

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFARKTLI HASTALARDA GENETİK MUTASYONLARIN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Adil BOZPOLAT

KAYSERİ – 2016

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFARKTLI HASTALARDA GENETİK MUTASYONLARIN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Adil BOZPOLAT

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ekrem ÜNAL

Bilimsel Araştırma Fonu Tarafından Desteklenmiştir

Proje No: TTU-2016-6387

KAYSERİ – 2016

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim boyunca bilgi ve tecrübesi, yoğun çalışma temposuna rağmen her zaman bize vakit ayıran, sabırlı ve hoşgörülü davranışlarını örnek aldığım değerli tez hocam Doç. Dr. Ekrem Ünal'a emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

Asistanlığım ve başasistanlığım sürecinde eğitimimiz için titizlikle uğraşan, her zaman yanımızda olan, yardımlarını bizden esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tamer Güneş'e şükranlarımı sunarım.

Tezin ortaya çıkma, olgunlaşma sürecinde emeği geçen Prof. Dr. Hüseyin Per'e, genetik çalışmalarda emeğini ve özverisini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Serpil Taheri'ye, eğitimim boyunca ve tezin istatistiksel değerlendirmeler aşamasında emeğini esirgemeyen Doç. Dr. Başak Nur Akyıldız'a, özellikle hasta bulma sürecinde emeği geçen Uzm. Dr. Alper Özcan'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimimiz boyunca bilgilerini, deneyimlerini bizden esirgemeyip büyük özveri ile yetişmemizde emeği olan Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyelerine saygı ve şükranlarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm personele teşekkür ederim.

Hayatımın her anı gibi uzmanlık eğitimim boyunca da sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen merhum anneme, babama, ablama ve enişteme sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim başından, tezimin son aşamasına kadar sabırla ve sevgiyle destek olan hayatıma anlam katan sevgili eşim Ceylan'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım…

Dr. Adil BOZPOLAT

Kayseri, 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **iv**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **vi**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vii**

ÖZET ..... **viii**

ABSTRACT ..... **ix**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1 HEMOSTAZ 3

2.2. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İNME 6

2.3. ANATOMİ VE PATOGENEZ 7

2.4. İNSİDANS VE ETYOLOJİ 8

2.4.1. Hematolojik nedenler 10

2.4.2. Kardiyak hastalıklar 13

2.4.3. Enfeksiyon 14

2.4.4. Vaskülopati 15

2.4.5. Vasküler displazi 17

2.4.6. Vasospazm 17

2.4.7. Metabolik durumlar 18

2.5. KLİNİK VE TANI 19

2.6. TEDAVİ 21

2.7. PROGNOZ 26

2.8. İNME VE GENETİK 27

3. MATERYAL VE METOD **30**

4. BULGULAR **35**

5. TARTIŞMA 44

6. SONUÇLAR 49

KAYNAKLAR 50

EKLER 63

TEZ ONAY SAYFASI 71

KISALTMALAR

AIS:	Arteryal İskemik Stroke
aPTT:	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AT:	Antitrombin
BBT:	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BDH:	Büyük Damar Hastalıkları
CDKN2B:	Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2B
DMAH:	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
HDAC9:	Histon Deasetilaz
HIV:	Human Immundeficiency Virus
INR:	International Normalized Ratio
İİ:	İskemik İnme
KE:	Kardiyoembolik Emboli
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTHFR:	Metilentetrahidrofolat Redüktaz
NAA25:	N alfa asetiltransferaz 25
NINJ2:	Nerve Injury-Induced Protein 2
PAI-1:	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
SNP:	Single Nükleotid Polimorfizm
SVT:	Sinovenöz Tromboz
TİA:	Transient İskemik Atak
t-PA:	Doku Plazminojen Aktivatörü

UFH: Unfraksiyone Heparin

VTE: Venöz Tromboemboli

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo1. Çocuklarda İskemik İnme Etyolojisi 9

Tablo 2. Tutulan vasküler bölgeye bağlı görülen semptomlar 19

Tablo 3. Unfraksiyone Heparin Doz Ayarlaması 22

Tablo 4. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Tedavi Dozları 23

Tablo 5. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Tedavisi Anti FXa Düzeylerine göre doz ayarlaması 23

Tablo 6. Warfarin Tedavisi INR düzeyine göre 2-4 günlerdeki tedavi dozları 24

Tablo 7. Warfarin Tedavisi INR düzeyine göre idame dozları 24

Tablo 8. İskemik inme ile ilişkili gen bölgeleri ve SNP'ler 28

Tablo 9. PCR mix için eklenen maddeler ve miktarları 32

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı 36

Tablo 11. Hastaların başvuru semptomlarına göre dağılımı 36

Tablo 12. Trombofilik genetik mutasyonların dağılımı 37

Tablo 13. Hastaların tutulan arterlere göre dağılımı 38

Tablo 14. Çalışılan gen bölgelerinin hasta ve kontrol grubu sonuç dağılımları 40

Tablo 15. CDKN2B-AS1 gen bölgesinin hasta ve kontrol grubu sonuç dağılımları 41

Tablo 16. HDAC9 gen bölgesinin hasta ve kontrol grubu sonuç dağılımları 41

Tablo 17. NINJ2 gen bölgesinin hasta ve kontrol grubu sonuç dağılımları 41

Tablo 18. NAA25 gen bölgesinin hasta ve kontrol grubu sonuç dağılımları 41

Tablo 19. Hastaların prognoza göre dağılımları 42

Tablo 20. CDKN2B-AS1 gen mutasyonu ile prognoz arasındaki ilişki 42

Tablo 21. HDCA9 mutasyonu ile ölüm arasındaki ilişki 43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sekonder hemostazda ekstrinsik yolak 5

Şekil 2. Sekonder hemostazda intrinsik yolak..... 6

Şekil 3. Difüzyon MR'da infarkt görüntüsü (A), ACD görüntüde infarkt görüntüsü (B)..... 20

Şekil 4. CDKN2B-AS1 geni (Rs2383206) A/A genotipi (homozigot normal), G/G genotipi (mutant) ve A/G genotipi (heterozigot) Real Time PCR Görüntüsü..... 32

Şekil 5. HDAC9 geni (Rs11984041) C/C genotipi (homozigot normal), T/T genotipi (mutant) ve C/T genotipi (heterozigot) Real Time PCR Görüntüsü..... 33

Şekil 6. NINJ2 geni (Rs12425791) G/G genotipi (homozigot normal), A/A genotipi (mutant) ve G/A genotipi (heterozigot) Real Time PCR Görüntüsü..... 33

Şekil 7. NAA25 geni (Rs17696736) T/T genotipi (homozigot normal), C/C genotipi (mutant) ve T/C genotipi (heterozigot) Real Time PCR Görüntüsü..... 34

Şekil 8. Hasta grubunun CDKN2B-AS1, HDCA9, NINJ2, NAA25 gen bölgelerinin mutasyon sonuçları 39

Şekil 9. Kontrol grubunun CDKN2B-AS1, HDCA9, NINJ2, NAA25 gen bölgelerinin mutasyon sonuçları 40

ÖZET

Giriş: İskemik inme çocukluk çağında sıklığı gün geçtikçe artmakta olan önemli bir sağlık sorunudur. İnme gelişiminde rol oynayan birçok etmen olmakla birlikte; risk faktörü taşıyan bireylerin genetik bir alt yapıya sahip olduğu gösterilmiştir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı iskemik inme geçiren çocuklarda erişkinlerde ilişkili bulunan genetik mutasyonların risk faktörü olup olmadığını belirlemektir.

Yöntem: Çalışmaya 2012-2016 yılları arasında hastanemize başvuran akut ya da tekrarlayan arteryal iskemik inme tanılı 58 (29 erkek, 29 kız) hasta ile yaş ve cinsiyet bakımından benzer herhangi bir kronik hastalığı olmayan sağlıklı 68 (31 erkek, 37 kız) çocuk alındı.

Çalışmaya alınan bütün çocuklardan genetik analiz için kan örnekleri alındı. Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2B (CDKN2B-AS1) geni (Rs2383206), Histon Deasetilaz 9 (HDAC9) geni (Rs11984041), Nerve Injury-Induced Protein 2 (NINJ2) geni (Rs12425791), N alfa asetil transferaz 25 (NAA25) geni (Rs17696736) bölgelerinde mutasyon olup olmadığı çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunda istatistiksel bir fark olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları 6,2 idi. Her iki grubun yaklaşık yarısı kız yarısı erkek cinsiyete sahipti. İlk başvuru semptomu içerisinde nöbet ilk sırada yer aldı. İnme etyolojisinde en sık sebep olarak kardiyak hastalıklar bulundu. Hastaların son poliklinik kontrollerinde yaklaşık % 30'unun nörolojik muayenesi normalken, hastaların %3,4'ü takipte öldüler. Hasta ve kontrol grubunun çalışılan genetik analizlerinde herhangi bir gen için anlamlı fark tespit edilmezken genetik mutasyon saptanan hastalarda prognoz ve ölüm riski artmıştır.

Sonuç: CDKN2B-AS1 gen (Rs2383206), HDAC9 gen (Rs11984041), NINJ2 gen (Rs12425791), NAA25 gen (Rs17696736) bölgelerindeki mutasyonlar çocukluk çağında iskemik inme için bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Fakat CDKN2B-AS1 ve HDCA9 gen mutasyonları saptanan hastalarda kötü prognoz olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, iskemik inme, genetik, trombofili

ABSTRACT

Introduction: Ischemic stroke is a significant health condition, whose frequency in childhood is increasing day by day. Although many factors are causative in development of the stroke, it has been showed that individuals having risk factors have a genetic predisposition.

Objective: The aim of the study is to determine whether distinct genetic mutations are risk factors for children with history of ischemic stroke.

Methods: Our sample data is taken from 58 patients (29 male and 29 female) who applied our hospital between 2012 and 2016 with diagnosis of acute or recurrens arterial stroke and from 68 healthy children (31 male and 37 female) with similar particularities in the sense of age and sex, who have not any chronical disease.

Blood samples are taken from each child participated in the study to conduct genetic analysis. It has been examined whether a mutation exists in gene locations of Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2B-AS1) (Rs2383206), Histone Deacetylase 9 (HDAC9) (Rs11984041), Nerve injury-induced protein 2 (NINJ2) (Rs12425791), N alpha-acetyltransferase 25 (NAA25) (Rs17696736). Moreover, the difference between patient and control group has been investigated.

Results: The mean age of the patient and control group was 6.2. In both groups the female and male ratio is similar. In the most of the cases, seizure is the initial symptom. Cardiac disorders were the most common cause of stroke etiology. Aproximately 30% of the patient's last examination results were normal and the mortality rate was 3.4%. In the genetic analysis of patients and control groups, no significant difference has been found for any of the genes. However the mortality and poor prognosis rate of the patients who have genetic mutations are significantly higher.

Conclusion: Mutations in gene locations of CDKN2B-AS1 (Rs2383206), HDAC9 (Rs11984041), NINJ2 (Rs12425791), NAA25 (Rs17696736) are not risk factors for ischemic stroke in childhood. .However this study showed us, the patients who inherit CDKN2B-AS1 and HDCA9 gene mutations had poor prognosis.

Keywords: Children, ischemic stroke, genetics, trombophilia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü İnmeyi "hızlı gelişen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, bu bulguların 24 saat veya daha uzun sürmesi veya ölümle sonuçlanması" olarak tanımlar (1). İnme çocukluk çağında az görülmesine rağmen ağır nörolojik sekellere ve mortaliteye yol açan önemli bir sağlık sorunudur (2). Son zamanlarda görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanılmaya başlanması ile iskemik olaylar çocuklarda daha sık fark edilmektedir (3). İnme sıklığı her 100.000'de 3 - 15 olarak bildirilmiştir. İnme geçiren hastaların % 65'inde hayat boyu nörolojik sekel görülmektedir. Yeni gelişen tedavilere rağmen mortalite oranı % 10 olarak bildirilmektedir (4).

İnme gelişiminde 300'den fazla risk faktörü saptanmıştır. Bu faktörlerden bazıları değiştirilebilirken (çevre ve sigara, alkol, fiziksel inaktivite gibi davranış özellikleri), genetik gibi özellikler ise değiştirilemez (5). Yetişkinde daha sık gözlenen yüksek tansiyon, diabet, obezite, hiperkolesterolemi, ateroskleroz gibi kolaylaştırıcı nedenler, çocukluk çağında oldukça nadir gözlenmektedir. Çocukluk çağındaki inmede en sık bildirilen risk faktörleri içinde serebral arteriopati, vasküler anormallikler, konjenital kalp hastalıkları, enfeksiyon, trombofili, hemolitik anemi, kollagen vasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar ve travma yer almaktadır. Tüm inme olgularının sadece % 60 kadarı risk faktörleri ile izah edilebilirken yaklaşık olarak % 40'ında altta yatan neden bilinmemektedir (6).

Bu çalışmanın amacı herhangi bir risk faktörü olan veya olmayan iskemik inmeli pediatrik hastalarda erişkinlerde yapılan çalışmalara göre iskemik inme ile ilişkili bulunan Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2B (CDKN2B-AS1) geni (Rs2383206), Histon Deasetilaz 9 (HDAC9) geni (Rs11984041), Nerve Injury-Induced Protein 2 (NINJ2) geni (Rs12425791), N alfa asetil transferaz 25 (NAA25) geni (Rs17696736) bölgelerinin çocukluk çağı hastalarında da risk faktörü olarak yer alıp almadığının belirlenmesidir. Bu çalışmanın özgün tarafı bu gen bölgelerinin pediatrik yaş grubunda ilk defa araştırılıyor olmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 HEMOSTAZ

Hemostaz mekanizması damarlarda dolaşan kanın akışkan olmasını sağlayan sistemdir. Hemostatik dengenin sağlanmasında iki farklı yönde etki gösteren mekanizmalar yer alır. Bir tarafta prokoagülan ve antifibrinolitik güçler, diğer tarafta ise antikoagülan ve profibrinolitik kısım yer alır. Bu hassas dengenin devam etmesi ile hayat sağlıklı bir şekilde devam etmektedir. Prokoagülan ve antifibrinolitik kısımın birlikte ya da tek başına fazla çalışması ya da antikoagülan ve profibrinolitik kısımın birlikte veya tek başına yetersiz çalışması tromboza eğilim oluşturur.

Tromboz patogenezinde artık herkesin bildiği Alman patolog Rudolf Virchow'un 1856'da tanımladığı triad günümüzde hala geçerliliğini korumaktadır (7).

Bu triadı oluşturan etmenler:

1. Damar duvarında zedelenme
2. Kan akımında yavaşlama
3. Kan bileşimindeki değişiklikler

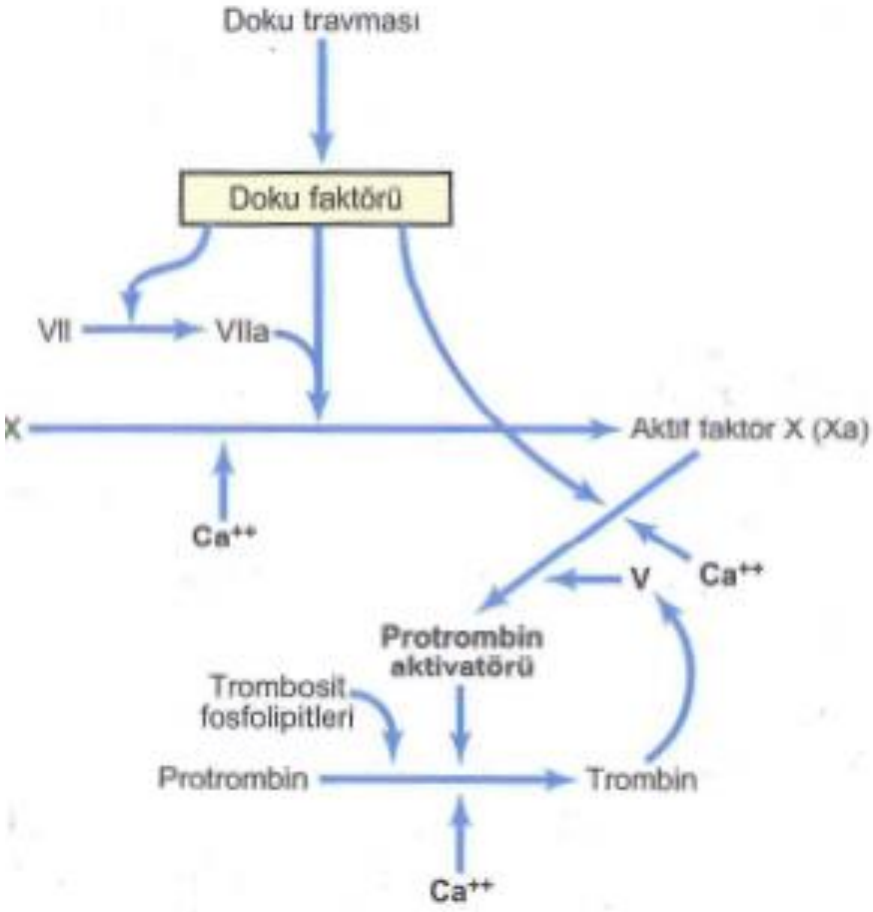
Son iki madde genellikle venöz tromboza eğilim oluştururken damar duvarında zedelenme, ateroskleroz ise arteryel tromboza neden olmaktadır. Günümüzde bu mekanizma ile ilgili bilgiler giderek genişlemektedir.

Eski yunanca thrombos “pıhtı”, philein “sevmek” anlamına gelmektedir. Bu ikisinin birleşimi trombofili “tromboza eğilim” olarak değerlendirilir. Genç yaşta venöz tromboemboli (VTE), tekrarlayan VTE, aile öyküsü olması, alışılmadık yerleşim gösteren VTE trombofili düşünmek açısından anlamlıdır(7).

Damar duvarı endotel yapıdan oluşan antikoagülan bir yüzeye sahiptir. Bu yüzeyde triadın ilk basamağı olan damar duvarında zedelenme olması kanamayı durdurmak amaçlı hemostatik sistem devreye girer. Damar içindeki trombositler endoteldeki hasarı reseptörleri aracılığıyla fark ederler ve zedelenen endotele yapışırlar. Endotel hasarı ile açığa çıkan kollajen ve von-Willebrand faktörü trombositlerin bu bölgede toplanmasına neden olur. Adhezyon aşamasında trombosit yüzeyinde bulunan GP1b reseptörü başlıca rol alır. Adheze olan trombositler daha sonra birbiri üzerine gelerek agregasyonu oluştururlar, bu safhada da GPIIb-IIIa reseptörleri ve fibrinojen ara bağlayıcı moleküller olarak görev alır. Böylece primer tıkaç oluşumu sağlanmış olur (8).

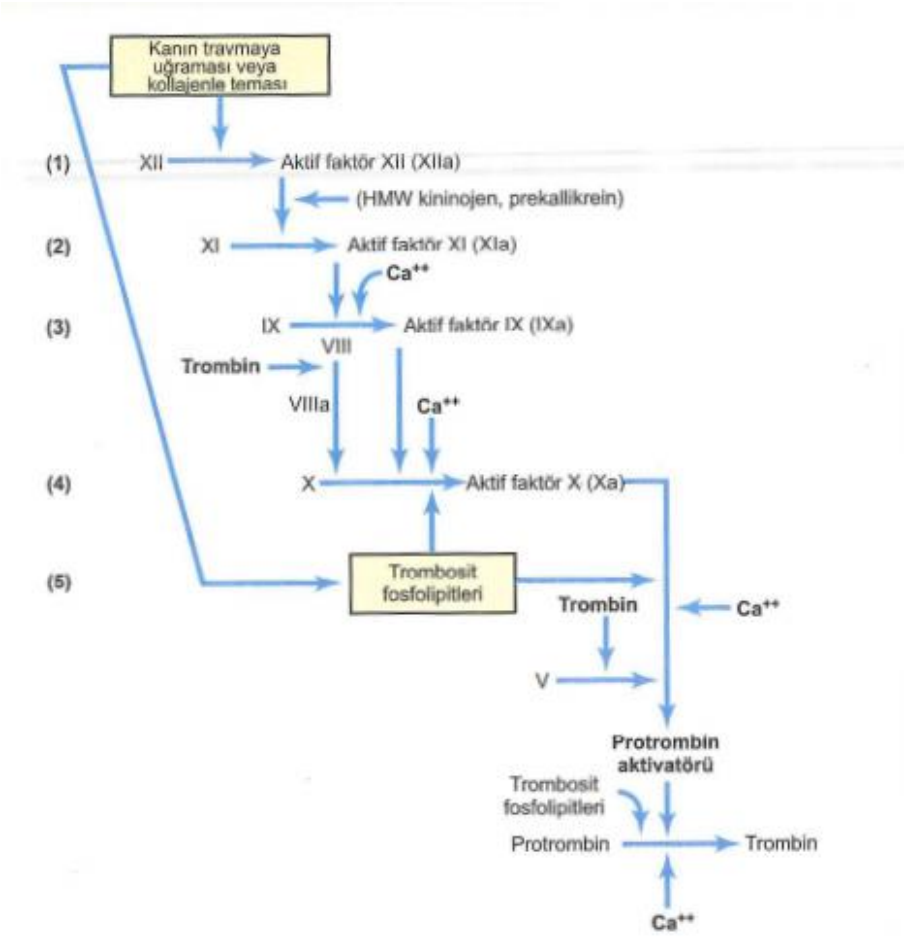
Sekonder hemostazis birbiri içinde aynı anda hareket eden intrinsik ve ekstrinsik yolak adı verilen sistemlerden oluşur. Burada pıhtılaşma faktörleri aktif rol alır. Sekonder hemostazisin amacı oluşan primer tıkacın sağlamlaştırılmasıdır. Doku faktörünün ortama salınması ile başlar ve fibrin oluşumu ile sonlanır. Oluşan fibrin tıkacın sağlamlaşmasında önemli rol oynar (7).

