

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

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Betül ORHANER

**ÇOCUKLUK ÇAĞI İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA  
PROTROMBİN G20210A MUTASYONU,  
METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ C677T  
MUTASYONU VE HİPERHOMOSİSTEİNEMİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Ash KIBRIS**

EDİRNE - 2007

## **TEŐEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek, ilgi ve yardımını gördüğüm, ayrıca tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Betül ORHANER'e, ayrıca değerli hocalarım Prof. Dr. Betül A. ACUNAŐ, Prof. Dr. Özer PALA, Prof. Dr. Ayőe ÖNER, Prof. Dr. Serap KARASALIHOğLU, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOğLU, Doç. Dr. Filiz TÖTÖNCÖLER, Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK, Doç. Dr. Naci ÖNER, Yrd. Doç. Dr. Neőe ÖZKAYIN, Yrd. Doç. Dr. Coőkun ÇELTİK, Yrd. Doç. Dr. Rıdvan DURAN, Yrd. Doç. Dr. Yasemin KÜÇÜKUğURLUOğLU ve Uzm. Dr. Ahmet GÜZEL'e, Yrd. Doç. Dr. Necdet SÖT'e, çalışma arkadaşlarıma saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
<b>ÇOCUKLUK ÇAĞI İNMELERİ .....</b>	<b>3</b>
<b>ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TROMBOZ.....</b>	<b>6</b>
<b>PROTROMBİN G20210A MUTASYONU .....</b>	<b>16</b>
<b>METİLENTETRAHİDROFOLATREDÜKTAZ C677T MUTASYONU.....</b>	<b>19</b>
<b>HİPERHOMOSİSTEİNEMİ.....</b>	<b>21</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>26</b>
<b>BULGULAR .....</b>	<b>29</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>44</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>51</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>53</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>55</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>57</b>
<b>EKLER</b>	

## **SİMGE VE KISALTMALAR**

<b>AT</b>	: Antitrombin
<b>BBT</b>	: Bilgisayarlı beyin tomografi
<b>F</b>	: Faktör
<b>FVL</b>	: Faktör V Leiden
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MTHFR</b>	: Metilentetrahidrofolat redüktaz
<b>PC</b>	: Protein C
<b>PS</b>	: Protein S
<b>PT</b>	: Protrombin
<b>rtPA</b>	: Rekombinant doku tipi plazminojen aktivatör

## GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, vasküler nedenlerle gelişen ve 24 saatten uzun süren fokal nörolojik defisit olarak tanımlanmaktadır (1).

İnme, çocuklarda kronik morbidite ve mortaliteye yol açması nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur (2). İnme yılda her 100.000 çocuktan 3 ila 15'ini etkilemektedir. Etkilenen çocukların %65'i hayat boyu, nörolojik defekt ve nöbet gibi sekellere ve %20 oranında ikinci inme riskine sahip olmaktadır. Tedaviye rağmen, mortalite hızı %10 olarak bildirilmektedir (3).

Tromboz gelişimi multifaktöriyeldir. Genellikle, herediter ve edinsel risk faktörlerinin birarada olması ile gelişir. Herediter risk faktörü bulunan hastalar ömür boyu, edinsel bir uyaranla tromboz geliştirme riskini taşımaktadır. Birden fazla herediter bozukluk ve eksiklik birarada olabilir. Bu hastalar daha ağır ve sık trombotik atak geçirmeye eğilimlidirler. Trombozu olan hastaların yakın akrabalarında da trombotik olayların bildirilmesi, bu hastalığın genetik yönlerinin olduğunu düşündürmüştür. Hasta ilk trombotik atağı genç yaşta geçirmişse, tekrarlayan tromboembolik olay varsa, ailede tromboz öyküsü varsa herediter bir yatkınlık olma olasılığı yüksektir. Kalıtsal trombofili nedenlerinden birini taşıyan bireylerde tromboz riski artar, ancak yaşamları boyunca hiç trombotik atak geçirmemeleri de mümkündür. Bazen de bu kişilerde tekrarlayan ataklar arasında uzun süreli asemptomatik dönemler olabilir. Bu durum, tek başına kalıtsal nedenlerin yeterli olmadığını, tromboz gelişiminde edinsel faktörlerin de önemli olduğunu vurgulamaktadır (4).

Serebral trombozlar arteriyel (infarkt), venöz, sino-venöz tromboz şeklinde görülmektedir. Serebral tromboz gelişimine pek çok hastalık eşlik edebilir. Serebral tromboza

sebepler olan başlıca hemotolojik hastalıklar: orak hücreli anemi, beta talasemi majör, alfa talasemi, hemoglobin E-beta talasemi, trombositoz, polisitemi, sık kan transfüzyonu yapılması, splenektomi ve hemostatik faktörlerdir (5,6). Konjenital kalp hastalığı, nefrotik sendrom, malignansi, enfeksiyon gibi altta yatan hastalığı olan ve tromboz geliştiren çocukların bir kısmında ek olarak Faktör V Leiden (FVL), Protrombin (PT) G20210A mutasyonları, antifosfolipid antikorları (APA), protein C (PC), protein S (PS), antitrombin (AT) eksikliği gibi tromboza yatkınlık oluşturan faktörler bulunmaktadır (7,8). Tüm araştırmalara rağmen, halen serebral arteriyel trombozlu hastaların %40'ında, serebral venöz trombozların %20-30'unda etyolojik bir neden bulunamamaktadır (8-10). FVL, PT G20210A ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T mutasyonları tanımlandıktan sonra, idiyopatik grup içinde yer alan hastaların sayısı giderek azalmaya başlamıştır (8,11).

Çalışmamızın amacı iskemik inme çocuklarda PT G20210A mutasyonu, MTHFR C677T mutasyonu ve hiperhomosisteinemi değerlendirmek, bunların iskemik inmedeki rollerini saptamaktır.

