bauer KA. Inherited thrombophilia: Part-2. *Thromb Haemost* 1996; 76:824-34.
- 19- Joseph L. Pathogenesis of thrombosis. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TS (Eds.). *Williams hematology*. 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1995. p.1525-31.
- 20- Jolyon J, Yale N. The pathways of blood coagulation. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TS (Eds.). *Williams hematology*. 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1995. p.1227-38.

- 21- Salzman E W. Plasma coagulation factors. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (Eds.). Hemostasis and thrombosis basic principles and clinical practice. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: JB. Lippincott Co; 1994. p.3-18.
- 22- Parise LV, Proudhon CB, Keely PJ, Naik UP. Platelets in hemostasis and thrombosis. In: Lee GR, Ferster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (Eds.). Wintrobe's clinical hematology Vol. 1. 10<sup>th</sup> ed. Baltimore: W.W. Co; 1999. p.661-83.
- 23- Önder MR, Nalbantgil İ, Gürgün C, Yavuzgil O, Özerkan F. Endotel ve fonksiyonları. İzmir: 1997:7-78.
- 24- Heijboer H, Brandjes DPM, Büller HR, Struk A, Wouter TC. Deficiencies of coagulation inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. N Eng J Med 1990; 323:1512-6.
- 25- Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. N Eng J Med 1994; 331:1630-41.
- 26- Kolodziej M, Comp PC. Hypercoagulable states due to natural anticoagulant deficiencies. Curr Op Hematol 1993; 47:301-5.
- 27- Bick RL, Kaplan H. Syndromes of thrombosis and hypercoagulability. Med Clin North Am 1998; 82:409-56.
- 28- Thomas DP, Merton RE, Wood RD, Hockley DJ. The relationship between vessel wall injury and venous thrombosis: an experimental study. Br J Haematol 1985; 59:449-51.
- 29- Ulutin ON. Doğal inhibitörler. Klinik Gelişim 1991; 26:1484-8.
- 30- High KA. Antithrombin III, protein C and protein S. Naturally occurring anticoagulant proteins. Arch Pathol Lab Med 1988; 112:28-36.
- 31- Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. Ann Int Med 1993; 119:819-27.
- 32- Schafer AI. Hypercoagulable states: Molecular genetics to clinical practice. Lancet 1994; 344:1739-42.
- 33- Rosenberg RD, Bauer KA. The heparin-antithrombin system: A natural anticoagulant mechanism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (Eds.). Hemostasis and thrombosis basic principles and clinical practice. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: JB. Lippincott Co; 1994. p.837-60.
- 34- Bick RL. Clinical relevance of antithrombin III. Semin Thromb and Hemost 1982; 8:276-87.
- 35- Briet E, Engesser L, Brommer EJP. Regulation of blood coagulation and thrombosis. Hemostasis 1985; 15:228-32.