Ekstrinsik yol (şekil 1) travmatik dokudan doku faktörünün salınması ile başlar. Salınan bu daku faktörü ile ortamda kalsiyum iyonlarının varlığında faktör VII ile bir kompleks oluştururlar ve bu kompleks faktör X’u aktif hale getirirler. Oluşan aktif faktör X faktör V ile birleşerek protrombin aktivatörü denilen kompleksi oluşturur. Oluşan protrombin aktivatörü protrombini hızlıca trombine dönüştürür. Oluşan trombin primer tıkacı sağlamlaştırarak sekonder tıkacın oluşmasını sağlar (8).



Şekil 1. Sekonder hemostazda ekstrinsik yolak

Sekoder hemostazdaki diğer yolak olan intrinsik yolak (Şekil 2) faktör XII'nin aktif hale gelmesi ile başlar. Travmaya uğramış dokudaki açığa çıkan kollajenlerle temas eden faktör XII aktifleşir. Aktif faktör XII faktör XI'i enzimatik olarak aktifleştirir. Aktifleşen faktör XI de yine enzimatik olarak faktör IX'u aktive eder. Aktif faktör XI, faktör VII trombosit fosfolipitleri ve trombositelerden salınan faktör 3 birlikte etki göstererek faktör X'u aktifleştirirler. Aktif faktör X da ekstrinsik yolun son basamağında olduğu gibi faktör V ile birleşerek protrombin aktivatörü kompleksini oluşturur ve oluşan bu kompleks de protrombini trombine dönüştürür (8).



Şekil 2. Sekonder hemostazda intrinsik yolak

Kanın akışkanlığının sağlanabilmesi için oluşan bu prokoagülan aktivitenin sonlandırılması ve damar endotelinin eski haline dönüşebilmesi için antikoagülan sistem aktive olur. Burada esas rolü damar endotelinden salgılanan doku plazminojen aktivatörü üstlenir. Salgılanan bu madde ile fibrinolitik aktivite başlar ve damar endotelinde damar içine doğru uzanmış olan tıkaç eritilerek damar endoteli eski haline getirilir (8).

2.2. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İNME

İnme, beyin arter veya venlerinde ani tıkanıklık veya yırtılma sonucu fokal serebral hasar ve nörolojik kayıpların görüldüğü klinik tablodur. Damarlarda tıkanmaya bağlı gelişen inmeler iskemik inme veya "stroke" (AIS) ve sinovenöz tromboz (SVT) olarak adlandırılırken damarlarda yırtılmaya bağlı gelişen inmeler hemorajik inme olarak adlandırılır. İskemik inme, serebral venöz tromboz ve hemorajik inmeye göre

daha sık görülür (9). Çocuklardaki inme tanısı ve tedavisi erişkinlerden oldukça farklı ve zordur. Bunun başlıca sebepleri; inme erişkinlerde sık görülür ve tanınması kolaydır, tedavi prensipleri saptanmıştır. Erişkindeki en önemli sebep aterosklerozdur ve buna yönelik önlem ve tedavi prensipleri bellidir. Çocuklarda ise etyoloji çok değişkendir, bu nedenle de tanı ve tedavi prensipleri henüz tartışmalıdır. Bir diğer sebep erişkinde inmenin profilaksi ve tedavi prensipleri saptanmıştır. Değişik grupların çalışmaları olmasına rağmen çocuklarda bu konuda ortak bir karara varılamamıştır. Ayrıca çocuklarda hemostatik, serebrovasküler ve nörolojik sistemdeki farklılıklar çocuklardaki inme izlenimini erişkinden farklı kılmaktadır (10).

Son yıllarda çocukluk çağı inme sıklığının artmasının nedeni; çocukların daha önce ölümcül olan kanser, prematürite, konjenital kalp hastalıkları gibi pek çok hastalıkta sağ kalımının artması, yoğun bakımlarda kateter uygulaması gibi girişimlerin, daha önemlisi inme ile ilgili bilgilerin, tedavi ve tanı olanaklarının gelişerek konuya olan farkındalığın artmasına bağlıdır (11).

2.3. ANATOMİ VE PATOGENEZ

Beynin arteryel beslenmesi ön ve arka dolaşım olmak üzere iki sistem tarafından sağlanır. Ön dolaşımı karotid arterler sağlarken, arka dolaşım bilateral vertebral arterlerin birleşmesi ile oluşan baziller arterden sağlanır. Bu iki sistem ön ve arka kominikan arterler ile birleştirilerek Willis poligonunu oluştururlar. Willis poligonundan ön, orta ve arka serebral arterler çıkar. Ön ve orta serebral arterler karotid sistemin, arka serebral arter de vertebrobasiller sistemin ana dallarıdır. Beynin derin yapılarını ve bazal ganglionları ön, orta ve arka serebral arterlerin dalları olan perforan ve lentikülostriat dalları besler (12).

İskemik inme beyinde 3 mekanizma ile oluşabilir: Emboli, tromboz ve yetersiz sistemik perfüzyon.

Emboli genellikle konjenital ve akkiz kalp hastalıklarında veya arter disseksiyonu sonucunda gelişir. Sağdan sola şantı olan konjenital kalp hastalıklarında emboli görülebilir. İntravasküler emboli trombofilisi olanlarda sık görülür. Ateroskleroz erişkinlerde sık sebep olmasına rağmen çocuklarda görülmez. Lokalize pıhtılar ise polisitemide veya hiperkoagülabilite durumlarında gözlenir (13).

Alternatif olarak anatomik anormalliklerde de inme gözlenebilir. Anatomik anormalliği olan hastada pıhtı oluşumu veya mekanik obstrüksiyon sonrası gözlenir. Fibromüsküler displazi, fokal arteriopatiler veya vasküler malformasyon bu grup içinde sayılabilir. Bunun dışında sistemik basınçta beyin kan akımı için yeterli olmalıdır. Kardiyak pompa yetersizliğinde (konjenital kalp hastalığı veya inoperatif) hipovolemi ile birlikte hipotansiyon da infarktlara neden olabilir. Bu durumdaki hastalarda trombotik ve embolik infarktlardan farklı olarak fokal etkilenme yerine diffüz etkilenme gözlenir (14).

Arteryel iskemi sonucu gelişen nörolojik hasar kalıcı veya geçici olabilir. Geçici iskemik atakta semptomlar kısa sürelidir, genellikle bir saat içerisinde bulgular düzelir. Bu hastalarda Manyetik Rezonans Görüntülemede (MRG) herhangi bir doku hasarı gözlenmez, bu da olayın reversibl olduğunun bir kanıtıdır. Arteryel iskemik inmede ise infarkt kalıcıdır ve nörolojik bulgular uzun süre devam eder veya sekel ile iyileşme gözlenir. MRG veya Bilgisayarlı Beyin Tomografisinde (BBT) nörolojik hasara uygun lezyon tespit edilir.

İnfarktın iki bölgesi olduğu genel kabul görür; santral çekirdek bölgesi geri dönüşü olmayan hasar gören beyin bölgesidir, çevredeki sağlam bölge ise "penumbra" olarak adlandırılır. Kalıcı hasarın son boyutu etkilenen bölgenin beslenmesi ve metabolik ihtiyacına göre değişkenlik gösterir (15).

Arteryel iskemik inme sonucu gelişen infarktlar büyük damar veya küçük damar infarktları olarak sınıflandırılabilir. Büyük damar infarktları büyük serebral arterlerin tıkanması sonucu gelişir ve genelde periferde yerleşen kenar şeklinde infarktlardır. Bu infarktlar tutulan damar dağılımındaki bölgelerdeki serebral korteksi ve çevresindeki beyaz cevheri etkiler (15).

2.4. İNSİDANS VE ETYOLOJİ

İnme insidansı çocuklarda düşük olmakla birlikte 100.000 çocuktan 2 ila 8'ini etkilemektedir. Etkilenen hastaların % 75'inde nörolojik defisit ve nöbetler meydana gelirken, % 20'sinde infarkt tekrarlayabilir. % 10 hastada ise inme sonrası ölüm gözlenebilir (16).

İnme etyolojisi çocuklarda çok geniş bir yelpaze şeklindedir. Sayısız sistemik bozukluk haricinde kalıtsal protrombik nedenlerde inmeye neden olabilir (17).

Etyolojide suçlanan birçok etken (tablo 1) olmasına rağmen inmeli çocukların % 50'sinde etyoloji saptanamamaktadır (18).

Kardiyoembolizm çocukluk çağı inmelerinin % 20'sini oluşturur. Sağdan sola şantı olan kompleks kardiyak patolojisi olan hastalarda emboli riski yüksektir (19).

Tablo1. Çocuklarda İskemik İnme Etyolojisi

TROMBOZ
Vasküler Displazi ▪ Moyamoya Hastalığı ▪ Nörofibromatozis Tip 1 ▪ Fibromüsküler Displazi ▪ Vasküler malformasyon
Vaskülopati ▪ Travma ▪ Radyasyon
Vazospazm ▪ Migren ▪ Kokain Kullanımı
Vaskülit ▪ Menenjit ▪ Sistemik Lupus Eritematozus ▪ Poliarteritis Nodosa ▪ Takayasu Arteriti ▪ Henoch Schönlein Purpurası ▪ Kawasaki Hastalığı ▪ Ailevi Akdeniz Ateşi
Hematolojik Etyoloji ▪ Hemoglobinopati ▪ Polisitemi ▪ Trombositoz ▪ Lösemi/lenfoma ▪ Koagülopati ve protrombotik durumlar ▪ Faktör V Leiden mutasyonu ▪ Protrombin G20210A mutasyonu ▪ Metilen Tetrahidofolat Redüktaz Eksikliği ▪ Protein S eksikliği ▪ Protein C eksikliği ▪ Antitrombin III eksikliği ▪ Lupus Antikoagülan ve antifosfolipit antikor ▪ Oral kontraseptif kullanımı ▪ L-Asparaginaz tedavisi ▪ Dissemine İntravasküler Koagülasyon
Metabolik ▪ Homosistinüri ▪ Fabry Hastalığı ▪ Sülfit oksidaz eksikliği ▪ Mitokondrial Hastalıklar

EMBOLİ
Kardiyak Hastalıklar ▪ Konjenital Hastalıklar ▪ Aort Stenozu ▪ Mitral Stenoz ▪ Ventriküler Septal Defekt ▪ Patent Duktus Arteriozus ▪ Sağdan sola şantlı Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları ▪ Edinilmiş Hastalıklar ▪ Endokardit ▪ Kardiyomyopati ▪ Atrial miksoma ▪ Aritmi ▪ Hava Embolisi ▪ Yağ Embolisi

2.4.1. Hematolojik nedenler

Akut iskemik inme ile başvuran çocukların %20 ile 50'sinde bir veya daha fazla protrombotik durum söz konusudur. Bu protrombotik durum ile ilişkili ana mutasyonlar faktör V leiden, protrombin G20210A, Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) olarak sıralanırken, protein C, protein S, antitrombin ve lipoprotein (a) eksiklikleri de diğer protombotik durumlardır. Pediatrik inmelerde uzmanlar potansiyel bir risk faktörünün başka bir risk faktörü ile birlikte olması durumunda inmenin gerçekleştiğine inanmaktadırlar. Bu nedenle altta etyolojik bir risk faktörü bulunan hastalarda dahi diğer etyolojilere yönelik araştırma yapılması gerekmektedir (20).

Homozigot faktör V G1691A mutasyonu, protein C ve protein S eksikliğinde tromboz riskinin arttığı kanıtlanmıştır. Heterozigot faktör V G1691A ve protrombin G20210A mutasyonunda ise erişkin hastalarda düşük risk olduğu saptanmıştır (21).

Orta derecede hiperhomosisteinemi ve MTHFR polimorfizm C677T birlikteliği de çoklu serilerde tromboz için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (22). Yine aktif protein C rezistansı da tromboembolizm için risk faktörüdür (23). Bu farklı durumlar trombofilinin multifaktöriyel bir bozukluk olduğunu göstermektedir. Altta yatan bu

trombofilik faktörlere edinilmiş bir faktör eklendiğinde tromboz riskinin büyük oranda arttığı görülmektedir (24).

Koagülasyonda sisteminde rol alan antitrombin III (ATIII), protein C, Protein S ve heparin kofaktör 2 eksiklikleri klinik olarak trombozla ilişkili bulunmuştur (25).

ATIII trombinin ve diğer aktif serin proteaz pıhtılaşma faktörlerinin primer fizyolojik inhibitörüdür. ATIII eksikliği konjenital ya da edinsel olabilir. Konjenital ATIII eksikliği otozomal dominant kalıtım göstermektedir. 2000-5000 canlı doğumda bir görülmektedir. Konjenital ATIII eksikliğinin 3 tipi vardır. Tip 1'de ATIII seviyesinde kantitatif bir eksiklik mevcuttur. ATIII düzeyi normal immünolojik seviyesinden %20-60 eksik olarak bulunur. Tip 1 heterozigot tiptir. Tip 2 ve 3'de hastalarda ATIII seviyesi normaldir, fakat fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Tip 3 homozigot tiptir. Edinsel ATIII eksikliği ise ağır hepatik hastalıklarda, renal yetmezlikte ve tüketim koagülopatisinde götülmektedir. Ayrıca oral kontraseptif ve L-asparajinaz tedavisi edinsel ATIII eksikliğine neden olabilmektedir. Konjenital ATIII eksikliğinde genellikle venöz tromboz görülmesine rağmen arteryel tromboz da görülebilmektedir. 400 konjenital ATIII eksikliği olan hastanın 20'sinde arteryel iskemik inme görüldüğü rapor edilmiştir (25).

Protein C karaciğerde sentez edilen vitamin K bağımlı tek zincirli bir polipeptiddir. Trombin-trombomodulin kompleksinin katılımıyla çift zincirli aktif protein C şekline dönüşür. Protein C, faktör V ve faktör VIII'i inhibe ederek koagülasyon kaskadını inhibe eder. Protein C düzeyleri yaş bağımlıdır. Birçok çalışma protein C eksikliğinin AIS için çocuklarda bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (26). Otozomal dominant herediter protein C eksikliği venöz tromboz ile ilişkilidir. Herediter protein C eksikliği olan hastaların çoğunda protein C seviyesi düşük olmakla birlikte seviyesi normal olup fonksiyonel bozukluk da görülebilmektedir. Edinsel protein C eksikliği warfarin tedavisi alanlarda, ağır hepatik hastalığı olanlarda, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromunda ve akut tromboz durumlarında meydana gelmektedir. Warfarin tedavisi alan hastalarda herediter protein C eksikliği tanısı için protein C antijeni ve protrombin antijen oranının hesaplanması gerekmektedir (25).

Protein S tek zincirli bir plazma glikoproteindir. Protein C aktivasyonunda görevli bir kofaktördür. (26). Protein S eksikliği protein C eksikliğine benzer şekilde otozomal dominant kalıtılır ve heterozigot olanlarda normal antijenik seviyenin %50 düşük protein S seviyesine sahiptir. Protein S eksikliğinde venöz tromboz görüldüğü bildirilmiştir. Protein S eksikliğinin genel popülasyon içerisindeki görülme oranı tam bilinmemektedir. Edinsel protein S eksikliği warfarin tedavisi alanlarda, nefrotik sendromlu hastalarda ve ağır karaciğer hastalığı olanlarda görülmektedir. Protein S eksikliği olan hastalarda iskemik inme 200 kadar olguda rapor edilmiştir ve oldukça nadirdir (25).

Fibrinolizis de görevli 4 farklı protein eksikliği de tromboz ile ilişki bulunmuştur. Bu eksiklikler plazminojen eksikliği, plasminojen aktivatör eksikliği, disfibrinojenemi ve faktör XII/prekallikrein eksikliğidir (25).

Herediter plazminojen eksikliği kalitatif ya da kantitatif olarak görülmektedir, otozomal dominant kalıtılır ve heterozigot olması tromboz için risk faktörüdür. Herediter plazminojen eksikliği Amerikalı beyazlarda ve Almanlarda oldukça nadir görülmekle birlikte Japonlarda %2 olarak bildirilmiştir (27,28). Serebellar infarktı olan genç bir hastada etyolojide ailesel plazminojen eksikliği kaydedilmiştir (29). Plazminojen doku plazminojen aktivatötü ile plazmine dönüşür. Plazminojen aktivatör enzimin eksikliği venöz tromboz ile ilişkili olmakla birlikte inme ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak defektif salınan enzim durumunda inme vakaları bildirilmiştir (30).

Disfibrinejenemi tanısı olan hastaların yaklaşık %10'unda venöz ya da arteryal tromboza rastlanmıştır. Bu hastalıkta oluşan anormal fibrin pıhtısı fibinolizise dayanıklıdır. Otozomal dominant kalıtılan ve heterozigot şekilde görülen bu hasalıkta plazma fibrinojen düzeyi genellikle normaldir ve hastalarda protrombin zamanı hafif kısalmıştır. Bu hastalarda trombin zamanı daha duyarlı bir testtir. Herediter disfibrinojenemi hastalarında iskemik inme olmadan arteryal tromboz olguları rapor edilmiştir (25).

Hipofibrinojenemi kantitatif bir bozukluk olup fibrinojen düzeyinin düşük olması ile karakterizedir. Disfibrinojemiye göre daha az sıklıkta gözüken bir genetik bozukluktur. Bu hastalarda da trombin zamanı ile değerlendirme yapılır. Fibrinojen konsantrasyonu verilmeyen hastalarda arteryel trombozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (25).

Koagülasyon faktörlerinin artmış seviyeleri de tromboz ile ilişkili bulunmuştur. Ailesel faktör V yüksekliği ve ailesel ve sporadik faktör VIII yüksekliği protrombotik durumlar arasında yer almaktadır hart makale 7. Yalnız farklı makalelerde faktör V ve faktör VIII yüksekliği trombozu olan hastalarda akut faz reaktanı olarak değerlendirilmektedir (25).

Eritrositer seri hastalıklarında da tromboza eğilim görülebilir. Özellikle erişkinlerde görülen polisitemia vera hastalığında iskemik inme riski yüksektir. Tekrarlayan flebetomiler ve aspirin profilaksisi ile engellenmeye çalışılır. Çocuklarda genellikle sekonder polisitemi inmeye sebep olabilir. Siyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda sekonder polisitemi oluşur. Bu hastalarda artan viskoziteye bağlı iskemik inme riski artmış olarak bulunmaktadır. Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da flebotomi uygulanır ve profilaktik olarak asipirin tedavisi verilir (25).

Esansiyel trombositemi trombosit sayısının arttığı aynı zamanda trombosit disfonksiyonunun kombine görüldüğü bir durumdur. Mikrovasküler trombozlar oluşarak sıklıkla iskemiye neden olmaktadır. Esansiyel trombositemi de trombosit sayısının oranı ile tromboz riski arasında bir korelasyon yoktur, bu da trombositlerin fonksiyon bozukluğunun da tromboz riski açısından önemli olduğunu göstermektedir. Komplike esansiyel trombositemide serebral venöz tromboz da görülebilir (25).

2.4.2. Kardiyak hastalıklar

Kardiyak hastalıklar çocukluk çağı inmelerinde risk faktörü olarak birinci sırada yer alır. Kalp hastalıkları konjenital veya kazanılmış olabilir. Dünyada en sık görülen edinilmiş kalp hastalığı romatizmal kalp hastalığıdır. İnfektif endokardit, prostetik kapak, kardiyomyopati, kardiyak tümör, kardiyak aritmiler ve myokard enfarktüsü

infarkt görülebilen diğer kardiyak hastalıklardır. Çocuklarda kardiyak cerrahiyi takiben görülen inmede önemli yer tutmaktadır (31). Risk yaşa, alta yatan kardiyak hastalığa, değişen hemodinamiye, yeni kardiyak prosedürlere ve mekanik dolaşım desteğine ihtiyaç duyulmasına göre farklılık göstermektedir. Tek ventrikül fizyolojisi ya kardiyomyopati gibi lezyonlarda risk daha fazladır. Kalp hastalıklarında inme riski yüksek olmasına rağmen tanı sıklıkla gecikmektedir, bu grupta tedavi ve korunma ile ilgili kanıt yoktur sinclair,2015,5(32).

Koarktasyon veya aortik stenozu olan hastalarda hem posterior hem anterior dolaşımda primer serebrovasküler hastalık olasıdır (33).

Posterior dolaşımda görülen infarktlarda genellikle sağdan sola şantı olan hastalarda görülür. Patent foramen ovalesi olan hastalar veya Fontan prosedürü uygulanan hastalar bu gruba örnektir (34).

İnme genellikle ani olur, öncesinde uyanık olan bir çocukta herhangi bir uyarı vermeden başlangıcında maksimum nörolojik defisit ile karakterizedir. Embolik materyal fibrin, platelet, trombüs, mikroorganizma, tümör hücresi veya diğer kalsifiye materyali içerebilir. Multipl infarkt tipiktir ve sistemik embolizasyon varlığı tanıyı güçlendirir (35).

2.4.3. Enfeksiyon

Çocukluk çağında iskemik inme etyolojisinde enfeksiyonlar hala önemli yer tutmaktadır. Bu yapılan büyük ölçekli çalışmalarda gösterilmiştir. Kuzey Kaliforniya da 2,5 milyon çocuğun geriye dönük taraması ile yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında enfeksiyonlar inme için bağımsız bir risk faktörü olarak kaydedilmiştir. Bu çalışmada 126 arteryal iskemik inme tanılı hasta ve 378 kontrol karşılaştırılmıştır. İnme zamanından 4 hafta önceye kadar geçirilen enfeksiyonun inme riskini 4 kat artırdığı tespit edilmiştir. Bakteriyemi/sepsis, menenjit, ensefalit gibi enfeksiyonlar kontrol grubu ve hasta arasında karşılaştırılmış ve anlamlı bulunmuştur. Yalnız en sık görülen enfeksiyonlar viral üst solunum yolu enfeksiyonları, akut otitis media ve akut gastroenterit olarak bulunmuştur (36).