## GENEL BİLGİLER

### ÇOCUKLUK ÇAĞI İNMELERİ

İnme, Dünya Sağlık Örgütü'nün MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) projesine göre damarlardaki tıkanma veya kanama sonucunda ortaya çıkan fokal serebral hasar olarak tanımlanır (12). Tıkanma sonucu oluşan inme ya venöz sistemi (sino-venöz trombüs) ya da arteriyel sistemi (arteriyel iskemik inme) etkiler. Arteriyel iskemik inmeye bağlı beyin hasarı veya infarkt sinovenöz trombüse bağlı infarktten çok daha fazla görülmektedir. Arteriyel iskemik inmede arteriyel tıkanıklık genelde tromboemboliye ikincil olarak gelişir. Arteriyel veya sinovenöz trombüsler kanamalı veya kanamasız olabilir. Damar rüptürü sonucunda gelişen inme "hemorajik inme" olarak adlandırılır ve en sık intraserebral veya subaraknoid kanama sonucunda gelişir (13).

Çocuklardaki inme tanısı ve tedavisi erişkinlerdekinden oldukça farklı ve zordur. Bunun da bazı sebepleri vardır. Birincisi inme erişkinlerde siktir ve tanınması kolaydır ve tedavi prensipleri tanımlanmıştır. İkincisi damardaki tıkanmaya bağlı inmelerin erişkindeki en önemli sebebi ateroskleroz olduğundan tanım, önlem ve tedavi prensipleri saptanmasına karşın çocuklardaki inme sebepleri çok değişken olması nedeniyle tanım ve tedavi prensipleri henüz tartışmalıdır. Üçüncüsü erişkindeki inmenin profilaksi ve tedavisi belirli prensiplere bağlanmıştır fakat çocuklarda henüz profilaksi ve tedavi protokolleri geliştirilmemiştir. Dördüncüsü yenidoğan dönemi çocukluk çağı inmelerinin üçte birinin görüldüğü dönemdir ve çocuklardaki hemostatik, serebrovasküler ve nörolojik sistemdeki gelişim farklılıkları çocuklardaki inme izlemine erişkinlerden farklı kılmaktadır (13).

## **Arteriyel İskemik İnmenin Anatomi ve Patofizyolojisi**

Beynin arteriyel beslenmesi ön ve arka dolanım olmak üzere iki sistem tarafından sağlanmaktadır. Ön dolanım karotid arterler, arka dolanım ise çift vertebral arterin birleşmesi sonucunda oluşan basiller arterden (vertebro-basiller sistem) oluşur. Ön ve arka arteriyel sistem ön ve arka komünikan arterler tarafından 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 sulayan arterler ön, orta ve arka serebral arterlerin dalları olan küçük perforan ve lentikülostriat dallardır (14).

Genel olarak arteriyel iskemik inme emboli veya lokal trombus sonucunda gelişir. Trombus gelişmesi için ya arter duvarının zedelenmesi ya da serebral arterde tıkanıklık olması ve buna bağlı olarak da laminar olmayan kan akımının artmış olması gerekir (14).

Emboli genelde konjenital ve akkiz kalp hastalıkları (Atrial septal defekt, patent foramen ovale, vs.) veya arter disseksiyonu sonucunda gelişir. Lokal vasküler anormallikler kan akımını azaltarak trombus oluşumuna yol açarlar (14).

Arteriyel iskemik inmede beyin dokusundaki hasarın şiddeti ve buna bağlı olarak gelişen nörolojik hasar iskeminin süresine, büyüklüğüne ve yerine, kollateral gelişimine ve beyinin metabolik ihtiyaçlarına bağlıdır (13,14).

Arteriyel tıkanma sonucu gelişen nörolojik hasar geçici veya kalıcı olabilir. Geçici iskemik atakta olay çok kısa sürüp genelde bir saat içinde tamamen iyileşir ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de de doku hasarı saptanamaz, bu da olayın geri dönüşümlü olduğunun bir göstergesidir. Buna karşın arteriyel iskemik inmede infarkt kalıcı olduğu için nörolojik bulgular uzun süre devam eder veya kalıcı olur. MRG veya bilgisayarlı beyin tomografi (BBT)'de nörolojik hasara uygun lezyon saptanır. İnfarktın iki alanı olduğu kabul edilir: santral çekirdek bölgesi irreversibl olarak zedelenen beyin bölgesidir, penumbra bölgesi ise çevredeki sağlam bölgedir. Kalıcı infarktın son boyutu etkilenen bölgenin metabolik ihtiyacı ve beslenmesine bağlıdır (13,14).

Arteriyel iskemik inme sonucu gelişen infarktlar büyük damar veya küçük damar (laküner) infarktları olarak sınıflandırılabilir. Büyük damar infarktları büyük serebral arterlerin tıkanması sonucunda gelişir ve genelde periferde yerleşen kenar şeklinde infarktlardır. Bu infarktlar tutulan damar dağılımındaki bölgelerdeki serebral korteksi ve çevresindeki beyaz cevheri etkiler (13).



## Çocukluk Çağında İnmenin Etyolojisi, Kliniği, Tanısı ve Tedavisi

İnme yılda her 100000 çocuktan 3 ila 15'ini etkilemektedir. Etkilenen çocukların %65'i hayat boyu, nörolojik defekt ve nöbet gibi sekellere ve %20 oranında ikinci inme riskine sahiptir. Tedaviye rağmen, mortalite hızı %10 olarak bildirilmektedir (3).