- 36- Meade T, Dyer S, Howart W D, Imeson J, Stirling Y. Antithrombin III and procoagulant activity: Sex differences and effects of the menopause. *Br J Haematol* 1989; 74:77-81.
- 37- Tait R, Walker I, Davidson J, Islam S, Mitchell R. Antithrombin III activity in healthy blood donors: Age and sex related changes and the prevalence of asymptomatic deficiency. *Br J Haematol* 1990; 75:141-2.
- 38- Hultin MB. Antithrombin III assays. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TS (Eds.). *Williams hematology*. 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill Inc; 1995. p.101-9.
- 39- Özdemir O, Dündar S. Trombotik Hastalıklara Yaklaşım. *Tromboz Bülteni I-II*. 1996. s.3-23.
- 40- Rapaport SI. The extrinsic pathway inhibitor: A regular of tissue factor-dependent blood coagulation. *Thromb and Haemost* 1991; 66:6-15.
- 41- 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*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 1994. p.259-76.
- 42- Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68:1370-3.
- 43- Esmon CT, Owen WG. Identification of an endothelial cell cofactor for the thrombin catalyzed activation of protein C. *Proc Natl Acad Sci* 1981; 78:2249-52.
- 44- Owen WG, Esmon CT. Functional properties of an endothelial cell cofactor for the thrombin catalyzed activation of protein C. *J Biol Chem* 1981; 256:5532-5.
- 45- Esmon NL, Owen WG, Esmon CT. Isolation of a membran-bound cofactor for the thrombin catalyzed activation of protein C. *J Biol Chem* 1982; 257:859-64.
- 46- Esmon CT. The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science* 1987; 235:1348-52.
- 47- Lawrence CH, Comp PC. Regulation of hemostasis: The protein C system. *N Eng J Med* 1986; 314:1298-304.
- 48- Hinsbergh VWM, Bertina RM, Wijngaarden A, Tilburg NH, Emeis JJ, Haverkate F. Activated protein C decreases plasminogen activator-inhibitor activity in endothelial cell-conditioned medium. *Blood* 1985; 65:444-51.
- 49- Bertina RM, Broekmans AW, Linden I, Mertens K. Protein C deficiency in a Dutch family with thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1982; 45:237-41.



- 50- Bovill EG, Bauer KA, Dickerman JD. The clinical spectrum of heterozygous protein C deficiency in a large New England kindred. *Blood* 1989; 73:712-7.
- 51- Kohler J, Kasper J, Witt I, Von Reuthern GM. Ischemic stroke due to protein C deficiency. *Stroke* 1990; 21:1077-80.
- 52- Camerlingo M, Finnazi G, Casto L. Inherited protein C deficiency and nonhemorrhagic arterial stroke in young adults. *Neurology* 1991; 41:1371-3.
- 53- Comp PC. Protein C and protein S. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TS (Eds.). *Williams hematology*. 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill Inc. 1995. p.99-105.
- 54- Furmaniak-Kazmierczak E, Hu CY, Esmon CT. Protein S enhances C4b binding protein interaction with neutrophils. *Blood* 1993; 81:405-11.
- 55- Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Eng J Med* 1984; 311:1525-8.
- 56- Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic diseases. *Blood* 1984; 64:1297-300.
- 57- Margaret ER. Protein C and protein S. *JAMA* 1990; 263:701-3.
- 58- Dahlback B. Physiological anticoagulation. Resistance to activated protein C and venous thrombolism. *Clin J Invest* 1994; 74:923-7.
- 59- Dahlback B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be property of factor V. *Proc Nat Acad Scien* 1994; 91:1396-400.
- 60- Dahlback B. Inherited resistance to activated protein C, a major cause of venous thrombosis, is due to a mutation in the factor V gene. *Haemostasis* 1994; 24:139-51.
- 61- Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993; 82:1989-93.
- 62- Majerus W. Bad blood by mutation. *Nature* 1994; 369:14-5.
- 63- Voeberg J, Roelse J, Koopman R, Büller H, Berends F, Ten Cate JW et al. Associated of idiopathic thromboembolism with single point mutation at Arg 506 of factor V. *Lancet* 1996; 343:1535-6.
- 64- Hillarp A, Zöller B, Dahlback B. Activated protein C resistance as a basis for venous thrombosis. *Am J Med* 1996; 10:534-40.