Çocuklarda inmenin önemli ve tedavi edilebilir bir nedeni de bakteriyel enfeksiyonlardır. Bakteriyel menenjit sırasında serebral arterler ve venlerde inflamasyon oluşabilir. Otopsi çalışmalarında arteryal intimayı invaze eden lökositlerin fokal nekroza ve mural trombüse neden olabildiği gösterilmiştir. İnme arter veya venlerin oklüzyonuna bağlı oluşabilir. Erken antibiyotik tedavisi tedavinin ana unsurudur (37).

Prospektif bir çalışmada perinatal ve çocukluk çağı menenjit geçiren 166 hastanın 14'ünde inme tespit edilmiştir, bu hastalarda en sık Salmonella ve Streptokok Pnömoni etken olarak bulunmuştur (37).

Viral enfeksiyonlar serebral damarları da içerir şekilde vasküler inflamasyonu artırarak inmeye neden olabilir. Serebral vaskülit ve inme çocuklarda HIV enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (37). HIV enfeksiyonu dışında daha sık görülen viral etkenlerde de inme olguları bildirilmiştir. Bu virüsler varisella, herpes virüs ailesi, sitomegalovirüs, epstein-barr virüs, parvorirus B19, influenza A olarak bildirilmiştir (38).

Per ve ark (39) yaptığı çalışmada 130 hastanın 24'ünde enfeksiyon hastalığına bağlı inme gözlenmiştir. Bu hastaların 8 hastada (5'i herpese bağlı) ensefalit, 7 hastada (4'ü tüberküloza bağlı) menenjit, 5 hastada sepsis, 2 hastada varisella ve 2 hastada da diğer sebepler bulunmuştur. Bu çalışmada enfeksiyon hastalıkları en sık görülen neden olarak belirlenmiştir.

2.4.4. Vaskülopati

Vaskülopati çocukluk çağında inme nedenleri içerisinde yer almaktadır. Travma ve radyasyon vaskülopati yaparak inmeye neden olmaktadır.

Çocukluk çağında kafa travması sıklıkla görülür ama genelde önemsiz kafa yaralanmaları şeklinde olur ve nörolojik muayeneleri olağandır. Kafa travmasının şiddeti ile klinik belirtilerin şiddeti uyumlu olarak değişir. Küçük çocuklarda kafa travması iskemik inme sebepleri arasında yer alır (40). Kafa travması sonrası daha çok hemorajik inmeye sebep olurken iskemik inmeye de sebep olabilir. Hemorajik

inme vasküler anomaliye ya da koagülasyon bozukluğuna sekonder gelişir (41). Minör kafa travması sonrası bazal ganglionlarda iskemik inme ile karşılaşılmaktadır ve tüm iskemik inme içerisinde % 2 oranında görülmektedir (41). Hafif travma sonrası görülen iskemik inmelerde uygun tedavi sonrası tam iyileşme görülür (40).

İntrakraniyal radyoterapinin bilinen iki önemli yan etkisi vaskülopati ve arterittir. Buna bağlı olarak bu hastalarda iskemik infarkt görülebilmektedir. Bu etkisi muhtemelen majör serebral arterde oklüzyon ve neovaskülarizasyon sonrası görülmektedir (42). Ayrıca literatürde akut lenfoblastik lösemi ile takipte olup uygulanan radyoterapi sonrası moya moya sendromu gelişen vakalar tanımlanmaktadır (42,43).

Orak hücreli anemili hastalarda büyük damarlarda oraklaşma trombotik hipoperfüyon ve inmelere, küçük damarlarda oraklaşma ise serebral iskemiye neden olmaktadır. Artmış trombin jenerasyonu ve trombosit aktivasyonu bu olaya katkıda bulunur. Orak hücre anemili çocukların %7-10'unda inme görülebilmektedir. İlk 5-10 yıl riskli dönemleridir (44). İnme tek başına olabileceği gibi pnömoni, viral hastalıklar, ağrılı kriz, aplastik kriz, priapizm veya dehidratasyon sırasında da olabilir. Oraklaşan eritrositelerle kronik olarak zedelenen serebral damarsal yapıda fibroblast ve düz kas proliferasyonunun yarattığı daralma, akut bir oraklaşma ile de tamamen tıkanıp, akut infarkt ve inmeye neden olabilir. Mortalite oranı % 20, ilk 3 yıl içinde tekrarlama olasılığı % 70'dir (45).

Otoimmün bozukluklar, merkezi sinir sisteminde vaskülit yapabilirler. Ani başlangıçlı santral sinir sistemi belirtileri Sistemik Lupus Eritematozus ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan otopsi çalışmalarında, küçük infarkt alanlarında luminal oklüzyonlar serebral arteriolardaki proliferatif değişiklikler sonucu oluşmakta iken, büyük infarkt alanlarında ise antifosfolipid antikorları ile ilişkili tromboembolizm veya lupus ilişkili steril kardiyak kapak vejetasyonlarından kaynaklı emboli sorumlu tutulmaktadır (46).

Ayrıca Henoch Schönelin Purpurasına (47), Ailevi Akdeniz Ateşine (48) sekonder vaskülite bağlı iskemik inme olguları da bildirilmiştir.

2.4.5. Vasküler displazi

Vasküler displazi damarlarda stenoz ve oklüzyon yaparak inmeye sebep olabilir. Moya moya hastalığı, Nörofibromatozis tip 1, fibromüsküler displazi vasküler displazi nedenleri arasında yer almaktadır.

Moya moya hastalığı yaygın olarak 15 yaş altındaki çocuklarda görülür. Bu kronik hastalık internal karotid arterin stenozu veya oklüzyonu sonucu oklüze arter çevresinde anormal vasküler ağ ile karakterizedir. Bu vasküler yapının anjiografideki görünümü nedeniyle moya moya adını almıştır (49).

Moya moya hastalığı genellikle bilateral bulgularla prezente olur. Etkilenen çocuklar transientiskemik atakla (TİA) veya inme ile acil servise başvururlar. Yaygın olarak internal karotid arterin tıkanmasına sekonder akut hemipleji oluşur. Bilateral motor defisit görülür. İnce motor ve ekstrapiramidal motor fonksiyonlarda olumsuz etkilenebilir (50).

Fibromüsküler displazi sistemik arterlerde multiple tutulum göstermekle birlikte en sık renal arteri tutar. Bununla beraber servikosefalik arterlerde yaygın tutulan yerlerdir. Patolojik veya radyolojik bulgular karotid, vertebral ve intrakranial arterlerde görülür (51). Fibromüsküler displazi erişkin kadınlarda sık görülmekle birlikte adölesanlarda da görülebilir. Ailevi geçiş görülmektedir. Eğer renal arter etkilendiyse hipertansiyon gözlenir. Serebrovasküler tutulumun derecesine bağlı olarak baş ağrısı, TİA ve inme ile başvurabilir (52).

2.4.6. Vasospazm

Çocuklarda migren klasik veya komplike şekilde görülebilir. Migren bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık ve fotofobi veya fonofobi ile ilişkili paroksismal baş ağrısı ile karakterizedir. Çocuklarda en sık aurasız migren görülür (53).

Akut konfüzyonel veya hemiplejik migren ile başvuran hastalarda iskemi açısından görüntüleme yapılmalıdır. Migrenöz infarkt tanı kriterleri önceki migren ataklarında

da görülen tipik nörolojik defisit, bu defisitin atak boyunca devam etmesi ve farklı bir etyoloji ile açıklanamamasıdır (54).

2.4.7. Metabolik durumlar

Homosistein, direk endotelyal hasara neden olabilen, çocuklarda ölçümünün artık çocukluk çağı inmelerinde nadir bir semptom olmayışından ve rekürrensi tahmin edebileceğinden dolayı haklı bulunmuş, diyet düzenlemesi ve vitamin desteği ile seviyesi düşürülebilen bir yüksek kimyasal aktiflikte reaktif thiol aminoasittir. (55). Hiperhomosisteinemi serebrovasküler, periferik vasküler, koroner kap hastalığı için bilinen bir risk faktörüdür. Direkt olarak endotelde toksik hasar oluşturup aynı zamanda tromboemboliyi uyardığı için inme ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (56).

Homosistein metioninden sentezlenen ve sisteine dönüşebilen bir aminoasittir. Bu metabolik yolların normal fonksiyonu için folik asite, vitamin B12 ve B6'ya ihtiyaç vardır. Bu hastalarda inme riskini azaltmak için vitamin desteği verilmelidir (57).

Homosistinüri 3 enzimin aktif çalışmamasından kaynaklanır. Bu enzimler MTHFR, metionin sentaz, sistation beta sentazdır. Bu hastalar infant ya da çocukluk döneminde arteryal veya venöz inme ile başvurabilir (58).

Fabry hastalığı lizozomal hidrolaz alfa galaktozidaz A eksikliği ile karakterize X'e bağlı lizozomal depo hastalığıdır. Genç erişkinlerde kriptojenik inmenin önemli bir nedenidir. Genellikle vertebrobasiller bölge infarktı gözlenir. İnfarktı olan hastalarda proteinüri varsa bu hastalıktan şüphe edilmelidir, ancak kesin tanı enzim düzeyi ile konur (59).

2.5. KLİNİK VE TANI

İnmede en önemli tanı kriteri destekleyen semptomu olan hastalarda inmeden şüphe etmektir. Hemiparezi, baş ağrısı, diplopi, dizartri, afazi gibi fokal semptomla gelen hastalarda ilk olarak inme tanısı göz ardı edilmektedir. Bu da semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süreyi 35 saatten fazla kılmaktadır (60).

Arteryel iskemik inmenin en tipik bulgusu hemiparezidir. Çocukluk çağı inmelerinde ilk klinik bulgu konvülzyon da olabilir. Yaşa göre değişkenlik göstermekle birlikte yenidoğan döneminde konvülzyon sık iken, daha büyük çocuklarda baş ağrısı, ateş ve letarji görülebilir. Hastaların fizik incelemelerinde nörolojik defisit saptanabilir, kraniyal sinir felci izlenebilir. Bazal ganglion infarktlarında ise distoni görülebilir (61).

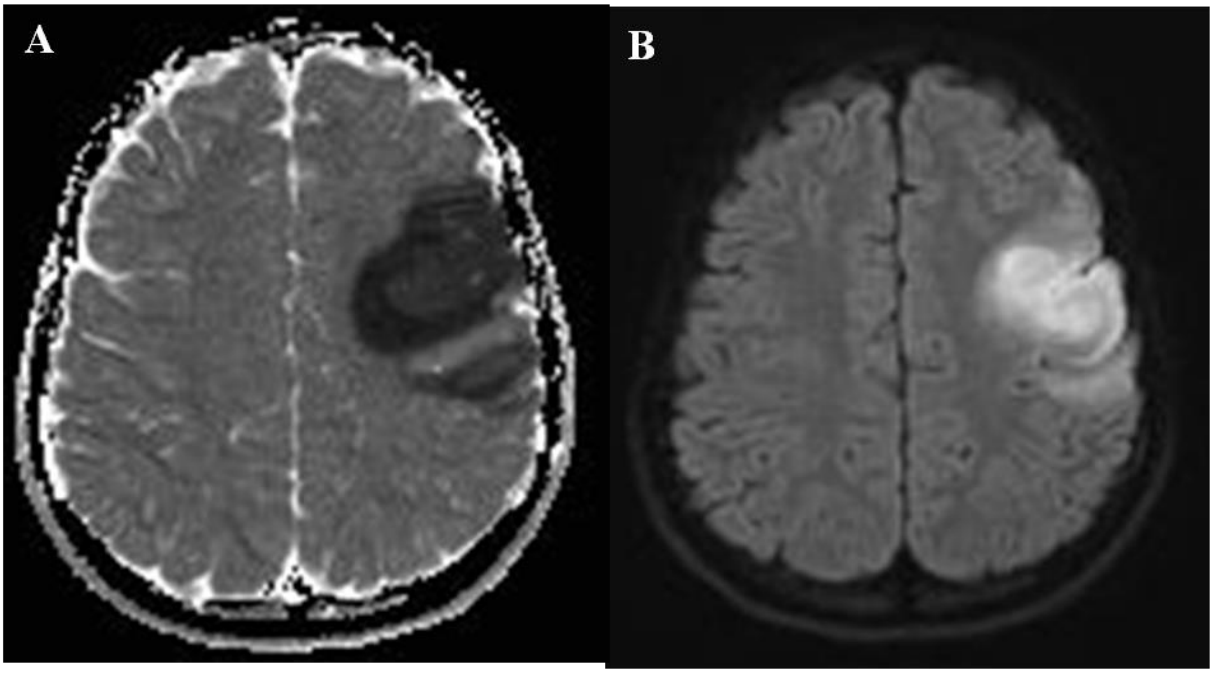
Pediatrik inmede kinik bulgular tutulan artere göre değişkenlik göstermektedir. Hemiparezi, afazi, disfazi, hemianopsi supratentorial bölge tutulumunda, ataksi ise tipik olarak infratentorial tutulumda görülmektedir. Tablo 2'de tutulum yerlerine göre klinik başvuru şekilleri özetlenmiştir (20).

Tablo 2. Tutulan vasküler bölgeye bağlı görülen semptomlar

Vasküler Bölge	**Semptom**
İnternal Karotid Arter	Hemiparezi, afazi, hemianopsi
Anterior Serebral Arter	Hemiparezi (bacaklarda)
Orta Serebral Arter	Hemiparezi (kollarda), afazi, hemianopsi
Posterior Serebral Arter	Hemiparezi, hemianopsi, ataksi
Baziller Arter	Duyusal bozulma, nistagmus, ataksi, solunum değişikliği
Serebellar Arter	Duyusal bozulma, nistagmus, ataksi, tremor, dizartri, vertigo, kusma

İnme tanısı düşünülen hastada ayrıntılı öykü alınması risk faktörünü bulma açısından son derece önemlidir. Hastada altta yatan herhangi bir kardiyak hastalık, orak hücreli anemi olup olmadığı sorgulanmalıdır. Ayrıca baş ya da çene travması, açıklanamayan ateş varlığı risk faktörünü ayırt etmek açısından sorulmalıdır. Ailede benzer vaka olup olmadığı da genetik risk faktörü açısından öğrenilmelidir (20).

İnmede tanı açısından labaratuar ve radyolojik çalışmalar birlikte yürütülmelidir. Hasta stabil hale geldikten sonra çoğu merkezde kolay ulaşım olduğu için ilk görüntüleme yöntemi olarak BBT ile değerlendirme yapılır. BBT ile akut kanama ve hidrosefali tespit edilebilir, ancak inme tanısı için yeterli olmayabilir (62). İskemik inmenin erken tanısında Beyin MRG BBT'ye göre daha üstündür. Özellikle difüzyon inceleme infarktın oluşma zamanını belirlemede etkindir ve konvansiyonel MRG'ye göre üstündür (63). Difüzyon MR'da hipointens, ACD görüntü de hiperintens görüntü akut infarkt olarak değerlendirilmektedir (Şekil 3).



Şekil 3. Difüzyon MR'da infarkt görüntüsü (A), ACD görüntüde infarkt görüntüsü (B)

Beyin MRG ile infarkt tespit edildikten sonra etyoloji açısından ileri görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Serebral anjiografi altın standart olmakla birlikte invaziv bir girişim olduğu için MRG ile tanı konamayan hastalarda tercih edilmelidir (64).

İnme ayırıcı tanısında birçok hastalık akla gelmektedir. Bunların başında akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), reversible posterior lökoensefalopati, hemiplejik migren gelmektedir (65).

ADEM'in tanısında MRG tipiktir ve yol göstericidir. PRES sendromunu ile inmenin ayırıcı tanısında da yine MRG faydalıdır, hastanın bir süre sonra çekilen kontrol MRG tanı koydurur. Başlangıçta her ikisinde de difüzyon kısıtlılığı mevcutken

kontrol MRG'de difüzyon kısıtlılığının kaybolması PRES açısından anlamlıdır. Hemiplejik migrenin ayırıcı tanısında ise elektroensefalogramda tek taraflı zemin ritminde yavaşlama olması tipiktir (66).

2.6. TEDAVİ

İnmeli çocukta tedavinin amacı mevcut infarktın büyüklüğünü korumak, progresyonu ve rekürrensi engellemek ve prognozu düzeltmeye yöneliktir. Bu amaca uygun olarak inmenin etyolojisi hızlı bir şekilde belirlenmeli ve akut dönemle birlikte olası tekrara yol açabilecek sebeplerin de tedavisine bir an önce başlanmalıdır (67).

İnmede tedavi yaklaşımı iki kola ayrılır. Akut tedavi ve profilaktik tedavi (68).

Akut tedavide trombolitik tedavi, antikoagülan tedavi ve antiagregan tedavi seçenekleri mevcuttur.

Trombolitik tedavi: Endojen plazminojeni plazmine çevirerek etkilerini gösterirler. Bu amaçla kullanılan üç ilaç mevcuttur. Streptokinaz, ürokinaz ve doku plazminojen aktivatörü (69). Bu ilaçların çocukluk çağında kullanımı sınırlı olmakla birlikte yeni vaka serileri bulunmaktadır (70). Trombolitik ilaç olarak çocuklarda sıklıkla t-PA tercih edilir. Bunun birçok nedeni vardır. İlki t-PA pıhtılaşma lizisini yapılan in-vitro çalışmalarda diğer iki ajana göre daha fazla artırmaktadır. Bir diğer sebep ise streptokinazın strepkokal enfeksiyonlardan sonra biyoyararlanımın azalması ve anafilaksi riskinin yüksek olmasıdır. Üçüncü neden ise t-PA fibrin spesifiktir ve daha az sistemik etkisi vardır (71). Ancak çocukluk çağında tanının geç konuyor olması ve bu tedavinin ilk 3 saat gibi kısa bir sürede başlanması gerekliliği bu tedavinin kullanımı sınırlamaktadır (72). Verilen vakalarda ilacın veriliş zamanı erken safhalarda olursa çocuklarda bu tedavinin yararlı olduğu gösterilmiştir. Kullanılan ajanların farklılığı, inme başlangıcından ne kadar süre sonra tedavi verildiği ve uygulama şekli açısından verilerin yetersiz olması nedeniyle bu ajanların güvenli ve en iyi şekilde kullanımı hala kesin değildir (73).

Sistemik trombolitik tedavinin en ciddi komplikasyonu kanamadır (74). Hastaların yaklaşık yarısında müköz membranları tutan kanama olmakla birlikte, hastaların % 39'a kadar kan transfüzyon ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (75). İntrakraniyal kanama % 0,6 ile % 13,2 sıklığında bildirilmiştir (74).

Trombolitik tedavi beyin tümörü, son 10 günde geçirilmiş majör cerrahi, son 3 haftada geçirilmiş intrakraniyal cerrahi, aktif masif kanama, kontrolsüz hipertansiyon ve kontrolsüz kanama potansiyeli olan hastalarda kontrendikedir.

Antikoagülan tedavi: Antikoagülan tedavide unfraksiyone heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve warfarin kullanılır. Bu tedavide amaç embolik veya trombotik trombüsün büyümesini ve yeniden oluşumunu engellemektir. Bu tedavi mevcut oluşan trombüsü eritemez (68).

Son yıllarda yapılan çalışmalar UFH ve DMAH tedavisinin çocuklarda güvenle kullanılabileceğini göstermiştir (76). DMAH'a göre UFH etkisini Antitrombin (AT) üstünden göstermektedir. AT çocuklarda genellikle düşük olup (77) yenidoğanlarda fizyolojik olarak daha düşüktür. Ayrıca bazı ciddi hastalık durumlarında edinsel AT eksikliği görülebilir (78). Bu gruplar için heparin tedavisine direnç olduğu takdirde AT desteği vermek amaçlı taze donmuş plazma desteği gerekebilir. Yenidoğanlarda AT düşüklüğünün yanı sıra klirensin daha hızlı olması nedeniyle yüksek doz heparin kullanılır. Heparin kullanımına bağlı kanama riski % 1,5-10 olarak bildirilmiştir (77). Heparin kullanımına sekonder gelişen trombositopeni yoğun bakımda UFH kullanan hastalarda bildirilmiş olup, DMAH kullanımında sıklığı daha azdır. Bir diğer yan etki de osteoporotik değişikliklerdir. UFH kullanımında görüldüğü bildirilmiş olsa da steroid tedavisi ile birlikte kullanıldığında ve uzun dönem kullanıldığında bu yan etki ortaya çıkmaktadır (77). UFH tedavisinin doz ayarlanması tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Unfraksiyone Heparin Doz Ayarlaması

aPTT (saniye)	Bolus (Ü/kg)	Tedaviyi Bekletme (dk)	Doz Değişikliği (Ü/kg/saat)	aPTT Tekrarı
<50	50	0	%20	4 saat sonra
50-59	0	0	%10	4 saat sonra
60-85	0	0	0	24 saat
86-95	0	0	%10	4 saat sonra
96-120	0	30	%10	4 saat sonra
>120	0	60	%15	4 saat sonra

DMAH tedavisinin de teorik olarak osteoporoz yapıcı etkisi bulunmaktadır. DMAH tedavisini 3 aydan uzun süre kullanan hastalar bu tür komplikasyonlar açısından takip edilmelidir (79).

DMAH tedavisi subkutan enjeksiyon olarak uygulanmaktadır. Bu nedenle yenidoğanlarda subkutan doku az olduğu için uygulama da zorluklar

yaşanabilmektedir. Enoksoparin tedavisinin tedavi ve profilaksi dozları tablo 4'de belirtilmiştir.