Emboli oluşturabilecek kardiyak hastalıklar ve orak hücreli anemi inmeye yol açabilen durumlardır (15,16). Sayısız sistemik bozukluk inme nedeni olabileceği gibi (örneğin: enfeksiyon, sistemik vaskülit, metabolik hastalık, diyabet, travma, kanser, lupus antikoagülan ve antifosfolipid antikoları) kalıtsal protrombotik durumlar da neden olabilir (17). Varisella enfeksiyonunun ardından gelişen inme bildirilmekte, ayrıca son zamanlarda aşılama sonrası benzer vakalar da tanımlanmaktadır (18,19). Çocuklarda inmeye neden olabilen nadir durumlardan biri de ağır demir eksikliği anemisi (20). Olası nedenlerin geniş listesine rağmen (Tablo 1) inmeli çocukların %50'sinde primer bir bozukluk bulunamamaktadır (21).

**Tablo 1. Çocukluk çağı inme etyolojisi (21)**

<b>Vasküler</b>	
Arteriopati	Çocukluk çağı geçici arteriopatisi Postvarisella enfeksiyonu / aşısı Postradyasyon değişiklikleri Moyamoya
Vazospastik Vaskülit	Migren Sistemik lupus Radyasyon yaralanması İnfeksiyon Madde bağımlılığı
Travma	Karotis disseksiyonu
<b>İntravasküler</b>	
Hematolojik	Hemoglobinopatiler (orak hücre hastalığı) Hiperviskozite (polisitemi, lösemi) Hemolitik üremik sendrom / trombotik trombositopenik purpura Ağır demir eksikliği Hiperkoagülabilité durumları
Metabolik	Mitokondrial miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve inme
<b>Embolik</b>	
	Konjenital ve akkiz kalp hastalığı Karotis disseksiyonu

Genellikle çocukluk çağı inmelerin tanısında gecikme olmaktadır çünkü akut nörolojik bir olayın belirtilerini küçük çocuklarda ayırt etmek güçtür. Çocuklarda sıklıkla fokal nörolojik defisitler (örneğin kranial sinir felci, hemiparezi) ayrıca nöbet geçirme, letarji, baş ağrısı gibi sistemik problemler de oluşabilmektedir (22).

Çocukluk çağı inmelerinde görüntüleme, çocuk klinik olarak stabil hale geldikten sonra yapılır. Ancak iskemik inmede akut dönemde BBT ile hiçbirşey görülmeyebilir, olayın üstünden iki ila üç gün geçmesi gerekebilir. Ayrıca BBT ile arka fossa da görüntülenemez (23). İskemik inmenin erken tanısında MRG, BBT'den daha üstündür ve tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Difüzyon MRG infarktın yaşını saptar ve infarktı konvansiyonel MRG'den daha erken görüntüler (24). Eğer MRG ile infarkt görüldü ise ikinci basamak MR anjiyografi yapılmasıdır. MR anjiyografi, geniş servikal ve intrakranial damarları görüntülemek için kullanılan invaziv olmayan bir yöntemdir. Eğer MR anjiyografi ile görüntülenemeyen veya izah edilemeyen infarkt veya kanama varsa serebral anjiyografi gerekir. Serebral anjiyografi çok küçük lezyonları da gösterebildiği için altın standart olarak kabul edilir. Anjiyografinin dezavantajı ise invaziv olması ve işlemin uzun sürmesidir. Bu işlem genelde hasta stabil olduktan sonra yapılır (24).

Çocukluk çağı inmelerinin etyolojisi ve sonuçları hakkında yayınlanmış veri ve uygun yönetim ve koruma yaklaşımı konusunda literatürde çok az kanıt mevcuttur. Birçok tedavi stratejisi, erişkin tedavi pratiğinden ve çocuklardaki retrospektif kohort çalışmalarından uyarlanmıştır. Çocuklardaki inme konusunda geniş randomize tedavi çalışmaları bulunmamaktadır. Kardiyak hastalıktan veya karotid diseksiyonundan kaynaklanan embolik inme ve ağır protrombotik durumlarla ilişkili inme tedavisinde antikoagülasyonun yararlı olduğu bildirilmektedir (22). Warfarin, heparin veya son zamanda daha çok düşük molekül ağırlıklı heparin, altta yatan bir risk faktörüne sahip akut inmeli çocuklarda tedavide ve tekrarından korunmada başarılı bulunmuştur (25,26).

Her ne kadar inme belirtilerinin başlangıcından 3 saat içerisinde trombolitik ajanların kullanımı erişkinlerde sonuçları iyileştirmede başarılı bulunsa da, güvenirliliği ve etkisi çocuklarda gösterilmemiştir. Trombolitik ajanların uygun kullanımı için doz ayarlama, zamanlama, güvenilirlik ve sonuçları gibi sorulara yanıt verebilecek klinik çalışmalara gereksinim vardır. İnme ve kronik iskemik hastalığın erişkinlerde uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri karotis stenti ve anjioplastidir, fakat bu yöntemler invaziv ve çocuklarda henüz yeterli deneyimi olmayan olası risk içeren girişimlerdir.

## **ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TROMBOZ**

Son yıllarda, artan bir hızla çocuklarda tromboembolik hastalıklar tanımlanmaktadır. Bu durum, gelişmiş tanısal araçlara ve kronik, ciddi ve hayatı tehdit eden hastalıklarda çocuklara uygulanan yeni tedavi yaklaşımlarına bağlıdır. Bilgisayarlı tomografi ve MRG gibi

görüntüleme yöntemleri 20 yıl öncekinden daha üstün kalitede görüntüleme imkanı sağladığı gibi ayrıca daha kolay ulaşılabilir hale gelmiş bulunmaktadır. Kronik ve hayatı tehdit eden hastalıkların tedavisinde çocukların bakımında sıvı, antibiyotik, beslenme ve kan ürünleri, ağrı ve yoğun bakım desteği için verilen ilaçların uygulanabilmesi için önemli bir tromboemboli risk faktörü olan santral venöz kateterler sık olarak kullanılmaktadır (21,27).