- 65- Sun X, Evatt B, Griffin JH. Blood coagulation factor Va abnormality associated with resistance to activated protein C in venous thrombophilia. *Blood* 1994; 83:3120-5.
- 66- Greengard JS, Sun X, Xu X, Fernandez JA, Griffin JH, Evatt B. Activated protein C resistance caused by Arg 506→Gln mutation in factor Va. *Lancet* 1994; 343:1361-2.
- 67- Zöller B, Dahlback B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 1994; 343:1536-8.
- 68- Koster T, Rosendaal FR. Activated protein C resistance in venous thrombosis. *Lancet* 1994; 343:541.
- 69- Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344:1453-7.
- 70- Dahlback B. Inherited thrombophilia: Resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995; 85:607-14.
- 71- Vasse M, Leduc O, Borg JY, Chretien MH, Monconduit M. Resistance to activated protein C: evaluation of three functional assays. *Thromb Research* 1994; 76:47-59.
- 72- Varadi K, Moritz B, Lang H, Bauer K, Preston E, Peake I et al. A chromogenic assay for activated protein C resistance. *Br J Haematol* 1995; 90:884-91.
- 73- Cumming AM, Tait RC, Filde S, Yoong A, Keeney S, Hay CRM. Development of resistance to activated protein C during pregnancy. *Br J Haematol* 1995; 90:725-7.
- 74- Hellgren M, Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:210-3.
- 75- Cadroy Y, Sie P, Boneu B. Frequency of a defective response to activated protein C in patients with a history of venous thrombosis. *Blood* 1994; 83:2008-9.
- 76- Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Reid E, Rumley J. Activated protein C resistance and the FV: R<sup>506</sup>Q mutation in a random population sample. *Thromb Haemost* 1999; 81:918-24.
- 77- Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346:1133-4.
- 78- Rees DC. The population genetics of factor V Leiden (Arg<sup>506</sup>→Gln). *Br J Haematol* 1996; 95:579-86.

- 79- Holm J, Zöller B, Berntorp E, Erhardt L, Dahlback B. Prevalence of factor V gene mutation among myocardial infarction patients and healthy controls is higher in Sweden than in other countries. *J Int Med* 1996; 239:221-6.
- 80- Marz W, Seydewitz H, Winkelmann B, Chen M, Nauck M. Mutation in coagulation factor V associated with resistance to activated protein C in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1995; 345:526-7.
- 81- Holm J, Zöller B, Berntorp E, Svensson P. Myocardial infarction associated with homozygous resistance to activated protein C. *Lancet* 1994; 344:952-3.
- 82- Fisher M, Fernandez JA, Ameriso SF, Xie D, Gruber A, Paganini-Hill A et al. Activated protein C resistance in ischemic stroke not due to factor V arginin 506→ glutamin mutation. *Stroke* 1996; 27:1163-6.
- 83- Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Milletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Eng J Med* 1995; 332:912-7.
- 84- Koeleman BPC, Reistma PH, Allart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C deficient families. *Blood* 1994; 84:1031-5.
- 85- Zöller B, Berntsdotter A, Frutos PG, Dahlback B. Resistance to activated protein C as an additional risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood* 1995; 85:3518-23.
- 86- Van Boven HH, Reistma PH, Rosendaal FR, Bayston TA, Chowdhury V, Bauer KA et al. Factor V Leiden (FV R506Q) in families with inherited antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 1996; 75:417-21.
- 87- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *New Eng J Med* 1998; 338:1042-50.
- 88- D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997; 90:1-11.
- 89- Samama MM, Gerotziapas G, Conard J, Horellou MH, Elalamy I. Clinical aspects and laboratory problems in hereditary thrombophilia. In: Ulutin NO (Ed.). *Lectures 15<sup>th</sup> International Congress On Thrombosis: 1998 October 16-21; İstanbul, Turkey. İstanbul: Meta Basım Yayım; 1998, p.7-23.*
- 90- Koster T, Rosendaal FR, De Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342:1503-6.