Tablo 4. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Tedavi Dozları

Enoxoparin Tedavi Başlangıç Dozu		**Enoxaparin Tedavi Profilaksi Dozu**	
<2 ay	1,5 mg/kg/doz 12 saat arayla	<2 ay	0,75 mg/kg/doz 12 saat arayla
>2 ay	1 mg/kg/doz 12 saat arayla	>2 ay	0,5 mg/kg/doz 12 saat arayla

DMAH tedavisi UFH ve oral antükoagülanlara göre daha uygun bir farmokinetiğe sahip oluşu ve daha az monitorizasyon gereksiniminden dolayı daha avantajlıdır. Ancak tedavisi kritik olan veya kronik hastalığı olan çocuklarda antifaktör Xa düzeyinin takibi savunulmaktadır. Tablo 5'de antifaktör Xa düzeyine göre yapılması gereken doz değişikliği açıklanmıştır (80).

Tablo 5. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Tedavisi Anti FXa Düzeylerine göre doz ayarlaması

Anti FXa düzeyi (Ü/mL)	**Sonraki dozu bekletme**	**Doz değişikliği**	**Anti FXa düzeyi tekrarı**
<0,35	0	% 25	Bir sonraki dozdan 4 saat sonra
0,35-049	0	% 10	Bir sonraki dozdan 4 saat sonra
0,5-1,0	0	% 0	Bir gün, takiben bir hafta
1,1-1,5	0	% 20	Bir sonraki dozdan önce
1,6-2,0	3 saat	% 30	Bir sonraki dozdan önce, takiben bir sonraki dozdan 4 saat sonra
>2,0	Tedavi kes. anti FXa düzeyi <0,5 Ü/mL olana kadar 12 saatte bir düzeye bak. İstenen düzey sağlandığında en son dozu %40'ının ver. Bir sonraki dozdan önce düzey tekrarla.		

Kompleks konjenital kalp hastalığı, arteryal diseksiyon ve hiperkoagülabilite durumlarında yüksek emboli riski mevcuttur. Bu nedenle bu gibi durumlarda gelişen akut inme tedavisinde UFH veya DMAH tedavisi ile antikoagülasyon uygundur (81).

Akut dönem atlatıldıktan sonra profilaksi olarak hastanın durumuna göre warfarin ya da aspirin ile uzun dönem tedavi vermek gerekir. Doğru profilaksi ile rekürrens azalır ve prognoz iyi yönde etkilenir.

Oral vitamin K antagonistleri veya warfarin tedavisi küçük çocuklarda oldukça problemlidir. Yenidoğanlarda vitamin K bağlı protein değeri düşüktür (78), ayrıca

formül mamalarda bulunan vitamin K, vitamin K antagonistlerine direnç oluşturabilmektedir. Sadece anne sütü ile beslenenlerde ise anne sütünden vitamin K yetersiz olduğu için bu hastalarda vitamin K antagonistlerine oldukça duyarlıdır (75). Warfarin tedavisi her ne kadar invazif olmasa da doz ayarı yapıldığı dönemde tekrarlayan monitorizasyon gereksinimi ile hastalara tekrarlayan girişim yapılması gerekmektedir. Ayrıca warfarin diğer ilaçlardan, diyet değişikliklerinden, kilo alımından kolay etkilenmektedir. Ülkemiz için bir diğer dezavantaj da 1 ve 2 mg'lık tabletlerin ülkemizde olmamasıdır. Warfarin tedavisinin ilk 2 gündeki kontrolleri ve doz ayarlaması tablo 6'da ve sonraki günlerdeki doz ayarlaması tablo 7'de verilmiştir. (82).

Tablo 6. Warfarin Tedavisi INR düzeyine göre 2-4 günlerdeki tedavi dozları

INR	**Warfarin doz değişikliği**
1,1-1,3	Başlangıç yükleme dozunu tekrarla
1,4-1,9	Başlangıç yükleme dozunun %50'si
2,0-3,0	Başlangıç yükleme dozunun %50'si
3,1-3,5	Başlangıç yükleme dozunun %25'i
>3,5	INR< 3,5 olana dek tedaviyi kes İstenen düzeye inince önceki dozun %50'si ile tedaviye başla

Tablo 7. Warfarin Tedavisi INR düzeyine göre idame dozları

INR	**Warfarin doz değişikliği**
1,1-1,3	Başlangıç yükleme dozunu tekrarla
1,4-1,9	Başlangıç yükleme dozunun %50'si
2,0-3,0	Başlangıç yükleme dozunun %50'si
3,1-3,5	Başlangıç yükleme dozunun %25'i
>3,5	INR< 3,5 olana dek tedaviyi kes İstenen düzeye inince önceki dozun %50'si ile tedaviye başla

Warfarin kullanımı sonrası kanama riski % 3 ile % 12 arasında hesaplanmış olup tedavinin major komplikasyonudur. Kanama dışında trakeal kalsifikasyon, saç dökülmesi ve uzun süre kullanan hastalarda kemik yoğunluğunun kaybı warfarin kullanımına bağlı diğer komplikasyonlardır (75).

Literatürde yeni çıkan antikoagülanlar olan dabigatran etexilate (faktör IIa direkt inhibitörü), rivaroxaban ve apixaban (faktör Xa direkt inhibitörü) ile ilgili faz 3

çalışmaları mevcuttur. Fakat çocuklarda kullanımı ile ilgili bilgiler henüz sınırlı olduğu için yaygın kullanıma girmemiştir (83).

Antiagregan Tedavi: Aspirin en sık kullanılan antiagregan ajandır. Kardiyak hastalığa sekonder arteryel iskemik inme öyküsü olan hastalarda profilaksi amaçlı uzun süreli aspirin tedavisi endikedir (84). Antiagregan doz 1-5 mg/kg/gün olarak hesaplanmaktadır ve günde tek doz kullanılır (75). Uzun süreli aspirin tedavisinin major komplikasyonu kanamadır, fakat ayrıca kanama bozukluğu olan veya antikoagülan tedavi alan ya da klirensi yavaş olan yenidoğanlar hariç nadir görülür. Aspirin kullanımı esnasında Reye Sendromu da akılda tutulması gereken durumlardan biridir (71).

Aspirin tedavisine altenatif olarak antitrombotik olarak dipiridamol kullanılabilir. Tedavi dozu 2-5 mg/kg/gün olarak hesaplanır (75). Diğer ajanlar tiklodipin ve klopidorel adenozindifosfat bağlı trombosit agregasyonu yapar, ancak çocuklarda kullanımı henüz yoktur (75) ve çocuklar için uygun bir doz tanımlanmamıştır (85).

Orak hücreli anemide kan değişimi (86), hidroksiüre kullanımı (87), koagülasyon faktör eksikliği olan hastalarda faktör replasmanı (46), homosistinüri hastalarında oral vitamin B6 tedavisi (88), Fabry hastalarında seramid triheksosidaz replasmanı (89) da profilaktik tedavi olarak değerlendirilebilir.

Vasküler anormallikler de inmenin önlenmesi açısından profilaktik olarak düzeltilebilir. Arteryovenöz malformasyolar parsiyel veya selektif olarak embolize edilebilir. Moya moya hastalığında revaskülarizasyon ile beyindeki iskemik hasar azaltılabilir (90).

Arteryel iskemik inmede yenidoğanlarda; inmenin nedeni kardiyoembolik orjinli olduğu tanımlanmamışsa antikoagülasyon önerilmekte, eğer kardiyoembolikse 3 ay süreyle DMAH ile antikoagülasyon önerilmektedir (75). Çocuklarda ise kardiyoembolik veya karotis diseksiyonu dışlanana kadar 5-7 gün süre ile UFH veya DMAH tedavisi, kardiyoembolik hastalık veya vasküler diseksiyon var ise 3 ile 6 ay DMAH veya warfarin ile antikoagülasyon önerilmektedir. Embolik olmayan arteryel iskemik inmelerde antikoagülasyon bittikten sonra sadece aspirin ile tedaviye devam önerilmektedir (75).

Profilaksi süresi yenidoğan döneminde inmelerinde tekrarlama riski çok az olduğu için profilaksi gerekli değildir. Hastada kalıtsal bir risk faktörü olmaksızın enfeksiyon, dehidratasyon, kateterizasyon, travma, ameliyat gibi bir akkiz risk faktörü olan hastalarda sadece risk faktörü süresince antikoagülasyona devam edilir. Hastada belirlenmiş bir trombofili varsa aynı zamanda spontan bir inme olmuş ise 6 ay antikoagülasyona devam edilir, ayrıca ameliyat, enfeksiyon, immobilizasyon gibi durumlarda antikoagülasyon uygulamasına geçilir. Hastada belirlenmiş bir trombofili var ve hastada risk faktörleri varken inme gelişmişse 3-6 aylık antikoagülasyon sonrası riskler devam ettiği sürece profilaksiye devam edilir, riskler ortadan kalktı ise tedavi sonlandırılır (91).

2.7. PROGNOZ

Arteryel iskemik inmede rekürrens %6-30 oranında görülmektedir. Yenidoğan döneminde bu risk % 5 iken daha büyük çocuklarda risk % 20-30 civarındadır. Rekürrensler genelde ilk 6 ay içinde görülmesine karşın ilk olaydan sonra birkaç yıl içerisinde de nüks görülebilmektedir (67).

Kanada verilerine göre AİS'ye bağlı ölüm %10 oranında görülürken, nörolojik defisit oranı % 50'nin üzerinde görülmektedir (92).

Çocukluk çağı iskemik inmelerinde multipl risk faktörlerinin varlığı, progresif vaskülopati, büyük infarkt, inmenin erken döneminde nöbet geçirmesi, konjenital kalp hastalığı varlığı kötü prognoz kriterleri olarak belirlenmiştir (92).

İskemik inme sonrası mortalite oranı %15-20 olarak bildirilmektedir. Hayatta kalan hastalar için orta veya ağır nörolojik defisit % 50-60 arasında görülmektedir. Farklı çalışmalarda hastaların takip süresinin farklı olması nedeniyle oranlar arasında farklılık görülmektedir. Uzun dönemde nöbetlerin varlığı % 15-20 olarak bildirilmiştir (93).

Türkiye'de 130 hasta ile yapılan çalışmada hastaların %16'sı normal nörolojik muayeneye sahipken, hastaların % 67'sinde nörolojik defisit % 53'ünde de nöbet görülmüştür (39).

2.8. İNME VE GENETİK

Arteryal iskemik inme için genetik yatkınlık hemostaz regülasyonu için spesifik polimorfik varyantlar tespit edilmiştir. Bu tespit edilen genetik bulgular çocuklardaki arteryal iskemik inme için önemli hedeflerdir (94). Bilinen genetik risk faktörlerinden en önemlileri protrombin G20210A mutasyonu, MTHFR C677T mutasyonu, Faktör V Leiden mutasyonu, Plazminojen Aktivatör Inhibitör-1 (PAI-1) mutasyonudur.

Protrombin, protrombinaz kompleksi tarafından trombine dönüştürülür, oluşan trombin prokoagülan, antikoagülan ve antifibrinolitik aktivitelere sahiptir. Faktör VIII, XI, XIII, Protein C ile birlikte fibrinojeni fibrine çevirerek fonksiyon gösterir (74). Protrombin G20210A mutasyonu ile plazmadaki protrombin düzeyi artmakta ve buna bağlı tromboz riski artış göstermektedir. Homozigot mutasyonu olanlarda heterozigot olanlara kıyasla tromboz riski daha yüksek bulunmuştur (95).

Trombofilinin en yaygın nedeni aktif protein C direnci oluşturan faktör V geninin 1691. noktasındaki guanin adenozin değişimidir. Bu değişim sonrasında 506. aminoasit arjinin yerine glisin gelir. Bu yaygın mutasyon aktif protein C direncine neden olmaktadır. Sağlıklı Türk toplumunda % 7-10 olarak bildirilmiştir. Bu mutasyonun çocukluk çağında tromboz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (10).

MTHFR geninde 677. nükleotidde meydana gelen nokta mutasyon sonucu sitozin yerine timin gelmekte ve alanin yerine valin aminoasidi üretilmektedir. Bu gen değişimi Frost ve ark. (96) tarafından 1995 yılında bulunmuştur. Bu aminoasit değişimi sonrası oluşan enzimin termolabilitesi artmakta ve enzim aktivitesi % 50 oranında azalmaktadır (97). MTHFR'nin bir diğer genetik varyantı da 1298. nükleotidde nokta mutasyon sonrası adenozin yerine sitozin gelmesidir. Bu genetik varyantın tek başına riski artırmadığı ancak C677T ile heterozigot birlikteliğinde riski artırdığı gözlenmektedir (98).

MTHFR 677 mutasyonu sonrasında homosistein metabolizması bozulmakta ve artan homosistein de tromboza yatkınlık oluşturmaktadır. Yine MTHFR 1298 gen mutasyonu da homosistein yüksekliğine sebep olarak tromboza yatkınlık oluşturur (10). Ancak yeni yapılan çalışmalarda bu iki mutasyonun hasta ve kontrol grupları arasında fark olmadığını göstermiştir. Dragoni ve ark. (99) İtalyanlarda yaptığı hasta

ve kontrol grubunu içeren çalışmada iki grup arasında MTHFR gen mutasyonu açısından bir fark tespit edilmedi. Kenet ve ark. (100) 1970 ile 2009 arasında veritabanlarının sistematik taraması sonucu hastalarda hiperhomosisteineminin tromboz riskini artırdığını gösterdi, ancak MTHFR polimorfizmleri ile ilişki saptanmadı. Ünal ve ark. (101) da MTHFR polimorfizminin hiperhomosisteinemi olmadan inme açısından bir risk faktörü olmadığını vurgulamışlardır.

PAI-1 doku plazminojen aktivatörü ve ürokinazın fonksiyonlarını engelleyerek plazminojen fonksiyonunu inhibe eden bir plazma proteinidir. Karaciğerde, dalakta, adipoz dokuda ve endotel hücrelerinde sentezlenir. PAI-1 sentezi plazma glukozu, insülin, lipidler, endotoksin ve inflamatuar sitokinler tarafından kontrol edilir. PAI-1 gen mutasyonunda en sık 675. lokalizasyondaki guanin polimorfizmi mevcuttur ve 4G ve 5G olarak adlandırılır. 4G/4G ve 4G/5G polimorfizmleri erişkinlerde yapılan birçok çalışmada AIS için risk faktörü olarak rapor edilmiştir (102).

Erişkinde yapılan çok sayıda hasta içeren tüm genom sekanslama ile 2012-2014 yılları arasında yapılan çalışmada iskemik inme riski ile ilişkili single nükleotid polimorfizmler (SNP) saptanmıştır. Belirlenmiş bu SNP'ler spesifik iskemik inme alt grupları ile ilişkili bulunmuştur. Büyük damar hastalıkları, kardiyoembolik inme ve küçük damar hastalıkları ile ayrı ayrı ilgili gen bölgeleri saptanmıştır (103). Bu gen bölgeleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. İskemik inme ile ilişkili gen bölgeleri ve SNP'ler

SNP'nin kromozom üzerindeki yeri	**Gen Bölgesi**	**İlişkili olduğu hastalık tipi**
4q25	PITX2	KE, İİ
7p21	HDAC9	BDH, İİ
6p21.1	SUPT3H/CDC5L	BDH
9p21	CDKN2A/CDKN2B/ANRIL	BDH, İİ
9q34	ABO kan lokusu	BDH ve KE
11q22	MMPI2	BDH
12p13.33	NINJ	İİ
12q24.12	NAA25/C12orf30	İİ
16q22	ZFHX3	KE

BDH: büyük damar hastalığı, KE: kardiyoembolik emboli, İİ: iskemik inme

CDKN2B geni 9. kromozomun p kolunda 21. lokalizasyonda yer alır ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol oynar. Düz kas hücrelerinde ve diğer hücrelerde transforming büyüme faktörünü azaltıp büyüme inhibisyonu aracılığı ile ateroskleroz

patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (104). McPherson ve arkadaşlarının (105) erişkinlerde yaptığı hasta ve kontrol grubunu içeren çalışmada CDKN2B-AS1 geni koroner arter hastalığı ve myokard infarktüsü ile ilişkili bulunmuştur. Bir başka farklı etnik gruptan hasta ve kontrol grubu erişkinleri içeren çalışmada diyet ile CDKN2B-AS1 gen mutasyon birlikteliği araştırılmıştır. Sağlıksız diyet ile CDKN2B-AS1 homozigot mutasyonunun birlikteliği myokard infarktüsü riskini yaklaşık 2 kat arttırdığı bildirilmiştir (106).

HDCA9 histon deatilasyonunu sağlayan proteinleri kodlayan büyük bir gen ailesinin üyesidir. Kromatin yapısının ve gen transkripsiyonun düzenlenmesinde rol oynar. HDCA9 geninin inme riskini nasıl artırdığı net olarak belli değildir. Aterosklerozu hızlandırdığı veya unstabil plakları artırdığı düşünülmektedir. HDCA9 proteini myogenezisi inhibe eder ve kalp gelişiminde rol oynar, ancak büyük sistemik arterlerde hangi mekanizma ile patolojik süreci oluşturduğu net değildir. Alternatif olarak sinir hücrelerinin yaşamı üzerine etkisi olup, beynin iskemiye cevabını değiştirerek inme açısından riski artırdığı düşünülmektedir (107). HDCA9 inhibitörlerinin inme tedavisinde kullanılması gündeme gelmiştir. Yaygın olarak kullanılan bir anti-epileptik olan sodyum valproatın HDAC inhibitör özelliği olduğu ve aterosklerozu inhibe ettiği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (108).

NINJ2 12p13 lokalizasyonunda bulunur ve ninjurin 2 adlı proteini kodlar. Ninjurin 2 bir hücre yüzey adezyon molekülüdür. Bu protein sinir hasarından sonra glia hücrelerinde adhezyon molekülünün artışında rol oynamakta ve böylece sinir hücrelerinin rejenerasyonunda rol almaktadır. Bu genin mutasyonunda literatürde beyaz ırkta total, iskemik veya aterotrombotik inme ile ilişkili bulunduğu raporlanmıştır (109). Ninjurin 2 hasar almamış sinir hücrelerinde az bulunurken hasar almış sinir hücre bir süre sonra yoğun şekilde Schwann hücrelerinden eksprese edildiği ve dorsal kök ganglion nöronlarında nörit büyümesini kolaylaştırarak sinir sistemindeki hasarı azaltmaya çalıştığı bir başka çalışmada gösterilmiştir (110).

NAA25 geni heteromerik N-terminal asetiltransferaz B kompleks yardımcı alt birimini kodlar. Bu kompleks metionin kalıntılarını asetilleyerek asidik veya aspirasyon kalıntılarını oluşturur. Bu genin koroner arter hastalığında ve iskemik inme riskinde artışa sahip olduğu gösterilmiştir (111).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya katılan bütün çocuklar veya ebeveynleri çalışma hakkında bilgilendirilmiş olup hepsinden bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır. Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 2015/306 karar numarası ile onaylanmış, ayrıca Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TTU-2016-6387 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Çalışmamıza Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesine başvuran akut veya kronik arteryal iskemik inmesi olan hastalar ile kronik bir rahatsızlığı olmayan yaş ve cinsiyeti hasta grubuna benzer çocuklar kontrol grubu olarak alınmıştır. Tüm hastaların yaşları, cinsiyetleri, başvuru anındaki semptomları ve yapılan kraniyal görüntüleme sonrası infarkt yerleri, son kontrollerindeki prognozları kaydedilmiştir. Hasta bireylerde etyolojiye yönelik trombofili taraması yapılmış, bazı hastalarda etyolojik risk faktörü saptanmışken bazı hastalarda herhangi bir etyoloji saptanamamıştır.

Kandan genomik DNA eldesi için High Pure PZR Template Preparation Kit kullanıldı. 58 hasta ve 70 kontrol'den EDTA'lı tüpe 3 ml periferik kan alınmıştır ve DNA eldesi için aşağıda sıralanan aşamalar uygulandı.

Liyofilize haldeki Proteinaz K'ya 5 ml distile su ilave edildi. Inhibitör Removal Buffer 20 ml etanol eklenerek, yıkama solüsyonu (wash buffer) 80 ml etanol eklenerek hazırlandı. Ön hazırlık aşamasından sonra aşağıdaki işlem sıralaması uygulandı;

1. 5 ml lik ependorf tüplere 200 µl kan örneği alındı.

2. Üzerlerine 200 µl Binding Buffer ve 40 µl Proteinaz K eklenerek iyice karıştırıldı.

3. Karışım 10 dakika 70 °C'de inkübasyona bırakıldı.

4. DNA' ların çökmesini sağlamak için, daha sonra her tüpe 100 µl isopropanol eklendi ve pipetle karıştırıldı.

5. Hasta sayısı kadar toplama tüpü çıkartıldı ve her birine filtreli tüp yerleştirildi. Hazırlanan bu karışım toplama tüplerine aktarıldı.

6. Tüplerdeki karışım 8000x g' de 1 dk. santrifüj edildi.

7. Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler yeni toplama tüplerine alındı.

8. Her tüpe 500 µl inhibitör removal buffer eklendi ve 8000x g' de 1 dk. santrifüj edildi.

9. Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler yeni toplama tüplerine alındı.

10. Her tüpe 500 µl yıkama solüsyonu (wash buffer) eklendi ve 8000x g' de 1 dk. santrifüj edildi.

11. Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler yeni toplama tüplerine alındı.

12. Her tüpe 500 µl yıkama solüsyonu (wash buffer) eklendi ve 8000x g' de 1 dk santrifüj edildi.

13. Toplama tüplerindeki sıvı döküldü ve tekrar 13000x g' de 10 saniye karıştırıldı.

14. Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler 1,5ml' lik ependorf tüplerine alındı.