Geçtiğimiz on yıl içerisinde trombofili yani tromboz gelişimindeki kalıtsal predispozisyon hakkında bilginin derinleşmesi ve farkındalık, son dönemlerdeki tromboembolik hastalık tanı sıklığındaki artışta önemli bir rol oynamıştır. Bütün bunlara rağmen, çocukluk çağındaki tromboembolik hastalık insidansı, erişkinlerdeki insidansla karşılaştırıldığında hala nadirdir. Tromboembolik olayların hastaneye yatırılan 10000 çocukta 5.3 lük bir sıklıkta ortaya çıktığı bildirilmektedir (27,28).

Çocukluk çağı süresince, hemostaz dinamik bir özelliğe sahip olması nedeniyle erişkinlerden farklıdır (29-32). Bu farklılıklar hemorajik ve trombotik komplikasyonlarda çocuklara bir avantaj sağlamaktadır. Bu farklılık, çocuklarda görülen tromboz prevalansının erişkinlere kıyasla daha az olmasında rol oynamaktadır (10000 çocukta 0.07 ve 10000 erişkinde 2.5-5) (27).

Koagülasyon faktörleri doğumdan 10. haftaya kadar karaciğerde üretilir. Doğumda vitamin K'ya bağlı koagülasyon proteinleri olan faktör (F) II, VII, IX ve X plazma ve kontakt faktörlerinin değerleri erişkindekinin yarısı kadardır ve çocukluk boyunca yaklaşık %15 daha düşük saptanır. Fakat fibrinojen, FV ve FVIII'in düzeyleri erişkin değerlerine eşittir. Koagülasyon inhibitörlerinin plazma düzeyi de doğumda düşüktür. AT III, heparin kofaktör, PC ve PS düzeylerinin hepsi düşüktür. AT III ve heparin kofaktör düzeyleri erken çocukluk döneminde erişkin değerlerine erişir, fakat PC ve PS ergenlik dönemine kadar erişkin değerlerinden daha düşük seyrederek. PS'nin düşük antijen düzeyine karşın, yenidoğanda aktivitesi düşük değildir çünkü C4b-bağlı protein miktarının da yenidoğanda düşük olması PS'nin aktif formda bulunmasına olanak sağlar. Bu doğal inhibitörlere karşıt olarak,  $\alpha_2$ -makroglobinin çocuklardaki plazma düzeyi erişkinde bulunanın neredeyse iki katı kadardır. Fazla miktardaki  $\alpha_2$ -makroglobin, doğal antikoagülanların (örneğin: PC, PS, AT III) eksikliğini dengeler. Trombin oluşumundaki %25'lik azalma ve koagülasyonun uygun inhibisyonu, çocukluk çağındaki tromboembolik olay gelişimine karşı en önemli korumayı sağlar (29-33).

Koagülasyon testleri, koagülasyon inhibitörleri ve faktörlerinin plazma düzeylerinin sağlıklı preterm ve term çocuklar ile ergenler için yayınlanmış referans aralıkları

bulunmaktadır (29-32).

Çocukluk çağında tromboembolik olayların ortaya çıkması yönünden en riskli dönem, yenidoğan ve ergenlik dönemidir (33). Aslında yenidoğanlardaki tromboz sıklığı, yoğun bakım ünitelerinde her 1000 uygulamada 2.4 gibi yüksek bir değerdir (34). Pediatrik trombozların %12'si hayatın ilk yılında tanı almaktadır (35,36). Bu yüksek prevalans için bir açıklama bu gelişimsel dönemler süresince fibrinolitik sistem aktivitesinin düşüklüğüdür (33,37). Yenidoğanda plazminojen aktivitesinde düşüklük ve doku tipi plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) konsantrasyonunda artış bulunmaktadır (33). Pubertede, PAI-1 aktivitesinde belirgin artış ve doku tipi plazminojen aktivatör antijen düzeylerinde de azalma bulunmaktadır (37).

### **Tromboz Etyolojisi**

Çocukluk çağı trombozu genellikle kazanılmış ve kalıtsal risk faktörleri (Tablo 2 ve Tablo 3) tarafından oluşmakta olan multifaktöriyel bir olaydır. Vakaların %10'undan azı idiyopattir. Genel olarak altta yatan bir tıbbi durum sonucu, hemostatik sistemde koagülasyon inhibisyonunun azalması veya koagülasyon aktivasyonunun artması şeklinde bir değişiklik bulunur. Bunlar, çoğunlukla inflamatuvar sistemin stimülasyonu veya anormal kan akışı ile ilgili durumlardır. Predispozan hastalıklar kanser, romatolojik hastalıklar, malabsorbsiyon sendromları, renal hastalıklar, konjenital kalp hastalığı, ağır infeksiyon, travma ve yanıklardır. Bu hastalıklara sahip çocuklar aynı zamanda ek risk faktörü olarak santral venöz katetere sahiptir (38). Çocuklarda ortaya çıkan trombozların %65'inin santral venöz kateterle ilişkili olduğu bildirilmektedir (21). Trombozlu çocukların %60'ının aynı zamanda kalıtsal protrombotik risk faktörlerine de sahiptir, fakat izole trombofilinin klinik olarak önemi halen açık değildir (36,39).