- 91- Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbrouke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep venous thrombosis. *Lancet* 1995; 345:152-5.
- 92- Kamphuisen PW, Houwing-Duistermaat JJ, van Hauwelingen JC. Familial clustering of factor VIII and von Willebrand factor levels. *Thromb Haemost* 1998; 79:323-7.
- 93- Alarcon-Segovia D, Cabral AR. Functional and immunochemical heterogeneity of antiphospholipid antibodies: a classification. *J Rheumatol* 1992; 16:482-8.
- 94- Alarcon-Segovia D, Cabral AR. Functional and immunochemical heterogeneity of antiphospholipid antibodies: a classification. *J Rheumatol* 1992; 19:1166-9.
- 95- Harris EN. Annotation: Antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 1990; 74:1-9.
- 96- Goodnight S. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 1994; 1:354-8.
- 97- İnanç M. Antifosfolipid sendromunun tanımı ve tedavisi. *RAED Bülteni* 1997; 1:91-6.
- 98- Chong B, Brighton T, Chesterman C. Antiphospholipid antibodies and platelets. *Sem Thromb Haemost* 1995; 86:617-21.
- 99- Galli M, Finazzi G, Bevers EM, Barbui T. Kaolin clotting time and dilute Russell's viper venom time distinguish between prothrombin-dependent and  $\beta 2$  Glycoprotein-I dependent antiphospholipid antibodies. *Blood* 1995; 86:617-22.
- 100-Bauer KA. Hypercoagulability a new cofactor in the protein C anticoagulant pathway. *New Eng J Med* 1994; 330:566-7.
- 101-Ohls RK, Christensen RD. Anticoagulant and thrombolytic therapy. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB (Eds.). *Nelson textbook of pediatrics*. 16<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p.1516-8.
- 102-Aydınlı N. Serebrovasküler olaylar. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediatrici 2'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002. s.1364-7.
- 103-De Veber G, Andrew M, (Eds). *Canadian pediatric ischemic stroke registry*. Presented at the 29<sup>th</sup> Canadian Congress of Neurological Sciences; 1994 June 27-30; Saint John's, Canada. Newfoundland; 1994.
- 104-Shoenberg BS, Mellinger JF, Shoenberg DF. Cerebrovascular disease in infants and children: a study of incidence, clinical features and survival. *Neurology* 1978; 28:763-8.

- 105-Broderick J, Talbot TG, Prenger E, Leach A, Brott T. Stroke in children within a major metropolitan area: the surprising importance of intracerebral hemorrhage. *J Child Neurol* 1993; 8:250-5.
- 106-Riela AR, Roach ES. Etiology of stroke in children. *J Child Neurol* 1993; 8:201-20.
- 107-Butler IJ. Cerebrovascular disorders of childhood. *J Child Neurol* 1993; 8:197-200.
- 108-Grotta J. Cerebrovascular disease in young patients. *Thromb Haemost* 1997; 78:13-23.
- 109-Haslam RHA. Acute stroke syndromes. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB (Eds.). *Nelson textbook of pediatrics*. 16<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p.1854-7.
- 110-Dusser A, Goutieres G, Aicardi H. Ischemic strokes in children. *J Child Neurol* 1986; 1:131-6.
- 111-Vurkun M. Edirne İl Merkezi'nde sağlıklı populasyonda Faktör V Leiden Prevalansı; Faktör V Leiden ve doğal inhibitör eksikliklerinin kombine defektleri (tez). Edirne: TÜ Tıp Fak; 2000.
- 112-Halbmayer WM, Haushofer A, Angerer V, Finsterer M. APC resistance and factor V Leiden (FV:Q506) mutation in patients with ischemic cerebral events. *Blood Coagul Fibrinol* 1997; 8:361-4.
- 113-Kontula K, Ylikorkala A, Miettinen H, Vuorio A, Kauppinen-Makelin R, Hamalainen L et al. Arg506 Gln factor V mutation (factor V Leiden) in patients with ischemic cerebrovascular disease and survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1995; 73:558-60.
- 114-Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999; 94:3678-82.
- 115-Zenz W, Bodo Z, Plotho J, Streif W, Male C, Bernert G et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G 20210 A variant in children with ischemic stroke. *Thromb Haemost* 1998; 80:763-6.
- 116-Ganesan V, Kelsey H, Cookson J, Osborn A, Kirkham FJ. Activated protein C resistance in childhood stroke. *Lancet* 1996; 347:260-4.