15. Her tüpe önceden ependorflara bölünerek hazırlanmış ve 70 °C'de bekleyen elution buffer dan 200 µl eklendi.

16. Ependorf tüplerindeki karışım 8000x g' de 1 dk. santrifüj edildi.

17. Elde edilen DNA örneklerini nano drop ta konsantrasyonu ölçüldü her bir örneğin üzerine konsantrasyon yazıldı.

18. DNA örnekleri daha sonra çalışılmak üzere -20^{o}C 'de saklandı.

PCR mix aşağıdaki miktarlar (tablo 9) eklenerek hazırlandı;

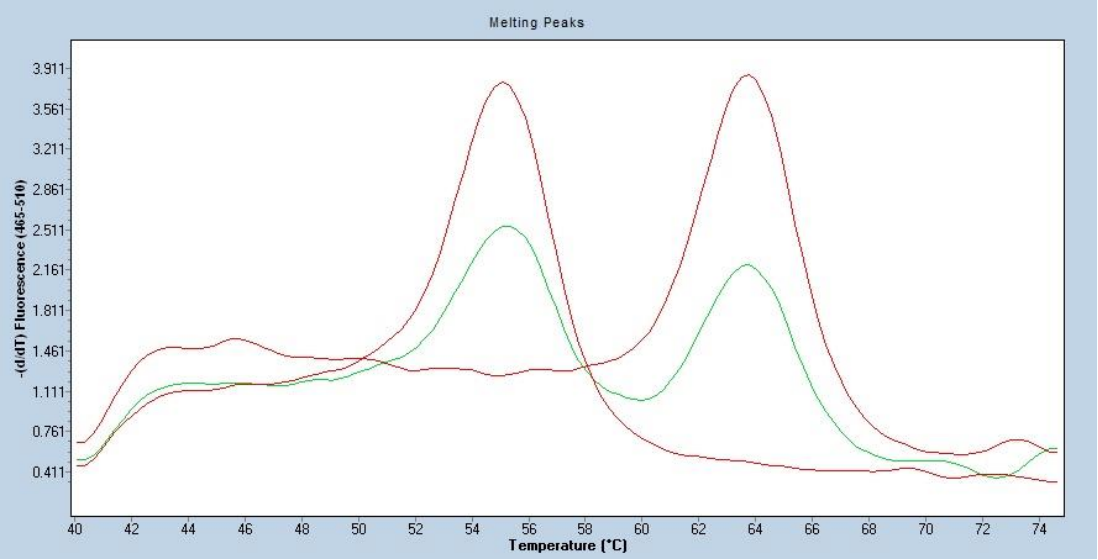
1- LightCycler Fast-Start Enzim (1a) ve LightCycler Fast-Start Reaksiyon Karışımı Hyprobe (1b) karıştırıldı ve karışıma LightCycler Fast-Start DNA Master Hyprobe yeni ismi etiketlendi.

Tablo 9. PCR mix için eklenen maddeler ve miktarları

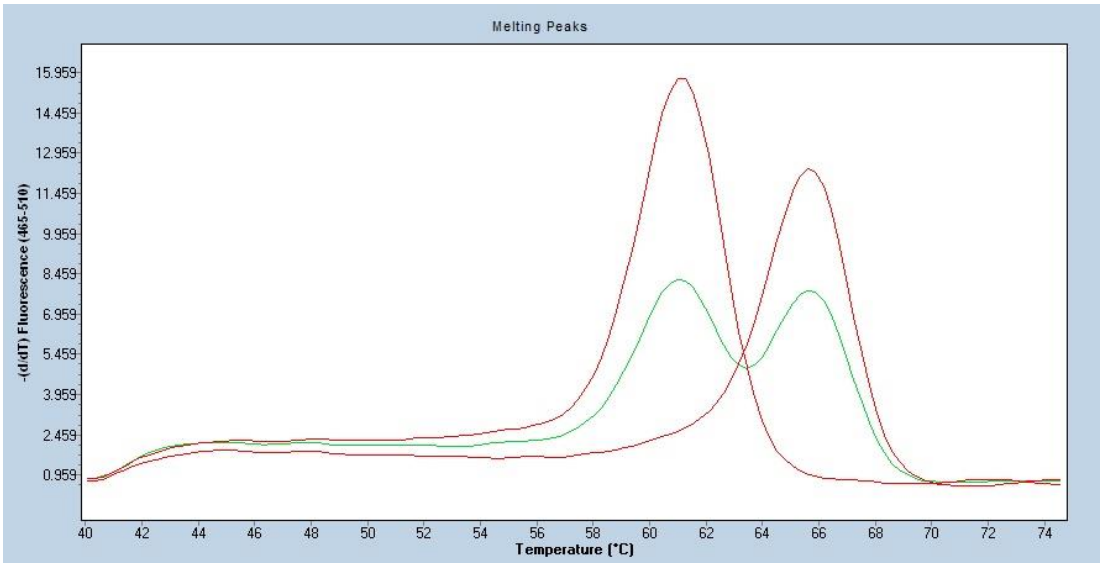
LightCycler Fast-Start DNA Master Hyprobe	2 µl
MgCI2 stok solüsyonu (Mavi Kapak)	1,6 µl
SNP Primer/Probe	1 µl
PCR-grade su (renksiz kapak)	10,4 µl

2- 15 µl mix plate üzerine dağıtıldı ve 5 µl DNA eklendi.

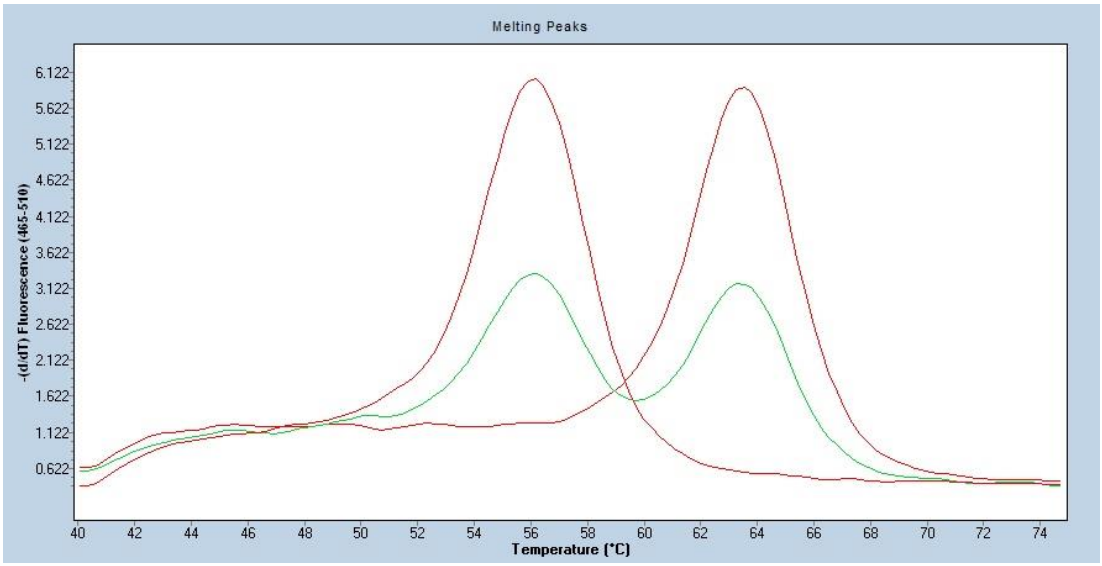
Plateler'in üzeri LightCycler480 sealing foil ile sıkıca kapatıldı. Plateler 1000 rpm de 10 saniye santrifüj edildikten sonra LightCycler480 cihazına yüklendi.



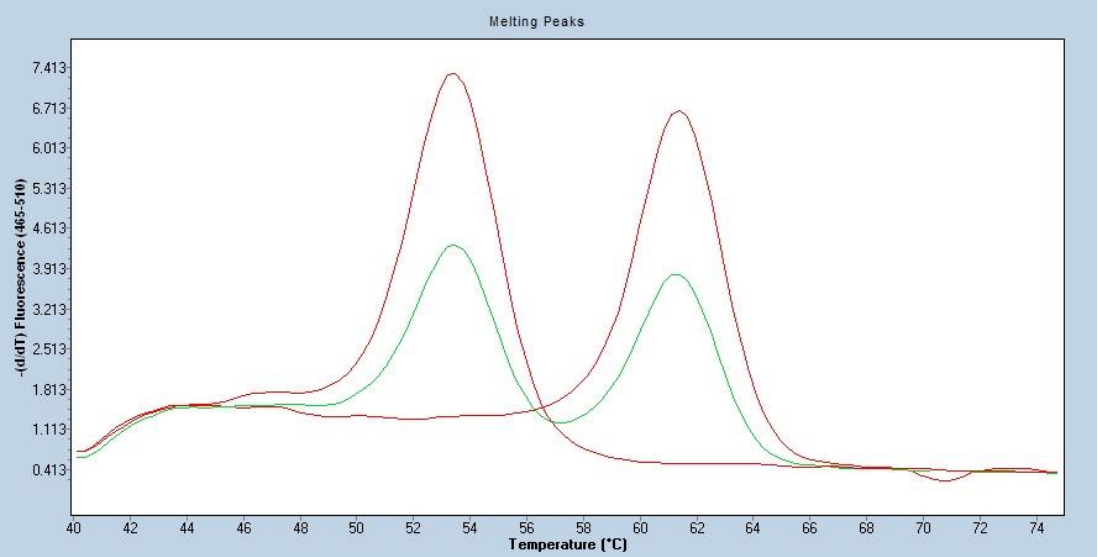
Şekil 4. CDKN2B-AS1 geni (Rs2383206) A/A genotipi (homozigot normal), G/G genotipi (mutant) ve A/G genotipi (heterozigot) Real Time PCR Görüntüsü



Şekil 5. HDAC9 geni (Rs11984041) C/C genotipi (homozigot normal), T/T genotipi (mutant) ve C/T genotipi (heterozigot) Real Time PCR Görüntüsü



Şekil 6. NINJ2 geni (Rs12425791) G/G genotipi (homozigot normal), A/A genotipi (mutant) ve G/A genotipi (heterozigot) Real Time PCR Görüntüsü



Şekil 7. NAA25 geni (Rs17696736) T/T genotipi (homozigot normal), C/C genotipi (mutant) ve T/C genotipi (heterozigot) Real Time PCR Görüntüsü

Bu testler Üniversitemiz bünyesinde faaliyet gösteren Genkök Labaratuarında çalışıldı.

Değerler uygulanan teste göre minumum-medyan-maksimum veya olgu sayısı (%) olarak verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Shapiro Wilk testi ile incelendi. Çalışma ve kontrol grubuna ait verileri değerlendirirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirilerek, normal dağılım göstermeyen değişkinler için Bağımsız iki örneklem T testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp. Armonk, New York, USA) istatistik paket programında değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizlerde $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 2012-2016 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Çocuk Hastanesine başvuran akut iskemik inmeli hastalar ve daha önceden iskemik inmesi olup poliklinik takiplerine devam eden toplam 58 hasta alındı. Hastaların hepsinde trombofili taraması için tam kan sayımı, protein C,S düzeyleri, homosistein seviyeleri, fibrinojen düzeyleri, Faktör V, VIII düzeyleri, aktif Protein C düzeylerine bakıldı. Yapılan sonuçlardan anlamlı bulgular kaydedildi. Hastaların başvuru anındaki şikayetleri kaydedildi. Hastaların infarkt bölgelerine göre iskeminin geliştiği arterler kaydedildi. Hastaların son poliklinik kontrollerindeki prognozları kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yarısı erkek yarısı kız hastalardan oluşmaktadır. Hastaların yaş ortalamaları 6,2 yıl (6ay-17yıl) olarak hesaplandı. Kontrol grubuna Erciyes Üniversitesi Çocuk Hastanesi Genel Pediatri polikliniğine başvuran ve kronik bir hastalığı olmayan 68 çocuk alındı. Kontrol grubuna alınan hastaların hiçbirinde nöbet öyküsü, ilaç kullanım öyküsü alınmadı. Çalışmaya alınan kontrol grubundaki çocukların ise % 54,5'i kız, % 45,5'i erkektir. Kontrol grubunun yaş ortalaması 6,2 yıl (1-18yıl) olarak bulundu. Gruplar arasındaki yaş ve cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,986, p=0,621). Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

Grup	Cinsiyet (n)		Yaş
	Erkek	Kız	
Hasta	29	29	6,2 yıl (6ay-17 yıl)
Kontrol	31	37	6,2 yıl (1-18 yıl)

Hastaların genetik tarama hariç bakılan etyolojik tetkiklerinde 7 farklı etyolojik neden tespit edildi. Bu nedenler içerisinde en sık neden % 12,1 (n=7) oranla kardiyak hastalıklar olarak bulundu. İkinci sıklıkta sebep % 10,3 oranla protein C veya S düşüklüğü olarak tespit edilirken, diğer etyolojik sebepler hiperhomosisteinemi, vaskülit, travma, malignite ve vaskülopati olarak kaydedildi. Hastaların % 58,6'sında genetik hariç etyolojik bir sebep bulunamadı. Maligniteye sekonder gelişen 2 hasta mevcut, hastalardan birinde akut lenfoblastik lösemi, diğerinde ise hemofagositik lenfohistiyositoz tanısı mevcuttur. Bir hasta moya moya sendromu tanısı aldı ve hastada rekürren inme hikayesi mevcuttur.

Hastaların başvuru anındaki semptomlarına bakıldığında ilk sırada % 46,6 oranı ile en sık semptom nöbet idi. İkinci sıklıktaki semptom % 13,8 oranla hemiparezi idi. Diğer semptomlar içerisinde baş ağrısı, fasiyal paralizi, görme bozuklukları, koreatetoik hareketler, hidrosefali ve bilinç kaybı var idi. Hastaların başvuru semptomları tablo 11'de belirtilmiştir. Hastaların % 13,8'inde travma sonrası iskemik inme gözlendi. Travma sonrası iskemik inme gözlenen hastalarda travma sonrası nöbet, hemiparezi, konuşma bozukluğu, hareket bozukluğu gözlendi.

Tablo 11. Hastaların başvuru semptomlarına göre dağılımı

Başvuru Semptomu	**Hasta Sayısı (n)**	**Yüzde (%)**
Nöbet	27	46,6
Travma	8	13,8
Hemiparezi	8	13,8
Baş ağrısı	4	6,9
Fasiyal paralizi	4	6,9
Görme bozukluğu	3	5,2
Koreatetoik hareketler	2	3,4
Hidrosefali	1	1,7
Bilinç kaybı	1	1,7

Hastaların hepsinde daha önceden bilinen trombofili eğilimi oluşturan genetik analizler yapıldı ve sonuçları kaydedildi. Yapılan tetkikler sonucunda 18 hastada

(%31) bilinen genetik mutasyonlardan (MTHFR 677,1298, FV Leiden, Protrombin G20210A, PAI-1) hiçbiri saptanmadı. Diğer hastaların bazılarında iki mutasyon olmakla birlikte hepsinde en az bir mutasyon saptandı. 5 hastada MTHFR 677 homozigot mutasyonu saptanmışken 16 hastada MTHFR 677 heterozigot mutasyonu saptandı. MTHFR 1298 homozigot mutasyonu 10 hastada saptanırken heterozigot mutasyonu 18 hastada saptandı. 1 hastada FV Leiden mutasyonu homozigot, 3 hastada FV Leiden mutasyonu heterozigot olarak saptandı. Protrombin G20210A heterozigot mutasyonu 1 hastada bulundu, homozigot mutasyon tespit edilemedi. PAI-1 homozigot mutasyonu da 2 hastada saptandı. MTHFR 677 heterozigot mutasyonu olan 10 hastada aynı zamanda MTHFR 1298 heterozigot mutasyonu saptandı. Diğer çift mutasyon saptanan hastalarda MTHFR 1298 homozigot mutasyon ile FV Leiden heterozigot mutasyonu, MTHFR 1298 heterozigot mutasyonu ile FV Leiden homozigot mutasyonu, MTHFR 1298 heterozigot mutasyonu ile FV Leiden heterozigot mutasyonu, MTHFR 1298 homozigot mutasyonu ile Protrombin G20210A heterozigot mutasyonu, MTHFR 677 homozigot mutasyonu ile PAI-1 mutasyonu birliktelikleri gözlendi. Tespit edilen genetik mutasyonlar bütün halinde tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Trombofilik genetik mutasyonların dağılımı

Genetik Mutasyon	**Hasta Sayısı (n)**	**Yüzde (%)**
MTHFR 677 Homozigot	5	8,6
MTHFR 677 Heterozigot	16	25,9
MTHFR 1298 Homozigot	10	17,2
MTHFR 1298 Heterozigot	18	31
FV Leiden Homozigot	1	1,7
FV Leiden Heterozigot	3	5,2
PAI-1 Homozigot	2	3,4
Protrombin G20210A Heterozigot	1	1,7

Hastaların hepsinde etyolojik olarak trombofili faktörleri ve bilinen genetik risk faktörleri çalışıldı. Etyolojik olarak bakılan bu iki faktörlerin hepsi normal olan 7 hasta (% 12) bulundu. Bu 7 hastanın ikisinde öyküde travma hikayesi mevcuttu. Kalan 5 hastada herhangi bir etyolojik neden bulunamadı.

Hastaların MRG sonuçlarına göre infarkt yerlerinin hangi arterden beslendiği kaydedildi. Hastaların birçoğunda birden fazla arterde iskemiye rastlandı. En sık tutulan sağ orta serebral arter (n=15) olarak tespit edildi. 7 hastada sağ anterior

serebral arter, 6 hastada sol anterior serebral arter, 5 hastada bilateral anterior arter, 11 hastada sol orta serebral arter, 10 hastada bilateral orta serebral arter, 2 hastada sağ posterior serebral arter, 1 hastada sol posterior serebral arter, 7 hastada bilateral posterior serebral arter, 2 hastada da sol internal karotid arterin suladığı alanda iskemik infarkt ile uyumlu görüntü izlendi. Tablo 13' de tutulan arterler ve hasta sayıları verilmiştir.

Tablo 13. Hastaların tutulan arterlere göre dağılımı

Tutulan Arter	**Hasta Sayısı**
Sağ Orta Serebral Arter	15
Sol Orta Serebral Arter	11
Bilateral Orta Serebral Arter	10
Sağ Anterior Serebral Arter	7
Sol Anterior Serebral Arter	6
Bilateral Anterior Serebral Arter	5
Sağ Posterior Serebral Arter	2
Sol Posterior Serebral Arter	1
Bilateral Posterior Arter	7
Sol İnternal Karotid Arter	2

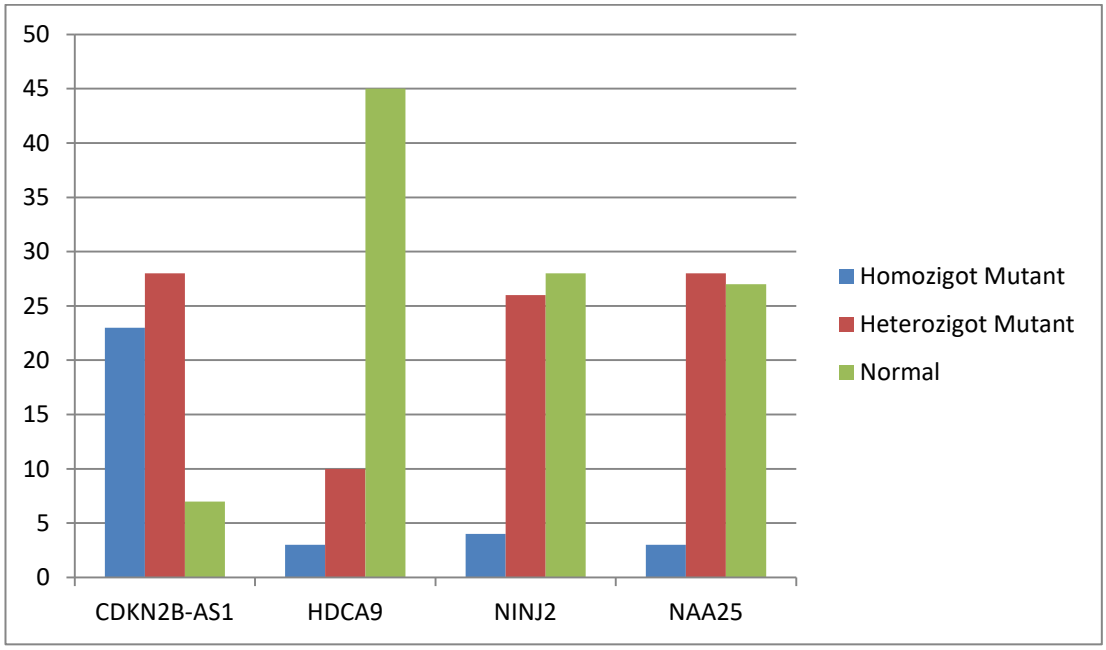
Hastaların ve kontrol grubunun hepsinde CDKN2B-AS1 geni (Rs2383206), HDAC9 geni (Rs11984041), NINJ2 geni (Rs12425791), NAA25 geni (Rs17696736) bölgelerinde homozigot ya da heterozigot mutasyon araştırıldı. Kontrol grubundan bir hastanın NAA25 gen mutasyonu teknik sebeplerden dolayı çalışılamadı.

CDKN2B-AS1 gen (Rs2383206) mutasyonu hastaların %39,7'sinde (n=23) homozigot mutant, % 48,3'ünde (n=28) heterozigot mutant tespit edildi. Hastaların % 12'sinde ise mutasyon tespit edilmedi.

HDAC9 gen (Rs11984041) mutasyonu hastaların %77,6'sında (n=45) tespit edilmedi. Hastaların % 17,2'sinde (n=10) heterozigot, %5,2'sinde (n=3) homozigot mutasyon tespit edildi.

NINJ2 gen (Rs12425791) mutasyonu hastaların % 6,9'unda (n=4) homozigot, %44,8'inde heterozigot olarak tespit edilirken, hastaların % 48,3'ünde (n=28) mutasyon tespit edilmedi.

NAA25 gen (Rs17696736) mutasyonu hastaların % 48,3'ünde (n=28) heterozigot, %5,2'sinde (n=3) homozigot olarak saptandı. Hastaların % 46,6'sında (n=27) ise mutasyon tespit edilmedi.