**Tablo 2. Çocuklarda tromboz için kazanılmış risk faktörleri (38)**

Santral venöz kateterler Enfeksiyon: sepsis, kas iskelet sistemi enfeksiyonları, baş-boyun enfeksiyonları Lupus antikoagülan ve antifosfolipid antikorları Travma Yanık Malignite (özellikle lösemi ve beyin tümörü) ve ilişkili tedaviler İnflamatuvar hastalıklar; nefrotik sendrom, renal transplantasyon Cerrahi Hamilelik Obezite Diabetes Mellitus Vasküler malformasyonlar İmmobilizasyon Dehidratasyon
---

**Tablo 3. Çocuklarda tromboz için kalıtsal risk faktörleri (38)**

<b>Yüksek Risk Tromboz</b> Doğal antikoagülan proteinlerin şiddetli eksiklikleri (protein C, protein S, antitrombin) Kombine genetik mutasyonlar Faktör V Leiden ve protrombin G20210A mutasyonlarının her ikisinin de heterozigot olması Faktör V Leiden, protrombin G20210A veya metilentetrahidrofolat redüktaz'ın homozigot olması
<b>Orta Risk Tromboz</b> Heterozigot faktör V Leiden ve protrombin G20210A mutasyonu Faktör VIII yüksekliği Hiperhomosisteinemi Lipoprotein (a) yüksekliği Disfibrinojenemi Dis/Hipoplazminojenemi
<b>Erişkinlerde Tromboz İle İlişkili Risk Faktörleri, Çocuklarda Belirsiz Klinik Bulgular</b> Artmış Faktör IX ve Faktör XI Platelet glikoprotein polimorfizmi Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 polimorfizmi

### **Trombofili Taraması**

Kalıtsal trombofilik durumların ne zaman taranması gerektiği ve asemptomatik çocuklarda incelemenin gerekliliği tartışmalıdır (40). Ergenlik öncesi bilinen trombofilik risk faktörleri olan çocuklarda tromboz her ne kadar nadir olsa da, bunların erken yaşta belirlenmesi yaşam tarzında uygun değişikliklerin yapılmasını ve yüksek riskli durumlarda tromboza karşı profilaksi uygulayarak yaşam kalitelerini geliştirmeyi mümkün kılar (41,42).

Fakat incelemeler ailede ve çocukta, erişkinlik dönemine kadar onları muhtemelen etkilemeyecek olan bu problem hakkında anksiyete yaratacaktır (43). Asemptomatik aile üyelerinin incelenmesine karşı olanlar, laboratuvar incelemesinin ailenin tromboza eğilimi olduğunu bilmek ile aynı derecede yararlı olduğunu söylemektedirler. Ayrıca trombofilinin birçok kalıtsal nedeni halen bilinmemektedir. Ayrıca negatif inceleme sonucu, anlamlı bir aile öyküsü olan çocukta tromboz gelişmeyeceğinin garantisi değildir (44).

Bazı uzmanlar, semptomatik çocukların tüm trombofilik durumlar için taranmasını önermektedirler. Akut trombotik olay sırasında, doğal antikoagülan protein düzeylerinde, harcanmaya veya kayıba bağlı olarak geçici bir düşme olmaktadır (44). Herhangi bir düşük düzeyin konjenital bir eksikliği onaylaması için 3 ila 6 ay sonra tekrarlanması gerekmektedir. Geçici eksiklik olasılığına rağmen, anlamlı düşük PC veya AT düzeyleri yaygın veya hayatı tehdit eden ilerleyici trombozun tanımlandığı durumda, protein konsantreleri veya taze donmuş plazma ile faktörün yerine konması şansını sağlayacaktır (28). Journeycake ve ark. (28) çocukluk çağı trombozlarında protrombotik durumlara yaklaşımı bildirmiştir (Tablo 4).

**Tablo 4. Çocukluk çağı trombozlarında protrombotik durumlara yaklaşım (28)**

<p><b>Akut Trombotik Olay Esnasında</b></p> <p>Lupus antikoagülanı Antifosfolipid antikor Faktör VIII D-Dimer Faktör V Leiden mutasyonu Protrombin G20210A mutasyonu Protein C Protein S Antitrombin Açlık plazma homosistein (özellikle arteriyel olaylarda)</p>
<p><b>Akut Trombotik Olaydan Veya Antikoagülan Tedavinin Sonlanmasından Üç Ay Sonra</b></p> <p>Genetik testler haricinde tanı anında anormal saptanan testler tekrar edilir. Lipoprotein (a)</p> <p><b>Tartışmalı Olanlar:</b></p> <p>Faktör IX Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 Plazminojen Fibrinojen Metilentetrahidrofolat redüktaz mutasyonu</p>

## **Trombozun Tedavisi**

Çocuklardaki tromboembolik olayların tedavisi için rehberlerin hazırlanmasında erişkinlerdeki tecrübelerden yararlanılmıştır. Başarılı bir şekilde optimal süre ve dozu tanımlayan çocuklarda uygulanmış hiçbir klinik deneyim bulunmamaktadır. Fakat ‘‘American College of Chest Physicians’’ tarafından yayınlanmış mantıklı ve kanıta dayalı olan rehberler bulunmaktadır (Tablo 5 ve Tablo 6) (45).

**Heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin:** Çocuklarda antitrombotik tedaviye ne zaman başlanmasına dair birçok anahtar nokta bulunmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparine kıyasla özellikle anfraksiyone heparin etkisini AT üstünden göstermektedir, AT ise çocuklarda genellikle düşüktür (46). Yenidoğanlar fizyolojik olarak düşük AT düzeylerine sahiptir. Ayrıca bazı hastalık durumlarında (örneğin: sepsis, nefrotik sendrom ve ALL) edinsel AT eksikliği söz konusudur (31,33). Bu gruplar için AT sağlanması özellikle de eğer heparin tedavisine direnç varsa gerekli olabilir. Yenidoğanlar daha yüksek doz heparine ihtiyaç duyabilir çünkü geniş dağılım hacmine ikincil klirens daha hızlıdır. Heparin kullanımına bağlı kanama riski %1.5-10’dur. Heparinle indüklenen trombositopeni, yoğun bakımda anfraksiyone heparin alan pediatrik hastalarda bildirilmiştir, fakat bu durum düşük molekül ağırlıklı heparin ile daha nadirdir. Her ne kadar standart heparin kullanımında çocuklarda osteoporoz bildirilmişse de, bu durum öncelikle steroid kullanımı ile birlikte olduğunda veya uzun dönem kullanımda ortaya çıkmaktadır (46). Aynı zamanda düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımında da teorik olarak osteoporoz riski vardır. Yani düşük molekül ağırlıklı heparin ile 3 aydan fazla tedavi gören çocuklar bu komplikasyonlar açısından izlenmelidirler (47).