- 117-Nowak-Göttl U, Koch HG, Aschka I, Kohlhase B, Vielhaber H, Kurlemann G et al. Resistance to activated protein C (APCR) in children with venous or arterial thromboembolism. *Br J Haematol* 1996; 92:992-8.
- 118-Nowak-Göttl U, Strater R, Dubbers A, Oleszuk-Raschke K, Vielhaber H. Ischemic stroke in infancy and childhood: role of the Arg 506 to Gln mutation in the factor V gene. *Blood Coagul Fibrinol* 1996; 7:684-8.
- 119-Andrew M, David M, De Veber G, Brooker LA. Arterial thromboembolic complications in paediatric patients. *Thromb Haemost* 1997; 78:715-25.
- 120-Riikonen RS, Vahtera EM, Kekomaki RM. Physiological anticoagulants and activated protein C resistance in childhood stroke. *Acta Paediatr* 1996; 85:242-4.
- 121-McColl MD, Chalmers EA, Thomas A, Sproul A, Healy C, Rafferty I. Factor V Leiden, prothrombin 20210G A and the MTHFR C677T mutations in childhood stroke. *Thromb Haemost* 1999; 81:690-4.
- 122-De Veber G, Monagle P, Chan A, MacGregor D, Curtis R, Lee S et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998; 55:1539-43.
- 123-Gürgey A, Mesci L, Renda Y, Olcay L, Koçak L, Erdem G. Factor V Q 506 mutation in children with thrombosis. *Am J Hematol* 1996; 53:37-9.
- 124-Özçelik T, Özbek U, Tangün Y. Türk faktör V Leiden sıklığı. XXIV. Ulusal Hematoloji Kongresi; 1996 Nisan 11-14; İstanbul, Türkiye. İstanbul: Özet Kitabı; 1996.
- 125-Kamphuisen PW, Eikenboom HC, Rosendaal FR, Bertina RM. High concentration of coagulation factor VIII as a risk factor for thrombosis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145:2213-7.
- 126-Gandrille S, Greengard JS, Aihenc-Gelas M, Juhan-Vague I, Abgrall JF, Jude B et al. Incidence of activated protein C resistance caused by the ARG 506 GLN mutation in factor V in 113 unrelated symptomatic protein C deficient patients. *Blood* 1995; 86:219-24.
- 127-Samama MM, Trossaert M, Horellou MH, Elalamy I, Conard J. Risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden. *Blood* 1995; 86:4700-2.

K-1



T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
YEREL ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı: 17

28.11.2002  
Karar Tarihi:

9- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu 28.11.2002 tarihinde "Çocukluk Çağı Hemiplejilerinde Faktör V Leiden Mutasyonu ve Diğer Trombofili Risk Faktörlerinin Yeri" adlı Araştırma Görevlisi Dr. Rıdvan DURAN'ın tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Toplantıya tüm üyeler katıldı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın, Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapılacağı ve sorumlusunun Doç.Dr.Betül BİNER olduğu; araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç, yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve bir kurum ya da kuruluş tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılabileceğine oybirliği ile karar verildi.

Doç.Dr.Ahmet ULUGÖL  
BAŞKAN  
(Farmakolog)

Doç.Dr.Ahmet TEZEL  
Klinisyen Üye  
İç Hastalıkları  
Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Ümit N.BAŞARAN  
Klinisyen Üye  
Çocuk Cerrahisi  
Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Sevgi ESKİOÇAK  
Üye  
Biyokimya Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Şemsi ALTANER  
Patolog Üye