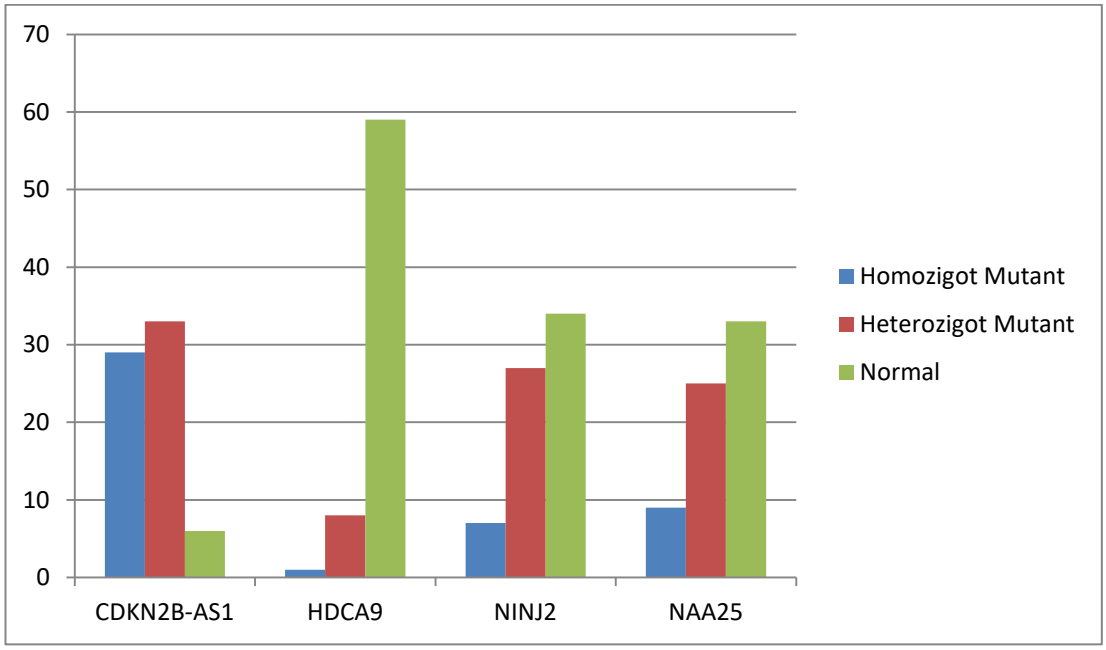
Şekil 8. Hasta grubunun CDKN2B-AS1, HDCA9, NINJ2, NAA25 gen bölgelerinin mutasyon sonuçları

CDKN2B-AS1 gen (Rs2383206) mutasyonu kontrol grubunun %42,6'sında (n=29) homozigot mutant, %48,5'inde (n=33) heterozigot mutant tespit edildi. Kontrol grubunun %8,8'inde (n=6) ise mutasyon tespit edilmedi.

HDAC9 gen (Rs11984041) mutasyonu kontrol grubunun %86,8'inde (n=59) tespit edilmedi. Kontrol grubunun % 11,8'inde (n=8) heterozigot, %3,2'sinde (n=1) homozigot mutasyon tespit edildi.

NINJ2 gen (Rs12425791) mutasyonu kontrol grubunun % 10,3'ünde (n=7) homozigot, %39,7'sinde (n=27) heterozigot olarak tespit edilirken, kontrol grubunun % 50'sinde (n=34) mutasyon tespit edilmedi.

NAA25 gen (Rs17696736) mutasyonu kontrol grubunda teknik sebeplerden dolayı bir hastada çalışılamadı. Oranlar 67 çocuk üzerinden değerlendirildi. Kontrol grubunun % 37,3'ünde (n=25) heterozigot, %13,4'ünde (n=9) homozigot olarak saptandı. Kontrol grubunun % 49,3'ünde (n=33) ise mutasyon tespit edilmedi. Tablo 14'de bu gen bölgelerinin hastalara göre dağılımı özetlenmiştir.



Şekil 9. Kontrol grubunun CDKN2B-AS1, HDCA9, NINJ2, NAA25 gen bölgelerinin mutasyon sonuçları

Tablo 14. Çalışılan gen bölgelerinin hasta ve kontrol grubu sonuç dağılımları

Gen Bölgeleri	**CDKN2B-AS1**		**HDAC9**		**NINJ2**		**NAA25**	
Mutasyon tipi	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol
Homozigot	23 %39,7	29 %42,6	3 %5,2	1 %3,2	4 %6,9	7 %10,3	3 %5,2	9 %13,4
Heterozigot	28 %48,3	33 %48,5	10 %17,2	8 %11,8	26 %44,8	29 %39,7	28 %48,3	25 %37,3
Normal	7 %12,1	6 %8,8	45 %77,6	59 %86,8	28 %48,3	34 %50	27 %46,6	33 %49,3

CDKN2B-AS1 gen (Rs2383206) mutasyonu hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. (p= 0,824) Sonuçlar Tablo 15'de özetlenmiştir.

Tablo 15. CDKN2B-AS1 gen bölgesinin hasta ve kontrol grubu sonuç dağılımları

	Normal	**Heterozigot Mutant**	**Homozigot Mutant**	**P değeri**
Hasta (sayı) (yüzde)	7 % 12,1	28 % 48,3	23 % 39,7	0,824
Kontrol (sayı) (yüzde)	6 % 8,8	33 % 48,5	29 % 42,6	

HDAC9 gen (Rs11984041) mutasyonu hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. (p=0,312) Sonuçlar Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16. HDAC9 gen bölgesinin hasta ve kontrol grubu sonuç dağılımları

	Normal	**Heterozigot Mutant**	**Homozigot Mutant**	**P değeri**
Hasta (sayı) (yüzde)	45 % 77,6	10 % 17,2	3 % 5,2	0,312
Kontrol (sayı) (yüzde)	59 % 86,8	8 % 11,8	1 % 3,2	

NINJ2 gen (Rs12425791) mutasyonu hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. (p=0,731) Sonuçlar Tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 17. NINJ2 gen bölgesinin hasta ve kontrol grubu sonuç dağılımları

	Normal	**Heterozigot Mutant**	**Homozigot Mutant**	**P değeri**
Hasta (sayı) (yüzde)	28 % 48,3	26 % 44,8	4 % 6,9	0,731
Kontrol (sayı) (yüzde)	34 % 50	27 % 39,7	7 % 10,3	

NAA25 gen (Rs17696736) mutasyonu hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. (p=0,188) Sonuçlar Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18. NAA25 gen bölgesinin hasta ve kontrol grubu sonuç dağılımları

	Normal	**Heterozigot Mutant**	**Homozigot Mutant**	**P değeri**
Hasta (sayı) (yüzde)	27 % 46,6	28 % 48,3	3 % 5,2	0,208
Kontrol (sayı) (yüzde)	33 % 49,3	25 % 37,3	9 % 13,4	

Hastaların iskemik inme sonrası son takiplerindeki durumları da kaydedildi. Hastaların bir kısmı tamamen normalken, bazılarında epilepsi sebat etti ve hastalar antiepileptik tedavi kullanmaya devam ediyor. Bazı hastalarda nöbetlere ek olarak mental retardasyon ya da nörolojik defisit mevcut. Takipte 2 hasta da kaybedildi. Hastalarımızın 17'si tamamen normal nörolojik muayene ile hayatına devam etmektedir. Hastaların 34'ünde epilepsi gelişti, kimisi tek antiepileptik ile kontrol altındayken kimisi üçlü antiepileptik ilaçla nöbetleri kontrol altına alınamamıştır. 5 hastada mental retardasyon, 16 hastada da nörolojik defisit bulgusu mevcut.

Tablo 19. Hastaların prognoza göre dağılımları

Prognoz	**Hasta Sayısı**	**Yüzde**
Normal	17	% 29,3
Epilepsi	34	% 58,6
Mental Retardasyon	5	% 8,6
Nörolojik Defisit	16	% 27,5
Ölüm	2	% 3,4

Prognoz ile çalışılan gen bölgeleri arasında ilişki araştırıldı. CDKN2B-AS1 mutasyonu olan 38 hastada epilepsi, mental retardasyon ya da hemiparezi bulgularından en az bir tanesi mevcutken, mutasyonun görüldüğü 13 hasta sağlıklı şekilde hayatına devam etmektedir. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında heterozigot ya da homozigot CDKN2B-AS1 gen mutasyonu kötü prognoz açısından anlamlı olarak tespit edildi (p=0,47).

Tablo 20. CDKN2B-AS1 gen mutasyonu ile prognoz arasındaki ilişki

Prognoz	**CDKN2B-AS1**			**P değeri**
	Normal	**Heterozigot mutant**	**Homozigot mutant**	
Anormal	3 %42,9	18 %64,3	20 %87	0,047
Normal	4 %57,1	10 %35,7	3 %13	

HDCA9 mutasyonu ile prognositik faktörler karşılaştırılmış olup ölen hastaların birinde HDCA9 heterozigot, diğerinde HDCA9 homozigot mutasyonu saptandı. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında bu iki faktör arasında anlamlı ilişki saptandı. Böylece HDCA9 mutasyonuna sahip olan hastalar kötü prognoz açısından riskli olarak tespit edildi (p=0,004)

Tablo 21. HDCA9 mutasyonu ile ölüm arasındaki ilişki

Prognoz	HDCA9			P değeri
	Normal	Heterozigot mutant	Homozigot mutant	
Hayat	45 %100	9 %90	2 %66,7	0,004
Ölüm	0 %0	1 %10	1 %33,3	

Diğer mutasyonlar ile prognoz araştırılmış olup herhangi birinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

5. TARTIŞMA

İnme serebral arter veya venlerin ani oklüzyonu ya da rüptürü sonrasında fokal serebral hasar veya nörolojik defisit oluşumudur. Erişkinlere kıyasla pediatrik yaş grubunda sıklığı azdır. Çocukluk yaş grubunda insidansı 100.000'de 8 olarak bildirilmiştir (112). Çocukluk yaş grubunda etiyolojiden sorumlu tutulan birçok risk faktörü olmasına karşın olguların bir kısmında herhangi bir risk faktörü bulunamaz. Bu oran literatürdeki farklı çalışmalarda % 20 ile 30 arasında rapor edilmiştir (39,113,114). Yine hastanemizde yapılan farklı bir çalışmada Per ve ark. (39) bu oranı % 21 olarak bulmuş ve bu hastalara idiyopatik AIS tanısı koymuşlardır. Bizim hastalarımızda bu oran % 8,6 olarak hesaplandı. Diğer bütün hastalarda en az bir risk faktörü saptandı. Risk faktörü saptanamayan 5 hastada çocukluk çağı grubunda ilk defa çalışılan genetik mutasyonlardan bir tane ya da kombine pozitiflik saptandı.

Kalp hastalıkları pediatrik yaş grubundaki hastalarda en sık rastlanan risk faktörü olarak yapılan büyük ölçekli çalışmalarda gösterilmiştir (114). Bizim çalışmamızda literatürdeki sonuçlara benzer şekilde kardiyak hastalık en yaygın risk faktörü olarak bulunmuştur. Yalnız farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda yaygın risk faktörü olarak farklı etyolojiler saptanan çalışmalarda literatürde yer almaktadır. Patra ve ark. (112) Hindistan'da 34 hasta ile yaptığı çalışmada en yaygın risk faktörü intrakraniyal enfeksiyon saptanırken, Masri ve ark. (115) Japonya'da yaptığı çalışmada en yaygın risk faktörü nörometabolik hastalık olarak rapor edilmiştir. Bu da temizlik, akraba evliliği gibi farklı faktörlerin risk faktörlerini nasıl etkilediğini bize göstermektedir.

Malignitelerde inme için bir risk faktörü özelliği taşımaktadırlar. Özellikle intrakraniyal bir kitlesi olan hastalarda sıklıkla görülmektedir. Lösemi ve lenfoma gibi hastalıklarda ise hiperkoagülabilite ve artan viskozite inme nedeni olarak suçlanmaktadır. Ayrıca tedavide kullanılan L-Aparaginaz ve prednizolonda tromboza eğilimi artırıp inmeye neden olabilmektedir (116). Hastanemizde yapılan bir diğer tez çalışmasında malignitesi olan 313 hastanın %10,7'sinde serebrovasküler olay saptanmıştır ve hepsi de L-Asparajinaz tedavisine sekonder gelişmiştir. Bizim bir hastamızda da akut lenfoblastik lösemi tanısı mevcuttu. Tanı aldığı ilk zamanda çok yüksek beyaz küre sayısına sahipti ve baş ağrısı şikayeti sonrası çekilen MRG'de iskemik infarkt saptandı (117).

İnme tanısı alan hastaların ilk başvuru anındaki semptomları değerlendirildiğinde literatürde fokal nörolojik defisit ilk sırayı alırken onu nöbet takip etmektedir. Ziesmann ve ark. (118) yaptığı çalışmada ilk başvuru anındaki semptom olarak fokal nörolojik defisit % 71, nöbet ise % 29 olarak raporlanmış, bir başka çalışmada Per ve ark. (39) fokal nörolojik defisiti % 87 hastada tespit etmişken % 58 hastada ise nöbeti ilk bulgu olarak raporlamışlardır. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak ilk başvurudaki yaygın bulgu nöbet olarak kaydedildi. İkinci sıklıkta ise fokal nörolojik defisit gözlendi. Fokal nörolojik defisit içerisinde de literatüre paralel olarak en yaygın bulgu hemiparezi olarak kaydedildi.

Literatürde minör travma sonrası gelişen infarkt vakalarında yapılan görüntüleme sonrası genel olarak bazal ganglionlarda infarkt ile uyumlu görünüm tespit edilmiştir. Garla ve ark. (119) yayınladığı vakada 19 aylık hastada, Yang ve ark. (120) yayınladığı 13 aylık hastada, Zwank ve ark. (121) yayınladığı 19 yaşındaki hastada minör travma sonrası bazal ganglionlarda infarkt geliştiği rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda da travma sonrası infarkt gelişen 8 hastanın 4'ünde bazal ganglionlarda infarkt tespit edildi.

İskemik inmede genel kabul görmüş genetik faktörler hasta grubunda çalışıldı. Genel literatürde iskemik infarktlı hastaların % 53-66 oranında protrombotik bir risk faktörüne sahip olduğu bildirilmiştir (122,123). Bizim çalışmamızda ise bu oran literatürdekine oranla daha yüksek % 88 olarak bulundu. MTHFR varyantları literatürde en sık görülen genetik faktörken (124) bizim çalışmamızda da bu yönde

sonuç elde edilmiştir. Fakat önceki çalışmalara nazaran toplama göre oran daha yüksek bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalarda ortalama % 38 ile % 54 arasında bulunmuşken (122,123), bizim çalışmamızda bu oran % 82,7 olarak tespit edilmiştir. Faktör V Leiden mutasyonu görülme sıklığı literatürde % 2-14 olarak rapor edilmiştir (125). Bizim çalışmamızda Faktör V Leiden mutasyonu % 6,9 olarak literatürdeki ile paralel bulundu. Protrombin gen mutasyonu pediatrik inmeli hastalarda literatürde % 3-9 olarak raporlanmıştır (126). Bizim hastamızda bu oran literatüre kıyasla % 1,7 oranla düşük olarak bulundu.

PAI-1 mutasyonu ile ilgili literatürde birbirine karşıt çalışmalar mevcuttur. Kimi çalışmalarda yüksek PAI-1 seviyesi arteryal iskemik inme için risk faktörü oluştururken kimi kontrollü çalışmalarda ise kontrol grubu ile hasta grubu arasında bir fark saptanmamıştır. Yunanistan'da 2006 yılında Komitopoulou ve ark. (127) çocuk hastalarda yaptığı ve Tayland'da 2014 yılında Natesirinilkul ve ark. (102) çocuk hastalarda yaptığı çalışmalarda PAI-1 seviyeleri kontrol grubu ve hastalarda benzer çıkmış olup, PAI-1 seviyesi arteryal iskemik inme açısından risk faktörü olarak kabul görmemiştir. Hoekstra ve ark. (128) erişkinlerde yaptığı ve Sabino ve ark. (129) erişkinlerde yaptığı çalışmada ayrıca Bentley ve ark. (130) yayınladığı meta-analizlerde PAI-1 seviyesinin arteryel iskemik inme ile ilişkili olduğu bulunmuş ve yüksekliğinin bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bizim hasta grubumuzda da iki hastada PAI-1 homozigot mutasyonu saptanmış olup hastalardan birinde ayrıca MTHFR C677T homozigot mutasyonu varken diğer hastada ek olarak protein S düşüklüğü mevcut olarak saptandı.

Çalışmamızın amacı olan gen bölgelerinin sonuçlarını değerlendirecek olursak CDKN2B-AS1 gen (Rs2383206) mutasyonu hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Zee ve arkadaşlarının (131) yaptığı 254 iskemik inmeli erişkin hasta ve 254 kontrol grubunda CDKN2B-AS1 geni çalışılmış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada genin başka bir varyantı myokard infarktüsü için çalışılmış ancak o da anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmalara zıt olarak 10000 üzerinde hipertansiyonu olan hastalarla yapılan bir çalışmada bu gen bölgesinin inme riskinin olduğu açıkça vurgulanmıştır. Ayrıca yine bu çalışmada bu gen bölgesinin aterosklerozu uyararak hem koroner hem de

serebrovasküler hastalıklara yol açabildiği vurgulanmıştır (132). Literatürde yayınlanan 7 çalışmanın yapılan meta-analizinde CDKN2B-AS1 gen bölgesinin bulunduğu 9p21 loküsündeki farklı polimorfizmlerin iskemik inme ile ilişkili olduğu bulunmuştur (133).

Hacke ve arkadaşlarının (134) yaptığı çalışmada iskemik inmeli hastalarda uzun genom sekanslama sonrası HDCA9 çalışma popülasyonunda % 9 hastada heterozigot, % 1 hastada ise homozigot mutant saptanmış. Heterozigot saptanan hastalarda iskemik inme riskinin 1,4 kat arttığı, homozigot mutasyonlarda ise iki kat riski artırdığı bunmuştur. Bizim çalışmamızda HDAC9 gen (Rs11984041) mutasyonu hasta grubunun % 17,2'sinde heterozigot, %5,2'sinde homozigot mutasyon saptandı. Yalnız hasta ve kontrol grubunda anlamlı bir fark tespit edilmedi. 12 çalışmanın değerlendirildiği 2016'da derlenmiş olan meta-analizde ise diğer çalışmalara zıt yönde HDCA9 geni iskemik inme ile ilişkili bulunmuştur (135).

NINJ2 gen (Rs12425791) mutasyonu bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Li ve arkadaşlarının (136) erişkinlerde yapılan çalışmaları değerlendirdiği meta-analizde bizimde baktığımız NINJ2 geni rs12425791 polimorfizmi 7595 hasta ve 6783 kontrolde çalışılmış, sonuçlar değerlendirildiğinde Doğu Asya'da bu gen bölgesinin risk faktörü teşkil ettiği ancak Çin toplumunda risk faktörü teşkil etmediği bulunmuştur. Avrupa'da yapılan diğer bir meta-analizde ise bu gen bölgesinin iskemik inme ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (137). Yine 12 çalışmanın değerlendirildiği 2016'da derlenmiş olan meta-analizde NINJ2 iskemik inme açısından anlamlı bulunmamıştır (135).

Jiang ve arkadaşlarının (111) Çin toplumunda yaptığı çalışmada 3532 koroner arter hastalığı olan ve 3544 kontrol grubundan yapılan çalışmada NAA25 geni koroner arter hastalığı açısından risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da NAA25 gen (Rs17696736) mutasyonu hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

İskemik inme prognozu yapılan çalışmalarda genellikle benzer oranlarla görülmekle birlikte farklı oranlar da görülebilmektedir. Bunun başlıca sebebi olarak takip süresinin farklılığı öne sürülmektedir. Ganesan ve arkadaşlarının (138) yaptığı

çalışmada iskemik inme sonrası mortalite oranı %10-21 olarak kaydedilmiştir. Per ve arkadaşlarının (39) hastanemizde yaptığı 130 hastanın dahil edildiği çalışmada mortalite oranı % 14 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda toplam 2 hasta kaybedilmiştir. Çalışmamızın mortalite oranı % 3,4 ile literatüre kıyasla daha düşük bulunmuştur. İskemik inme sonrası çocuklarda uzun süreli epilepsi gelişebildiği bilinmektedir. Yine Per ve arkadaşlarının (39) yaptığı çalışmada % 40 oranında hastalarda epilepsi gelişmiştir. Bizim çalışmamızda bu oran % 58,6 olarak kaydedildi. Yapılan farklı çalışmalarda tam düzelme % 29 ile % 45 arasında değişmektedir (139,140). Bizim çalışmamızda hastaların 17'sinde (%29,3) kontrol nörolojik muayene tamamen normaldi ve hastalar anti-epileptik ilaç kullanmıyordu.

Hastalarımızda ve kontrol grubunda çalışılan bu gen bölgelerinde iskemik inme için risk faktörü olarak tespit edilememesine karşın CDKN2B-AS1 ve HDCA9 genleri prognoz açısından anlamlı bulundu. CDKN2B-AS1 gen mutasyonuna sahip olan hastalarda prognozun daha kötü olduğu tespit edildi. Çalışmamızda kaybedilen iki hasta HDCA9 gen mutasyonuna sahipti ve istatistiksel olarak kötü prognoz açısından anlamlı olarak bulundu. Bu sonuçlarla ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Bizim çalışmamız bu açıdan literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır.