Düşük molekül ağırlıklı heparin subkutan enjeksiyon olarak uygulanmaktadır. Yenidoğanlarda subkutan doku çok az olduğundan enjeksiyon yapmak kolay değildir. Düşük molekül ağırlıklı heparinin anfraksiyone heparin ve oral antikoagülanlara göre avantajlı olduğu düşünülmektedir, çünkü daha uygun bir farmakokinetiğe sahiptir ve daha az monitorizasyon gerektirir (48). Fakat çoğu düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi kritik durumda olan veya kronik hastalığı olan çocuklara uygulandığından antifaktör Xa düzeyi takibi hala savunulmaktadır.

**Tablo 5. Trombotik olaylar için tedavi rehberi (45)**

**Sistemik Venöz Trombotik Olaylar**

Yenidoğanlar

- I. Radyografik görüntüleme ile yakın gözlem
- II. Eğer yaygın tromboz veya geniş trombüs ise anfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile 10 gün ila 3 ay tedavi
- III. Tehdit altında olan organ veya ekstremitte trombozu için trombolitik tedavi kullanılmalı

Çocuklar

- I. Anfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile 5 ila 10 gün tedaviye başlanır. Antikoagülasyonlar düşük molekül ağırlıklı heparin veya oral vitamin K antagonistleri ile 3 ay (ikincil trombotik olaylar) veya 6 ay (idiyopatik olaylar) devam edilir.
- II. Risk faktörü taşıyan çocuklarda, antikoagülasyon risk faktörü ortadan kalkana kadar 3 aydan fazla devam etmelidir.

**Renal Ven Trombozu**

- I. Tek taraflı hastalıklı inferior vena kava olan çocuklar ve yenidoğanlar için antikoagülasyon tedavisi verilir.

**Serebral Sinovenöz Tromboz**

Yenidoğanlar

- I. 5-7 gün anfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin alan yenidoğan için yakın gözlem ve takiben 3 ay antikoagülasyon tedavisi verilir.

Çocuklar

- I. 5-7 gün anfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin, takiben 3 ila 6 ay antikoagülasyon, lokalize hemoraji olsa bile.

**Arteriyel İskemik İnme**

Yenidoğanlar

- I. Kardiyembolik orjinli olduğu tanımlanmamışsa antikoagülasyon önerilmektedir. Eğer kardiyembolikse 3 ay düşük molekül ağırlıklı heparin ile antikoagülasyon yapılır.

Çocuklar

- I. 5-7 gün anfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin, kardiyembolik veya karotis diseksiyonu dışlanana kadar
- II. Kardiyembolik hastalık veya vasküler diseksiyon; 3 ila 6 ay antikoagülasyon tedavisi (Düşük molekül ağırlıklı heparin veya oral vitamin K antagonistleri)
- III. Embolik olmayan arteriyel iskemik inme; antikoagülasyon bittikten sonra sadece aspirin ile tedavi ediniz.

**Katater İlişkili Tromboz**

- I. Katateri fonksiyon göstermiyorsa veya artık ihtiyaç yoksa 3 ila 5 günlük antikoagülasyondan sonra çıkart
- II. 3 ay antikoagülasyon
- III. Warfarin veya düşük molekül ağırlıklı heparinin profilaktik dozlarını kateter hala yerindeyse başlangıçtan 3 ay sonra kullan.

**Primer Profilaksi**

Santral venöz kataterler: Endike değil  
Fontan prosedürü : Aspirin veya warfarin  
Dilate kardiomyopati : Terapotik warfarin  
Mekanik kalp kapağı : Terapotik warfarin



**Tablo 6. Antitrombotik ilaçların doz ayarlaması ve izlemi (45)**

<b>Anfraksiyone heparin</b>	
Yükleme dozu	75 U/kg
Sürekli infüzyon	
Yenidoğanlar	28 U/kg/saat
Çocuklar	15-20 U/kg/saat
Her 6 saatte bir terapötik aralık sağlanana kadar aPTT ile monitorize edilir.	
Terapötik aralık aPTT için normal aralığın 2-2.5 katı ve antifaktör Xa düzeyi 0.3-0.7 U/ml'yi karşılar.	
<b>Düşük molekül ağırlıklı heparin</b>	
<u>Profilaktik doz</u>	
<2 ay	0.75 mg/kg her 12 saatte
>2 ay	0.5 mg/kg her 12 saatte
<u>Terapötik doz</u>	
<2 ay	1.5 mg/kg her 12 saatte
>2 ay	1 mg/kg her 12 saatte
Antifaktör Xa: 4-6 saat doz sonrası takip edilir.	
Terapötik aralık: 0.5-1 U/ml	
<b>Warfarin</b>	
2.0-3.0 INR'yi sağlayabilmek için	
Başlangıç Dozu (1. gün)	
Eğer bazal INR 1.0-1.3 ise 0.2 mg/kg oral başla (max 10 mg) karaciğer fonksiyonu bozuk hastalarda, Fontan prosedürü sonrası veya diğer hemorajik risklerin varlığında (örneğin: hemodiyaliz) dozu 0.1 mg/kg po (max 5 mg)'a indirilir.	
Doz Ayarlaması (2-5 gün)	
INR 1.1-1.3	Başlangıç dozunu tekrarla
INR 1.4-1.9	Başlangıç dozunun %50'si
INR 2.0-3.0	Başlangıç dozunun %50'si
INR 3.1-3.5	Başlangıç dozunun %25'i
INR>3.5	INR < 3.5 olana kadar bekle, bir önceki dozun %50'sinden azı ile yeniden başla.
İdame Dozu	
INR 1.1-1.4	%20 arttır.
INR 1.5-1.9	%10 arttır.
INR 2.0-3.0	Değişiklik yapma.
INR 3.1-3.5	Dozu %10 azalt.
INR 3.6-4.0	Dozu %10 azalt.
INR > 4.0	Dozu beklet, INR<3.5 olana kadar her gün kontrol et. Bir önceki dozun %20 azı ile tekrar başla.