Yrd.Doç.Dr.Cengiz TUĞLU  
Klinisyen Üye  
Psikiyatri Uzmanı

Uzm.Ecz.İmran OĞUZ  
Eczacı Üye

EK-2

## VAKA GRUBU AİLE BİLGİLENDİRME VE GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çocukluk çağında görülen, tek taraflı kol ve bacakta oluşan felçler sıklıkla beyin damarlarından birinin pıhtı ile tıkanması sonucu meydana gelmektedir. Beyin damarlarının tıkanmasına neden olan kalıtsal risk faktörleri vardır. Bunlar kanda bulunan ve pıhtı oluşmasını engelleyen bazı maddelerin eksikliğine veya farklı yapılmasına neden olmaktadır. Çocuğunuzdaki felcin nedeni bu maddelerin eksikliği veya farklı yapılması olabilir. Bu durum cerrahi girişim, uçak yolculuğu, hareketsizlik v.b. risk durumlarında tekrarlama eğilimindedir. Çocuğunuzda böyle bir kalıtsal pıhtılaşma risk faktörü saptanacak olursa, yukarıdaki risk durumlarında tekrarlamayı önleyici tedavi verilmesi ve çocuğunuzun bu gibi durumlardan kaçınması gerekmektedir. Tüm bunların tespiti için T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından bir çalışma planlanmıştır. Çocuğunuzun bu çalışmaya katılması ve ondan kan örnekleri alınması sizin onayınıza bağlıdır. Eğer katılmak istemezseniz; çocuğunuzun T.Ü. Zihin ve Hareket Özürlü Çocuklar Eğitim, Uygulama ve Araştırma Merkezi'ndeki takip ve tedavisi yine eskisi gibi devam edecektir. Eğer katılırsanız tetkik sonuçları tarafınıza bildirilecektir.

Dr. Rıdvan DURAN tarafından çalışma hakkında bilgilendirildim. Çocuğumun belirtilen çalışmaya katılmasına ve gerekli kan örneklerinin alınmasına izin veriyorum.

İsim

Tarih – İmza



EK-3

## KONTROL GRUBU AİLE BİLGİLENDİRME VE GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çocukluk çağında görülen, tek taraflı kol ve bacakta oluşan felçler sıklıkla beyin damarlarından birinin pıhtı ile tıkanması sonucu meydana gelmektedir. Beyin damarlarının tıkanmasına neden olan kalıtsal risk faktörleri vardır. Bunlar kanda bulunan ve pıhtı oluşmasını engelleyen bazı maddelerin eksikliğine veya farklı yapılmasına neden olmaktadır. Bu risk faktörleri bazı koşullarda bulgu vermektedir. Bu maddelerin eksiklikleri veya farklı yapılması toplumda sağlıklı çocuklarda da belli bir sıklıkta bulunmaktadır. Aynı zamanda bunların büyük bir kısmı genetik olarak anne ve babadan çocuklara geçebilmekte; buna bağlı olarak bazı ailelerin bireylerinde erken yaşta felç, kalp krizi ve vücudun diğer bölgelerindeki damarlarda tıkanmalar görülmektedir. Bunlar çocukken hiçbir şikayete neden olmayabilir veya ileride yukarıda belirtildiği gibi damar tıkanmalarına neden olabilir. Çocuğunuzda böyle bir kalıtsal pıhtılaşma risk faktörü saptanacak olursa; cerrahi girişim, uçak yolculuğu, hareketsizlik v.b. durumlarda inme veya vücudun diğer bölgelerindeki damarlarda tıkanma olabileceğinden bu durumu engelleyici tedavi planlanmalıdır. Tüm bunların tespiti için T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından bir çalışma planlanmıştır. Çocuğunuzun bu çalışmaya katılması ve ondan kan örnekleri alınması sizin onayınıza bağlıdır. Eğer katılırsanız tetkik sonuçları tarafınıza bildirilecektir.

Dr. Rıdvan DURAN tarafından çalışma hakkında bilgilendirildim. Çocuğumun belirtilen çalışmaya katılmasına ve gerekli kan örneklerinin alınmasına izin veriyorum.

İsim

Tarih – İmza