Bizim çalışmamız sonuçlarına göre ilgili gen bölgelerindeki mutasyonlar iskemik inmeli çocuklar ve sağlıklı çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bu bizim çalışmamızın hasta ve kontrol sayısının azlığından kaynaklanabileceği gibi, erişkin ve çocuk arasındaki risk faktörlerinin farklılığından da kaynaklanabilir. Bu bağlamda daha fazla hasta içeren çok merkezli çalışmalar bu gen bölgelerinin çocuklarda iskemik inme için risk faktörü olup olmadığı konusunda daha çok fikir verebilir. Ancak mutasyonlardan ikisinin prognoz açsından anlamlı olduğu görülmüştür. Literatürde bu açıdan değerlendirme yapılmamıştır. Bu yönde daha kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Arteryel iskemik inme tanısı ile takip edilen 58 hasta ile yapılan "İNFARKTLI HASTALARDA GENETİK MUTASYONLARIN ARAŞTIRILMASI" başlıklı çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. İskemik inme tanısı ile izlenen hastaların CDKN2B-AS1 gen mutasyon sonuçları benzer yaş ve cinsiyetteki çocuklar ile uyumlu bulunmuştur.
2. İskemik inme tanısı ile izlenen hastaların HDAC9 gen mutasyon sonuçları benzer yaş ve cinsiyetteki çocuklar ile uyumlu bulunmuştur.
3. İskemik inme tanısı ile izlenen hastaların NINJ2 gen mutasyon sonuçları benzer yaş ve cinsiyetteki çocuklar ile uyumlu bulunmuştur.
4. İskemik inme tanısı ile izlenen hastaların NAA25 gen mutasyon sonuçları benzer yaş ve cinsiyetteki çocuklar ile uyumlu bulunmuştur.
5. İskemik inme tanısı ile izlenen hastalarda CDKN2B-AS1 mutasyonu kötü prognoz kriteridir.
6. İskemik inme tanısı ile izlenen hastalarda HDCA9 mutasyonu kötü prognoz kriteridir.

KAYNAKLAR

1. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE,Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: Results of a who collaborative study. Bull World Health Organ 1980; 58: 113-130.
2. Lynch JK. Cerebrovascular disorders in children. Curr Neurol Neurosci Rep 2004; 4: 129-138.
3. Butler IJ. Cerebrovascular disorders of childhood. J Child Neurol 1993; 8: 197-200.
4. Brankovic-Sreckovic V, Milic-Rasic V, Jovic N, Milic N,Todorovic S. The recurrence risk of ischemic stroke in childhood. Med Princ Pract 2004; 13: 153-158.
5. Huang HD, Yang CM, Shu HF et al. Genetic predisposition of stroke: Understanding the evolving landscape through meta-analysis. Int J Clin Exp Med 2015; 8: 1315-1323.
6. Cheng YC, Cole JW, Kittner SJ,Mitchell BD. Genetics of ischemic stroke in young adults. Circ Cardiovasc Genet 2014; 7: 383-392.
7. Özcan O,Atay AA. Hemostaz fizyolojisi in S. Sema Anak(ed) Pediatrik hematoloji İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul 2011 413-427.
8. Hemostasis and blood coagulation in John E. Hall(ed) Guyton and hall textbook of medical physiology (13. Ed) Elsevier, Philadelphia 2016 483-494.
9. Ercan TE,Uysal S. Çocukluk çağında inme derleme. Türk Pediatri Arşivi 2007; 42.
10. Akar N, Arsan S, Deda G, Fitöz S, Soneltur B,Uysal Z. Pediatrik İnme. (1 edn), Vol. 1 Baran Ofset, 2005.
11. Hartel C, Schilling S, Sperner J,Thyen U. The clinical outcomes of neonatal and childhood stroke: Review of the literature and implications for future research. Eur J Neurol 2004; 11: 431-438.
12. Deda G,Teber S. Çocukluk çağı inmeleri. Dicle Tıp Dergisi 2010; 37.
13. Swaiman KF ASE. Pediatric neurology, principles and practice, 3rd ed. St. Louis mosby. 1999.

14. Rudolph CD, Hostetter MK, Lister G, Rudolph AM,Siegel NJ. Rudolphïs pediatrics. McGraw-Hill, 2002.
15. Jordan LC. Stroke in childhood. Neurologist 2006; 12: 94-102.
16. Gumer LB, Del Vecchio M,Aronoff S. Strokes in children: A systematic review. Pediatr Emerg Care 2014; 30: 660-664.
17. Deda G, Icagasioglu D, Caksen H,Akar N. Combined genetic defects in a child with ischemic stroke: Case report. J Child Neurol 2002; 17: 533-534.
18. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M,Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: Analysis of the canadian registry of venous thromboembolic complications. J Pediatr 1998; 133: 770-776.
19. Poisson SN, Schardt TQ, Dingman A,Bernard TJ. Etiology and treatment of arterial ischemic stroke in children and young adults. Curr Treat Options Neurol 2014; 16: 315.
20. Rosa M, De Lucia S, Rinaldi VE et al. Paediatric arterial ischemic stroke: Acute management, recent advances and remaining issues. Ital J Pediatr 2015; 41: 95.
21. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA et al. Inherited thrombophilia: Part 2. Thromb Haemost 1996; 76: 824-834.
22. Mudd SH, Skovby F, Levy HL et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. Am J Hum Genet 1985; 37: 1-31.
23. 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 U S A 1993; 90: 1004-1008.
24. Nowak-Gottl U, Strater R, Heinecke A 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: 3678-3682.
25. Hart RG,Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke. A selective review. Stroke 1990; 21: 1111-1121.

26. Kopyta I, Zimny M,Sarecka-Hujar B. The role of biochemical risk factors in the etiology of ais in children and adults. Int J Neurosci 2015; 125: 875-884.
27. Hach-Wunderle V, Scharrer I,Lottenberg R. Congenital deficiency of plasminogen and its relationship to venous thrombosis. Thromb Haemost 1988; 59: 277-280.
28. Aoki N, Tateno K,Sakata Y. Differences of frequency distributions of plasminogen phenotypes between japanese and american populations: New methods for the detection of plasminogen variants. Biochem Genet 1984; 22: 871-881.
29. Furlan AJ, Lucas FV, Craciun R,Wohl RC. Stroke in a young adult with familial plasminogen disorder. Stroke 1991; 22: 1598-1602.
30. Landi G, D'Angelo A, Boccardi E et al. Hypercoagulability in acute stroke: Prognostic significance. Neurology 1987; 37: 1667-1671.
31. Day RW, Boyer RS, Tait VF,Ruttenberg HD. Factors associated with stroke following the fontan procedure. Pediatr Cardiol 1995; 16: 270-275.
32. Sinclair AJ, Fox CK, Ichord RN et al. Stroke in children with cardiac disease: Report from the international pediatric stroke study group symposium. Pediatr Neurol 2015; 52: 5-15.
33. Schievink WI, Mokri B, Piepgras DG,Kuiper JD. Recurrent spontaneous arterial dissections: Risk in familial versus nonfamilial disease. Stroke 1996; 27: 622-624.
34. Hutto RL, Williams JP, Maertens P, Wilder WM,Williams RS. Cerebellar infarct: Late complication of the fontan procedure? Pediatr Neurol 1991; 7: 293-295.
35. Jauss M, Wessels T, Trittmacher S, Allendorfer J,Kaps M. Embolic lesion pattern in stroke patients with patent foramen ovale compared with patients lacking an embolic source. Stroke 2006; 37: 2159-2161.
36. Hills NK, Johnston SC, Sidney S, Zielinski BA,Fullerton HJ. Recent trauma and acute infection as risk factors for childhood arterial ischemic stroke. Ann Neurol 2012; 72: 850-858.
37. Chang CJ, Chang WN, Huang LT et al. Cerebral infarction in perinatal and childhood bacterial meningitis. QJM 2003; 96: 755-762.

38. Moraitis E,Ganesan V. Childhood infections and trauma as risk factors for stroke. Curr Cardiol Rep 2014; 16: 527.
39. Per H, Unal E, Poyrazoglu HG et al. Childhood stroke: Results of 130 children from a reference center in central anatolia, turkey. Pediatr Neurol 2014; 50: 595-600.
40. Balachandran A, Kalyanshettar S, Patil S,Shegji V. Ischemic stroke in confederation with trivial head trauma. Case Rep Pediatr 2016; 2016: 2572958.
41. Shaffer L, Rich PM, Pohl KR,Ganesan V. Can mild head injury cause ischaemic stroke? Arch Dis Child 2003; 88: 267-269.
42. Kondoh T, Morishita A, Kamei M, Okamura Y, Tamaki M,Kohmura E. Moyamoya syndrome after prophylactic cranial irradiation for acute lymphocytic leukemia. Pediatr Neurosurg 2003; 39: 264-269.
43. Ishikawa N, Tajima G, Yofune N, Nishimura S,Kobayashi M. Moyamoya syndrome after cranial irradiation for bone marrow transplantation in a patient with acute leukemia. Neuropediatrics 2006; 37: 364-366.
44. Carvalho KS,Garg BP. Arterial strokes in children. Neurol Clin 2002; 20: 1079-1100, vii.
45. Dover G. in W.B. Saunders Company 6. Edition(ed) Nathan and oski's hematology of infancy and childhood, 2004 807-808.
46. Berkun Y, Padeh S, Barash J et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. Arthritis Rheum 2006; 55: 850-855.
47. Suh JS, Hahn WH, Cho BS, Kim SD,Hong IK. A rare case of cerebral vasculitis in henoch-schonlein purpura with emphasis on the diagnostic value of magnetic resonance angiography (mra) and single-photon emission computed tomography (spect) given normal magnetic resonance imaging (mri). Int J Dermatol 2010; 49: 803-805.
48. Luger S, Harter PN, Mittelbronn M, Wagner M,Foerch C. Brain stem infarction associated with familial mediterranean fever and central nervous system vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2013; 31: 93-95.

49. Sakamoto S, Kiura Y, Yamasaki F et al. Expression of vascular endothelial growth factor in dura mater of patients with moyamoya disease. Neurosurg Rev 2008; 31: 77-81; discussion 81.
50. Lim M, Cheshier S,Steinberg GK. New vessel formation in the central nervous system during tumor growth, vascular malformations, and moyamoya. Curr Neurovasc Res 2006; 3: 237-245.
51. Camacho A, Villarejo A, Moreno T, Simon R, Munoz A,Mateos F. Vertebral artery fibromuscular dysplasia: An unusual cause of stroke in a 3-year-old child. Dev Med Child Neurol 2003; 45: 709-711.
52. DiFazio M, Hinds SR, 2nd, Depper M, Tom B,Davis R. Intracranial fibromuscular dysplasia in a six-year-old child: A rare cause of childhood stroke. J Child Neurol 2000; 15: 559-562.
53. Nezu A, Kimura S, Ohtsuki N, Tanaka M,Tada H. Alternating hemiplegia of childhood: Report of a case having a long history. Brain Dev 1997; 19: 217-221.
54. Connelly A, Chong WK, Johnson CL, Ganesan V, Gadian DG,Kirkham FJ. Diffusion weighted magnetic resonance imaging of compromised tissue in stroke. Arch Dis Child 1997; 77: 38-41.
55. van Beynum IM, Smeitink JA, den Heijer M, te Poele Pothoff MT,Blom HJ. Hyperhomocysteinemia: A risk factor for ischemic stroke in children. Circulation 1999; 99: 2070-2072.
56. Prengler M, Sturt N, Krywawych S, Surtees R, Liesner R,Kirkham F. Homozygous thermolabile variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: A potential risk factor for hyperhomocysteinaemia, cvd, and stroke in childhood. Developmental Medicine and Child Neurology 2001; 43: 220-225.
57. Unver O, Ekinci G, Kutlubay BI et al. Evaluation of cases with cerebral thrombosis in children. Turk Pediatri Ars 2016; 51: 87-93.
58. Cardo E, Campistol J, Caritg J et al. Fatal haemorrhagic infarct in an infant with homocystinuria. Dev Med Child Neurol 1999; 41: 132-135.
59. Rolfs A, Bottcher T, Zschiesche M et al. Prevalence of fabry disease in patients with cryptogenic stroke: A prospective study. Lancet 2005; 366: 1794-1796.

60. Gabis LV, Yangala R,Lenn NJ. Time lag to diagnosis of stroke in children. Pediatrics 2002; 110: 924-928.
61. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM,Schroll M. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the who monica project. World health organization monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Stroke 1995; 26: 361-367.
62. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G,Nelson KB. Report of the national institute of neurological disorders and stroke workshop on perinatal and childhood stroke. Pediatrics 2002; 109: 116-123.
63. Wityk RJ,Beauchamp NJ, Jr. Diagnostic evaluation of stroke. Neurol Clin 2000; 18: 357-378.
64. deVeber G, Andrew M, Adams C et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. N Engl J Med 2001; 345: 417-423.
65. Mayer K, Schuller C, Wambutt R et al. Sequence and analysis of chromosome 4 of the plant arabidopsis thaliana. Nature 1999; 402: 769-777.
66. Vanderput NMJ, Steegerstheunissen RPM, Frosst P et al. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina-bifida. Lancet 1995; 346: 1070-1071.
67. Nowak-Gottl U, Gunther G, Kurnik K, Strater R,Kirkham F. Arterial ischemic stroke in neonates, infants, and children: An overview of underlying conditions, imaging methods, and treatment modalities. Semin Thromb Hemost 2003; 29: 405-414.
68. Monagle P, Chalmers E, Chan A et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008; 133: 887S-968S.
69. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M et al. Rheumatoid arthritis bone erosion volumes on ct and mri: Reliability and correlations with erosion scores on ct, mri and radiography. Ann Rheum Dis 2007; 66: 1388-1392.
70. Grigoriadis S, Gomori JM, Grigoriadis N,Cohen JE. Clinically successful late recanalization of basilar artery occlusion in childhood: What are the odds? Case report and review of the literature. J Neurol Sci 2007; 260: 256-260.

71. Young G. Current and future antithrombotic agents in children. Expert Rev Cardiovasc Ther 2004; 2: 523-534.
72. Arnold M, Steinlin M, Baumann A et al. Thrombolysis in childhood stroke: Report of 2 cases and review of the literature. Stroke 2009; 40: 801-807.
73. Belvis R. Thrombolysis for acute stroke in pediatrics. Stroke 2007; 38: 1722-1723.
74. Gupta AA, Leaker M, Andrew M et al. Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. J Pediatr 2001; 139: 682-688.
75. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E,Michelson AD. Antithrombotic therapy in children. Chest 2004; 126: 645s-687s.
76. Dix D, Andrew M, Marzinotto V et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: A prospective cohort study. J Pediatr 2000; 136: 439-445.
77. Klenner AF, Lubenow N, Raschke R,Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in children: 12 new cases and review of the literature. Thromb Haemost 2004; 91: 719-724.
78. Andrew M, Paes B, Milner R et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood 1987; 70: 165-172.
79. Wawrzynska L, Tomkowski WZ, Przedlacki J, Hajduk B,Torbicki A. Changes in bone density during long-term administration of low-molecular-weight heparins or acenocoumarol for secondary prophylaxis of venous thromboembolism. Pathophysiol Haemost Thromb 2003; 33: 64-67.
80. Massicotte P, Julian JA, Marzinotto V et al. Dose-finding and pharmacokinetic profiles of prophylactic doses of a low molecular weight heparin (reviparin-sodium) in pediatric patients. Thromb Res 2003; 109: 93-99.
81. Roach ES, Golomb MR, Adams R et al. Management of stroke in infants and children: A scientific statement from a special writing group of the american heart association stroke council and the council on cardiovascular disease in the young. Stroke 2008; 39: 2644-2691.

82. Streif W, Andrew M, Marzinotto V et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: A prospective cohort study of 319 patients. Blood 1999; 94: 3007-3014.
83. McGrath ER, Eikelboom JW, Kapral MK,O'Donnell MJ. Novel oral anticoagulants: A focused review for stroke physicians. Int J Stroke 2014; 9: 71-78.
84. deVeber G,Chan A. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for ischemic stroke in children: An unanswered question. Stroke 2002; 33: 1947-1948; author reply 1947-1948.
85. O'Brien M, Parness IA, Neufeld EJ, Baker AL, Sundel RP,Newburger JW. Ticlopidine plus aspirin for coronary thrombosis in kawasaki disease. Pediatrics 2000; 105: E64.
86. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: A retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. J Pediatr 2006; 149: 710-712.
87. Strouse JJ, Lanzkron S, Beach MC et al. Hydroxyurea for sickle cell disease: A systematic review for efficacy and toxicity in children. Pediatrics 2008; 122: 1332-1342.
88. Boers GH, Smals AG, Trijbels FJ et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. N Engl J Med 1985; 313: 709-715.
89. Moller AT,Jensen TS. Neurological manifestations in fabry's disease. Nat Clin Pract Neurol 2007; 3: 95-106.
90. Veeravagu A, Guzman R, Patil CG, Hou LC, Lee M,Steinberg GK. Moyamoya disease in pediatric patients: Outcomes of neurosurgical interventions. Neurosurg Focus 2008; 24: E16.
91. Nowak-Gottl U, Kosch A,Schlegel N. Thromboembolism in newborns, infants and children. Thromb Haemost 2001; 86: 464-474.
92. deVeber G. Arterial ischemic strokes in infants and children: An overview of current approaches. Semin Thromb Hemost 2003; 29: 567-573.

93. Ganesan V,Kirkham FJ. Stroke and cerebrovascular disease in childhood. MacKeith Press, 2011.
94. Kopyta I, Sarecka-Hujar B, Sordyl J,Sordyl R. The role of genetic risk factors in arterial ischemic stroke in pediatric and adult patients: A critical review. Mol Biol Rep 2014; 41: 4241-4251.
95. von Ahsen N,Oellerich M. The intronic prothrombin 19911 a > g polymorphism influences splicing efficiency and modulates effects of the 20210g > a polymorphism on mrna amount and expression in a stable reporter gene assay system. Blood 2004; 103: 586-593.
96. Frosst P, Blom HJ, Milos R et al. A candidate genetic risk factor for vascular-disease - a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nature Genetics 1995; 10: 111-113.
97. Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in us physicians. Circulation 1996; 94: 2410-2416.
98. van der Put NMJ, Gabreels F, Stevens EMB et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: An additional risk factor for neural-tube defects? American Journal of Human Genetics 1998; 62: 1044-1051.
99. Dragoni F, Chiarotti F, Rosano G et al. Thrombophilic screening in young patients (< 40 years) with idiopathic ischemic stroke: A controlled study. Thromb Res 2011; 127: 85-90.
100. Kenet G, Lutkhoff LK, Albisetti M et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Circulation 2010; 121: 1838-1847.
101. Unal E, Mutlu FT,Karakukcu M. The importance of mthfr polymorphisms in pediatric cerebral stroke. Childs Nerv Syst 2012; 28: 13.
102. Natesirinilkul R, Sasanakul W, Chuansumrit A et al. Global fibrinolytic activity, pai-1 level, and 4g/5g polymorphism in thai children with arterial ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014; 23: 2566-2572.

103. Lindgren A. Stroke genetics: A review and update. J Stroke 2014; 16: 114-123.
104. Samani NJ,Schunkert H. Chromosome 9p21 and cardiovascular disease: The story unfolds. Circ Cardiovasc Genet 2008; 1: 81-84.
105. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. Science 2007; 316: 1488-1491.
106. Do R, Xie C, Zhang X et al. The effect of chromosome 9p21 variants on cardiovascular disease may be modified by dietary intake: Evidence from a case/control and a prospective study. PLoS Med 2011; 8: e1001106.
107. Markus HS, Makela KM, Bevan S et al. Evidence hdac9 genetic variant associated with ischemic stroke increases risk via promoting carotid atherosclerosis. Stroke 2013; 44: 1220-1225.
108. Markus HS. Wellcometrust genome-wide association study of ischemic stroke. Stroke 2013; 44: S20-22.
109. Kim DE, Noh SM, Jeong SW,Cha MH. Ninj2 snp may affect the onset age of first-ever ischemic stroke without increasing silent cerebrovascular lesions. BMC Res Notes 2012; 5: 155.
110. Araki T,Milbrandt J. Ninjurin2, a novel homophilic adhesion molecule, is expressed in mature sensory and enteric neurons and promotes neurite outgrowth. J Neurosci 2000; 20: 187-195.
111. Jiang F, Yan H, Wu C et al. A novel block at chromosome 12q24.1 is associated with coronary artery disease in han chinese populations. Pharmacogenet Genomics 2016; 26: 497-504.
112. Patra C, Sarkar S, Guha D,Dasgupta MK. Clinico-etiological profile of childhood stroke in a tertiary care hospital in eastern india. J Neurosci Rural Pract 2015; 6: 515-519.
113. Pergami P, Thayapararajah SW,Seemaladinne N. West virginia university pediatric stroke registry: Clinical description and risk factors identification in patients from a rural area. Clin Pediatr (Phila) 2015; 54: 40-46.

114. Mackay MT, Wiznitzer M, Benedict SL et al. Arterial ischemic stroke risk factors: The international pediatric stroke study. Ann Neurol 2011; 69: 130-140.
115. Masri A,Al-Ammouri I. Clinical presentation, etiology, and outcome of stroke in children: A hospital-based study. Brain Dev 2016; 38: 204-208.
116. Tsze DS,Valente JH. Pediatric stroke: A review. Emerg Med Int 2011; 2011: 734506.
117. Kara L. Çocukluk çağı kanserlerinde görülen nörolojik komplikasyonlar Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 2016: 125.
118. Ziesmann MT, Nash M, Booth FA,Rafay MF. Cardioembolic stroke in children: A clinical presentation and outcome study. Pediatr Neurol 2014; 51: 494-502.
119. Garla V, Pino E, Coulon R,Wolfer R. Acute ischemic stroke in a 19 month old following minor head trauma: Case report and review of the literature. W V Med J 2014; 110: 20-21.
120. Yang ST, Lee WT, Hung KL,Chang CL. Infantile basal ganglia stroke after mild head trauma. Neurology 2015; 84: 2381-2382.
121. Zwank MD, Dummer BW, Danielson LT,Haake BC. Lacunar stroke in a teenager after minor head trauma: Case report and literature review. J Child Neurol 2014; 29: NP65-68.
122. Muwakkit SA, Majdalani M, Hourani R et al. Inherited thrombophilia in childhood arterial stroke: Data from lebanon. Pediatr Neurol 2011; 45: 155-158.
123. Shatla HM, Tomoum HY, Elsayed SM et al. Inherited thrombophilia in pediatric ischemic stroke: An egyptian study. Pediatr Neurol 2012; 47: 114-118.
124. Morita DC, Donaldson A, Butterfield RJ, Benedict SL,Bale JF, Jr. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and childhood stroke. Pediatr Neurol 2009; 41: 247-249.