**INR:** International normalized ratio; **aPTT:** activated partial thromboplastin time.

**Vitamin K antagonistleri:** Oral vitamin K antagonistleri veya warfarin kullanımı çok küçük çocuklarda problemlidir. Birincisi, yenidoğanlarda vitamin K bağı protein değeri düşüktür (31,33). Formül mamalar vitamin K antagonistlerine karşı direnç oluşturabilecek vitamin K ile desteklenmektedir. Buna karşın anne sütü ile beslenenler, anne sütünde vitamin K yetersiz miktarda bulunduğundan, vitamin K antagonistlerine karşı çok duyarlıdırlar (45). İkincisi, bebeklerin çoğunda tedaviyi izlemek için yapılan venöz girişimler travmatiktir. Üçüncüsü ise, oral antikoagülan tedavi izlemi, ateşli hastalıklarda, dehidratasyonda ve sık görülen çocukluk enfeksiyonları için kullanılan eş zamanlı antibiyotikten, diyet değişikliklerinden ve kilo almından etkilenmektedir (49). Vitamin K antagonistleri kullanımının major komplikasyonu hastaların %3 ile %12'sinde kanama oluşmasıdır (49). Kanama dışı komplikasyonlar ise saç dökülmesi, trakeal kalsifikasyon ve bir yıldan fazla oral vitamin K antagonistleriyle tedavi olan çocuklarda kemik yoğunluk kaybıdır. Takip açısından düzenli kan tetkiki takibi yapılarak tedavinin ayaktan düzenlenmesi aileler için daha uygundur (45).

**Alternatif trombin inhibitörleri:** Az sayıda pediatrik vakada heparinle indüklenen trombositopeni varlığında lepirudin, hirudin, argatroban ve danaparoid sodyum gibi alternatif trombin inhibitörlerinin kullanımı bildirilmiştir (50,51).

**Antitrombosit ilaçlar:** Aspirin en sık kullanılan antitrombosit ajandır. Doğumsal kalp hastalığı, Kawasaki hastalığı ve arteriyel inme öyküsü olan hastalarda inmeden korunmak için uzun süreli aspirin tedavisi verilme endikasyonu vardır (26,45). Doz genel olarak 1-5 mg/kg/gün'dür fakat çocuklarda trombosit agregasyonunu önlemek için gerekli doz farklıdır (45). Uzun süreli aspirin tedavisinin en önemli yan etkisi kanamadır, fakat yavaş klirensi olan yenidoğanlar, eş zamanlı kanama bozukluğu olan veya antikoagülasyon tedavisi alan çocuklar dışında çok nadir görülür (45).

Aspirin tedavisine alternatif olarak 2 ila 5 mg/kg/dozda dipridamol kullanılabilir (45). Adenozindifosfat-bağı trombosit agregasyonunu seçici olarak inhibe eden tiklopidin, klopidogrel gibi ilaçlar çocuklarda henüz çalışılmamıştır (45). Tiklopidin için çalışma olmakla birlikte çocuklar için uygun doz tanımlanmamıştır (52).

**Trombolitik ilaçlar:** Trombolitik ilaçların daha önce çocuklarda kullanılmış olan streptokinaz, ürokinaz ve rekombinant doku tipi plazminojen aktivatör (rtPA) olmak üzere 3 tipi vardır. Trombolitik ilaç olarak rtPA tercih edilmesinin birçok nedeni vardır. Birincisi, rtPA pıhtılaşma lizisini in-vitro çalışmalarda diğer iki ilaçtan daha fazla artırdığı gösterilmiştir. İkincisi, streptokinazın anaflaksi riskinin yüksek olması ve streptokokal

enfeksiyonlardan sonra biyoyararlanımının azalmasıdır. Üçüncüsü, rekombinant ürokinazın şu anda ulaşılabilir olmamasının yanı sıra FDA (Food and Drug Administration) fetal böbrekten üretilen doğal ürokinazla olan viral bulaşma ile ilgili uyarı dağıtmıştır. Son olarak, rtPA fibrin spesifiktir ve daha az sistemik etkisi vardır.

Trombolitik ajanların daha düşük dozda kullanımının (1 ila 2 mg) daha güvenli ve tıkanmış santral venöz kataterleri iyileştirme etkinliği olduğu gösterilmiştir (53,54). Daha yüksek sistemik dozlar (0.1 ila 0.5 mg/kg/saat, 6 ila 12 saatte sürekli infüzyon) masif pulmoner emboliyi, arteriyel ve geniş venöz trombozu %65-90 oranında tedavi etmek için kullanılmıştır (55,56). Son zamanlarda düşük doz sistemik doku tipi plazminojen aktivatör (tPA) (0.03 ila 0.06 mg/kg/saat) veya uzun süreli ürokinaz kullanımının standart doz tPA'dan daha az kanamaya neden olduğu gösterilmiştir (57,58). rtPA'nın kullanımındaki önemli sorunlar, taze donmuş plazma kullanılarak plazminojen sağlanmasının ve birlikte heparin uygulanması gerekliliğidir. Doğumda plazminojen plazma konsantrasyonları erişkinlerle kıyaslandığında %50 azalmıştır ve bu trombolitik tedavinin etkinliğini azaltır (31,32). tPA pıhtının ilerlemesini inhibe etmediğinden ve hiperkoagülabileteyi değiştirmedikinden, profilaktik dozlardaki heparinin tekrarlayan trombozdan korunmak için kullanılması gerekmektedir (45).