125. Incecik F, Ozlem Herguner M,Altunbasak S. Risk factors and treatment outcomes for children with arterial ischemic stroke. J Clin Neurosci 2010; 17: 1000-1002.
126. Barreirinho S, Ferro A, Santos M et al. Inherited and acquired risk factors and their combined effects in pediatric stroke. Pediatr Neurol 2003; 28: 134-138.
127. Komitopoulou A, Platokouki H, Kapsimali Z, Pergantou H, Adamtziki E,Aronis S. Mutations and polymorphisms in genes affecting hemostasis proteins and homocysteine metabolism in children with arterial ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 2006; 22: 13-20.
128. Hoekstra T, Geleijnse JM, Kluft C, Giltay EJ, Kok FJ,Schouten EG. 4g/4g genotype of pai-1 gene is associated with reduced risk of stroke in elderly. Stroke 2003; 34: 2822-2828.
129. de Paula Sabino A, Ribeiro DD, Domingueti CP et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4g/5g promoter polymorphism and pai-1 plasma levels in young patients with ischemic stroke. Mol Biol Rep 2011; 38: 5355-5360.
130. Bentley P, Peck G, Smeeth L, Whittaker J,Sharma P. Causal relationship of susceptibility genes to ischemic stroke: Comparison to ischemic heart disease and biochemical determinants. PLoS One 2010; 5: e9136.
131. Zee RY,Ridker PM. Two common gene variants on chromosome 9 and risk of atherothrombosis. Stroke 2007; 38: e111.
132. Wahlstrand B, Orho-Melander M, Delling L et al. The myocardial infarction associated cdkn2a/cdkn2b locus on chromosome 9p21 is associated with stroke independently of coronary events in patients with hypertension. J Hypertens 2009; 27: 769-773.
133. Anderson CD, Biffi A, Rost NS, Cortellini L, Furie KL,Rosand J. Chromosome 9p21 in ischemic stroke: Population structure and meta-analysis. Stroke 2010; 41: 1123-1131.
134. Hacke W,Grond-Ginsbach C. Commentary on a gwas: Hdac9 and the risk for ischaemic stroke. BMC Med 2012; 10: 70.
135. Malik R, Traylor M, Pulit SL et al. Low-frequency and common genetic variation in ischemic stroke: The metastroke collaboration. Neurology 2016; 86: 1217-1226.

136. Li BH, Zhang LL, Yin YW et al. Association between 12p13 snps rs11833579/rs12425791 near ninj2 gene and ischemic stroke in east asian population: Evidence from a meta-analysis. J Neurol Sci 2012; 316: 116-121.
137. International Stroke Genetics C,Wellcome Trust Case-Control C. Failure to validate association between 12p13 variants and ischemic stroke. N Engl J Med 2010; 362: 1547-1550.
138. Ganesan V, Hogan A, Shack N, Gordon A, Isaacs E,Kirkham FJ. Outcome after ischaemic stroke in childhood. Dev Med Child Neurol 2000; 42: 455-461.
139. Nasiri J, Ariyana A, Yaghini O, Ghazavi MR, Keikhah M,Salari M. Neurological outcome after arterial ischemic stroke in children. Adv Biomed Res 2016; 5: 107.
140. Emam AT, Ali AM,Babikr MA. Childhood stroke in eastern province, ksa: Pattern, risk factors, diagnosis and outcome. Acta Paediatr 2009; 98: 1613-1619.

EKLER

Ek 1. Hasta grubunun genel özellikleri

SIRA NO	ADI SOYADI	DOSYA NO	CİNSİYET	YAŞ	ETYOLOJİ	BAŞVURU SEMPTOM	PROGNOZ	İSKEMİK ARTER BÖLGESİ
1	AOS	2041316	Erkek	11	İdiyopatik	Kore	Normal	Sol MCA
2	AED	7237764122	Erkek	6	İdiyopatik	Nöbet	Epilepsi	Sağ MCA Sağ PCA
3	AK	0280743298	Kız	7	İdiyopatik	Nöbet	Epilepsi	Sağ MCA
4	AM	2178191	Kız	2	Pro C, S Düşüklüğü	Görme Bozukluğu	Epilepsi Psmg	Bil. ACA
5	BD	2156009	Erkek	3	Kardiyak	Nöbet	Epilepsi	Sağ ACA
6	BA	2315666	Kız	3	İdiyopatik	Nöbet	Epilepsi N.Defisit	Bil. MCA Bil. PCA
7	BAÖ	3967798224	Erkek	2	Pro C, S Düşüklüğü	Hemiparezi	N.Defisit	Sol MCA
8	BB	2047606	Kız	17	İdiyopatik	Nöbet	Epilepsi Mmr	Sağ MCA
9	CAY	8184066612	Erkek	1	Kardiyak	Nöbet	Epilepsi N.Defisit	Sağ MCA
10	EK	2157827	Kız	14	Travma	Travma	Epilepsi	Sol ACA
11	EY	2434560	Kız	2	İdiyopatik	Travma	Epilepsi N.Defisit	Sağ MCA
12	EU	2293441	Erkek	2	Kardiyak	Nöbet	N.Defisit	Sağ MCA Sağ PCA
13	EAY	2167256	Erkek	8	İdiyopatik	Hemiparezi	Epilepsi	Sol MCA
14	EHD	2047583	Erkek	10	İdiyopatik	Nöbet	Ölüm	Sol ACA
15	EA	1758968	Erkek	6	Malignite	Baş Ağrısı	Normal	Bil. PCA
16	EK	2324271	Erkek	2	Kardiyak	Görme Bozukluğu	Normal	Bil. PCA
17	EY	4744564894	Kız	1	İdiyopatik	Nöbet	Epilepsi N.Defisit	Bil. MCA
18	EEK	2134262	Erkek	3	Metabolik	Nöbet	Epilepsi	Bil. PCA
19	GNÇ	2300494	Kız	7	İdiyopatik	Nöbet	Epilepsi	Sağ MCA
20	GÇ	2318229	Kız	6	Pro C, S Düşüklüğü	Fasiyal Paralizi	Normal	Sol ICA
21	HI	1970196	Erkek	5	İdiyopatik	Nöbet	Epilepsi	Sağ MCA
22	HT	3161234500	Erkek	1	İdiyopatik	Travma	N.Defisit	Sağ MCA
23	HND	1902914	Kız	5	Vaskülopati	Fasiyal Paralizi	Normal	Sağ ACA
24	HNK	8245866190	Kız	7	İdiyopatik	Baş Ağrısı	Normal	Bil. MCA
25	HT	2612384728	Kız	15	İdiyopatik	Nöbet	Epilepsi N.Defisit	Bil. MCA
26	HRA	5587282176	Kız	6	Metabolik	Görme Bozukluğu	Normal	Bil. ACA Bil. MCA
27	İD	0259792388	Erkek	11	Kardiyak	Nöbet	Epilepsi	Sol MCA
28	İK	1853007	Erkek	14	Pro C, S Düşüklüğü	Fasiyal Paralizi	Normal	Sol MCA
29	MAÖ	6395375834	Erkek	2	İdiyopatik	Hidrosefali	N.Defisit	Sağ MCA
30	MDB	1994918	Erkek	4	Vaskülit	Fasiyal Paralizi	Normal	Sol MCA
31	MS	1450418970	Kız	7	İdiyopatik	Nöbet	Epilepsi Mmr	Bil. ACA
32	MA	0014016612	Erkek	15	Travma	Travma	Epilepsi Mmr	Bil. MCA

33	MG	0913839598	Kız	10	İdiyopatik	Nöbet	Epilepsi	Bil. MCA
34	MBG	1998864	Erkek	10	Pro C, S Düşüklüğü	Baş Ağrısı	Epilepsi	Sağ ACA
35	MYA	1705760	Erkek	7	İdiyopatik	Nöbet	Epilepsi	Sol ACA
36	NA	6474468700	Erkek	2	İdiyopatik	Nöbet	Normal	Sağ ACA Bil. PCA
37	NA	3932366300	Kız	5	Malignite	Nöbet	Ölüm	Sol PCA
38	NENÇ	2081178	Kız	5	İdiyopatik	Nöbet	Epilepsi	Bil. ACA
39	NNK	2037663	Kız	4	İdiyopatik	Hemiparezi	Epilepsi	Sol ACA
40	NU	304033234	Kız	6	İdiyopatik	Travma	Normal	Bil. MCA
41	NP	2248097	Kız	2	İdiyopatik	Hemiparezi	Epilepsi N.Defisit	Sol MCA
42	NÖ	1185049702	Kız	2	İdiyopatik	Nöbet	Epilepsi	Bil. PCA
43	RY	8635963070	Erkek	12	İdiyopatik	Nöbet	Epilepsi N.Defisit	Sol MCA
44	SÖ	2283658	Kız	3	İdiyopatik	Nöbet	Epilepsi N.Defisit	Sağ ACA
45	ŞA	1874292	Kız	16	Metabolik	Baş Ağrısı	Normal	Sağ ACA
46	TÖ	2168787	Erkek	8	Metabolik	Kore	Normal	Sol MCA
47	US	2032147	Erkek	4	İdiyopatik	Hemiparezi	Epilepsi	Sağ MCA
48	ÜG	6278387220	Kız	4	İdiyopatik	Nöbet	Epilepsi Psmg	Sol ACA Sağ MCA
49	YEY	1845334	Erkek	5	İdiyopatik	Hemiparezi	Epilepsi N.Defisit	Sol MCA
50	YS	1952228	Erkek	12	Kardiyak	Hemiparezi	N.Defisit	Sağ ACA
51	YE	2303958	Erkek	2	İdiyopatik	Nöbet	Epilepsi N.Defisit	Bil. MCA
52	YTC	5318410782	Erkek	1	Kardiyak	Nöbet	Epilepsi	Sağ MCA
53	ZİA	2010889	Kız	9	Pro C, S Düşüklüğü	Bilinç Kaybı	Normal	Bil. MCA Bil. PCA
54	ZM	2426530	Kız	2	İdiyopatik	Travma	Normal	Sağ MCA
55	FST	0442674042	Kız	10	İdiyopatik	Hemiparezi	N.Defisit	Sol MCA
56	ND	5641060738	Kız	12	İdiyopatik	Travma	Normal	Bil. ACA
57	ZA	1837646118	Kız	1	Vaskülit	Travma	Normal	Sol ICA
58	ZEY	4243536110	Erkek	8	İdiyopatik	Nöbet	Epilepsi	Sol ACA Sağ MCA

Ek 2. Hasta grubunun MTHFR, FV Leiden, PAI-1, Protrombin Gen Mutasyon Sonuçları

SIRA NO	MTHFR 677	MTHFR 1298	FV LEİDEN	PAI-1	PROTROMBİN
1	Heterozigot				
2		Homozigot			
3		Heterozigot			
4				Homozigot	
5					
6	Heterozigot				
7		Homozigot	Heterozigot		
8		Homozigot			
9					
10					
11					
12		Heterozigot			
13		Heterozigot			
14					
15					
16					
17		Homozigot			
18	Heterozigot	Heterozigot			
19	Heterozigot	Heterozigot			
20	Heterozigot	Heterozigot			
21		Homozigot			
22		Heterozigot			
23	Homozigot				
24	Heterozigot	Heterozigot			
25		Homozigot			
26		Homozigot			
27		Heterozigot	Homozigot		
28		Heterozigot	Heterozigot		
29					
30					
31					
32					
33	Heterozigot	Heterozigot			
34	Heterozigot	Heterozigot			
35		Homozigot			
36	Homozigot				
37					
38	Heterozigot	Heterozigot			
39		Homozigot			
40					
41	Heterozigot				
42	Heterozigot	Heterozigot			
43		Heterozigot	Heterozigot		
44		Homozigot			Heterozigot
45	Homozigot				
46		Heterozigot			

47	Homozigot				
48					
49	Heterozigot	Heterozigot			
50					
51	Heterozigot				
52					
53	Heterozigot				
54					
55	Heterozigot				
56	Heterozigot	Heterozigot			
57					
58	Homozigot			Homozigot	

Ek 3. Hasta grubunun CDKN2B-AS1, HDCA9, NINJ2, NAA25 sonuçları

SIRA NO	CDKN2B-AS1	HDCA9	NINJ2	NAA25
1	Heterozigot	Heterozigot	Heterozigot	Homozigot
2	Homozigot	Normal	Heterozigot	Normal
3	Homozigot	Normal	Heterozigot	Heterozigot
4	Heterozigot	Homozigot	Normal	Heterozigot
5	Homozigot	Normal	Heterozigot	Normal
6	Homozigot	Normal	Normal	Heterozigot
7	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Heterozigot
8	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Normal
9	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Heterozigot
10	Homozigot	Normal	Heterozigot	Normal
11	Heterozigot	Normal	Normal	Heterozigot
12	Heterozigot	Heterozigot	Heterozigot	Heterozigot
13	Homozigot	Normal	Normal	Normal
14	Heterozigot	Heterozigot	Normal	Normal
15	Heterozigot	Normal	Normal	Heterozigot
16	Heterozigot	Normal	Normal	Normal
17	Heterozigot	Heterozigot	Normal	Normal
18	Heterozigot	Normal	Normal	Heterozigot
19	Normal	Heterozigot	Normal	Heterozigot
20	Heterozigot	Normal	Normal	Homozigot
21	Heterozigot	Normal	Normal	Heterozigot
22	Heterozigot	Heterozigot	Heterozigot	Heterozigot
23	Heterozigot	Normal	Normal	Heterozigot
24	Normal	Normal	Heterozigot	Heterozigot
25	Homozigot	Normal	Normal	Homozigot
26	Heterozigot	Normal	Normal	Heterozigot
27	Homozigot	Normal	Normal	Normal
28	Normal	Normal	Heterozigot	Normal
29	Homozigot	Normal	Normal	Normal
30	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Normal
31	Homozigot	Normal	Normal	Heterozigot
32	Homozigot	Normal	Normal	Heterozigot
33	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Normal
34	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Heterozigot
35	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Heterozigot
36	Homozigot	Normal	Normal	Normal

37	Homozigot	Homozigot	Homozigot	Normal
38	Heterozigot	Heterozigot	Normal	Heterozigot
39	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Normal
40	Normal	Normal	Normal	Heterozigot
41	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Heterozigot
42	Homozigot	Normal	Heterozigot	Heterozigot
43	Heterozigot	Heterozigot	Heterozigot	Normal
44	Homozigot	Normal	Normal	Normal
45	Homozigot	Homozigot	Normal	Heterozigot
46	Homozigot	Normal	Heterozigot	Heterozigot
47	Homozigot	Normal	Heterozigot	Heterozigot
48	Homozigot	Heterozigot	Heterozigot	Normal
49	Normal	Normal	Normal	Normal
50	Homozigot	Normal	Normal	Normal
51	Normal	Normal	Homozigot	Heterozigot
52	Homozigot	Normal	Homozigot	Normal
53	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Normal
54	Heterozigot	Normal	Normal	Normal
55	Homozigot	Normal	Normal	Normal
56	Normal	Normal	Heterozigot	Normal
57	Heterozigot	Heterozigot	Homozigot	Heterozigot
58	Homozigot	Normal	Heterozigot	Normal

Ek 4. Kontrol grubunun genel özellikleri ve CDKN2B-AS1, HDCA9, NINJ2, NAA25 sonuçları

SIRA NO	ADI SOYADI	DOSYA NO	YAŞ	CİNSİYET	CDKN2B-AS1	HDCA9	NINJ2	NAA25
1	MMK	8386394248	1	Kız	Heterozigot	Normal	Normal	Homozigot
2	HK	4384962366	1	Erkek	Homozigot	Normal	Normal	Normal
3	SK	4022967530	1	Erkek	Heterozigot	Normal	Homozigot	Normal
4	HK	2982588152	1	Kız	Heterozigot	Normal	Normal	Normal
5	CNS	9748343874	1	Erkek	Heterozigot	Normal	Normal	Homozigot
6	BÇ	4862170586	1	Kız	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Heterozigot
7	AB	2394821	1	Erkek	Homozigot	Heterozigot	Normal	Heterozigot
8	MTT	1028309200	1	Erkek	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Homozigot
9	ÖA	2158913	2	Kız	Normal	Normal	Normal	Normal
10	MÖ	9072370192	1	Erkek	Homozigot	Heterozigot	Normal	Normal
11	EGA	2349693	2	Erkek	Homozigot	Normal	Homozigot	Homozigot
12	NY	2039270558	2	Kız	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Normal
13	HNT	0918565668	1	Kız	Heterozigot	Normal	Normal	Normal
14	EM	4603845676	2	Kız	Homozigot	Normal	Normal	Normal
15	ERG	5209501890	2	Kız	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Homozigot
16	ZC	3708219024	2	Kız	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Normal
17	YSÇ	6927113012	3	Kız	Homozigot	Normal	Normal	Heterozigot
18	SG	2344184	3	Kız	Homozigot	Heterozigot	Heterozigot	Heterozigot
19	ND	2299714	2	Kız	Heterozigot	Normal	Normal	Heterozigot
20	CMÖ	0668242214	3	Erkek	Heterozigot	Normal	Normal	Normal
21	YKA	2288610	4	Erkek	Normal	Normal	Heterozigot	Normal
22	FB	0524198954	4	Erkek	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Normal
23	MKK	1813956994	4	Erkek	Homozigot	Normal	Normal	Heterozigot
24	ŞE	6249134696	3	Kız	Homozigot	Normal	Heterozigot	Normal
25	ESC	0922979214	6	Kız	Heterozigot	Normal	Normal	Heterozigot
26	GB	2279793	5	Kız	Homozigot	Normal	Normal	Heterozigot
27	CA	2334420	4	Erkek	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Normal
28	GA	3828457740	5	Kız	Homozigot	Heterozigot	Normal	Normal
29	KSÜ	3300910658	5	Kız	Homozigot	Normal	Homozigot	Heterozigot
30	SÖ	1973277180	5	Kız	Heterozigot	Normal	Normal	Heterozigot
31	SKŞ	7979109838	4	Erkek	Homozigot	Heterozigot	Normal	
32	MAT	2277046	6	Erkek	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Normal
33	JB	037179698	6	Erkek	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Heterozigot
34	SM	1878819	6	Erkek	Homozigot	Normal	Normal	Normal

35	İB	204525	7	Kız	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Heterozigot
36	EB	5263456736	6	Erkek	Homozigot	Normal	Normal	Heterozigot
37	ŞY	0525659444	6	Erkek	Normal	Normal	Heterozigot	Normal
38	YM	9394691600	6	Kız	Homozigot	Homozigot	Heterozigot	Heterozigot
39	KE	3723224936	6	Erkek	Heterozigot	Normal	Normal	Normal
40	MES	1828686	7	Erkek	Normal	Normal	Heterozigot	Homozigot
41	HF	1531955552	7	Kız	Normal	Heterozigot	Heterozigot	Homozigot
42	NU	6058474274	7	Kız	Homozigot	Normal	Normal	Heterozigot
43	MEE	5335506592	7	Erkek	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Normal
44	YK	0107579688	7	Erkek	Homozigot	Normal	Normal	Normal
45	SG	8853632436	8	Kız	Heterozigot	Normal	Normal	Heterozigot
46	EG	3748129594	8	Kız	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Heterozigot
47	BD	0192072518	8	Erkek	Heterozigot	Normal	Homozigot	Normal
48	MT	3052569630	9	Kız	Homozigot	Normal	Heterozigot	Heterozigot
49	TA	0862890060	9	Kız	Homozigot	Heterozigot	Normal	Normal
50	AM	3097572206	9	Kız	Normal	Normal	Homozigot	Normal
51	OK	2217584	9	Erkek	Heterozigot	Normal	Normal	Normal
52	FNB	3115571846	9	Kız	Heterozigot	Normal	Normal	Heterozigot
53	EG	2054813	10	Kız	Homozigot	Normal	Normal	Heterozigot
54	MA	2190486	10	Erkek	Homozigot	Normal	Homozigot	Heterozigot
55	SD	0880441534	9	Kız	Heterozigot	Normal	Homozigot	Heterozigot
56	MED	0174445804	10	Erkek	Homozigot	Normal	Heterozigot	Normal
57	AHD	0485003540	10	Erkek	Heterozigot	Normal	Normal	Homozigot
58	TÖ	0943652662	10	Kız	Homozigot	Normal	Normal	Normal
59	BÖ	0142661166	11	Erkek	Heterozigot	Normal	Normal	Normal
60	BA	1839844	11	Erkek	Homozigot	Normal	Heterozigot	Normal
61	RS	0746091750	11	Kız	Homozigot	Normal	Heterozigot	Normal
62	HSD	1995265	12	Kız	Homozigot	Normal	Normal	Heterozigot
63	BS	0869565172	12	Kız	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Normal
64	TEÖ	4951510310	13	Erkek	Heterozigot	Normal	Heterozigot	Heterozigot
65	İŞ	0154999202	15	Kız	Homozigot	Normal	Heterozigot	Heterozigot
66	MŞ	4816858236	15	Kız	Heterozigot	Normal	Normal	Normal
67	EA	1264629876	15	Kız	Heterozigot	Normal	Normal	Homozigot
68	MY	4234779502	18	Erkek	Homozigot	Heterozigot	Heterozigot	Normal

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Adil BOZPOLAT'a ait **"İnfarktlı Hastalarda Genetik Mutasyonların Araştırılması"** adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarih: ..... / ..... / 2016

İmza

Başkan : ....

Üye : ....

Üye : ....