Sistematik trombolitik tedavinin en önemli komplikasyonu kanamadır (56). Hastaların yaklaşık %65'inde genellikle mukoz membranların noktasal kanaması şeklinde olmak üzere herhangi bir derecede kanama olduğu, fakat %10 ila %39'unun kan transfüzyonu ihtiyacı duydukları bildirilmiştir (45). İntrakraniyal kanama sıklığı %0.6 ila %13.2'dir ve en sık preterm yenidoğanlarda görülür (56). Kanama riski uzamış rtPA uygulanmasıyla artar. rtPA alan çocuklar kanama açısından izlenmelidir çünkü tedavi sırasında kan ürünlerinin temini (fibrinojen, trombosit, eritrosit süspansiyonu) gerekli olabilir. Bu ağır komplikasyon nedeniyle hayati organları veya ekstremiteleri tehdit eden masif pulmoner emboli, vena kava trombozu, arteriyel tromboz, potansiyel renal yetmezlik varsa bilateral renal ven trombozu, nörolojik defisitlerle serebral sinovenöz tromboz ve atrial tromboz gibi trombozlar için standart dozlarda tPA önerilmektedir (Tablo 7) (45). Şu anda derin ven trombozu veya arteriyel iskemik inmenin tedavisinde kullanımına dair bir önerme olmamakla birlikte çalışmalar halen devam etmektedir.

**Tablo 7. Trombolitik Tedavi Endikasyonları (45)**

1. Heparine cevap vermeyen arteriyel tromboz veya bacakta akut gelişen tromboz
2. Superior vena kava sendromu
3. İnférieur vena kava'da geniş tromboz
4. Renal yetmezliğin herhangi bir derecesinde bilateral renal ven trombozu
5. Masif pulmoner emboli
6. Kardiak riskin herhangi bir derecesinde atrial tromboz

Trombolitik tedavi için kontrendikasyonlar (inme öyküsü, beyin tümörü, son 10 günde major cerrahi, son 3 haftada nörocerrahi, kontrolsüz hipertansiyon, aktif büyük kanama, kontrolsüz kanama potansiyeli gibi) kişiye özel olarak trombüs lizisinin risk ve yararlarına göre dengelenmelidirler.

### **PROTROMBİN G20210A MUTASYONU**

Protrombin, protrombinaz kompleksi tarafından trombine çevrildikten sonra, prokoagülan, antikoagülan ve antifibrinolitik aktivitelere sahip olur. Trombin; F VIII, XI, XIII, V, PC ve trombin aktiviteli fibrinolizis inhibitörü ile ve fibrinojeni fibrine çevirerek fonksiyon gösterir. PT 72-kDA çoklu saha, tek zincirli, vitamin K'ya bağlı bir glikoproteindir. PT aktivasyonu, PT'i Arg271-Thr272 ve Arg320-Ile321'den ayırıp, karboksiterminal alandan katalitik alanı uzaklaştıran FXa tarafından düzenlenir. PT aktivasyonu FVa, fosfolipidler ve kalsiyum varlığında yaklaşık 300.000 kez hızlanır. İnsan trombini 36 aminoasitten oluşan A zinciri ve 259 aminoasitten oluşan B zincirini içerir. PT geni 21 kb uzunluğunda ve 11. kromozom (pozisyon 11p11-q12) tarafından kodlanır. Gen, 13 intron tarafından ayrılmış 14 eksondan ve gen ekspresyonunda düzenleyici rol oynayabilecek 5 ve 3'translokasyonu yapılmamış alanlardan oluşur (59).

### **Protrombin G20210A'nın Moleküler Özellikleri**

Açıklanamayan venöz trombozu olan 28 aile üyesinin PT genlerinde yapılan geniş incelemelerle Poort ve ark. (60), 20210 pozisyonundaki 3' ucu translokasyonu yapılmamış alanda % 18 oranında guanin (G) ile adenin (A) arasında heterozigot bir nükleotid değişimi bulmuştur.

Leiden Thrombophilia Study (LETS) çalışmasının 474 seçilmemiş venöz trombozun ilk epizodunda olan hasta ve 474 kontrolünde, mutasyon sıklığı %6.2 ve %2.3 'tü. Bu çalışmada PT G20210A alleliyle birlikte olan tromboz için odds ratio (OR) 2.8 idi (%95 Güven Aralığı (GA), 1.4 ila 5.6). İlginç olarak PT G20210A alleli, taşıyıcı olmayanlara göre

heterozigotlarda anlamlı yüksek PT düzeyleri ile birlikteydi (yaklaşık olarak 1.32 U/ml ve 1.05 U/ml). Plazma PT düzeyi tromboz için bağımsız bir risk faktörüdür. Birlikte olan bu risk faktörleri, PT G20210A'nın PT düzeylerini yükseltip trombin oluşumunun artmasına yol açtığını düşündürmektedir (61,62). Trombozdaki PT düzeylerinin rolü için bir diğer açıklama da, artmış PT düzeylerinin FVa'nın APC ile oluşan inaktivasyonunu inhibe etmesidir (63).

Protrombin G20210A mutasyonunun PT düzeylerini etkilemiş mekanizması tartışmalıdır (64,65). Protein sentezindeki artış, daha etkin 3' ucu, artmış 'messenger ribonucleic acid' (mRNA) stabilitesinden, artmış translokasyon etkinliğinden veya bu mekanizmaların kombinasyonlarının sonucu olabilir. Poli(A) sinyal sekansının mutasyonları genelde gen fonksiyonunda kayba yol açar. PT G20210A, 3' son işlemini arttıran mRNA poliadenilasyonu için gerekli kırık olan mutasyonunun tek örneğidir. Bir diğer nadir PT mutasyonu (PT C20221T), allojenik böbrek transplantasyonu sonrası arteriyel trombozu olan bir çocukta ve Budd-Chiari sendromlu 28 yaşındaki bir erkekte bulunmuştur (66-68). PT geninin 3' ucundaki mutasyonlardan edinilen bu paradoksal fonksiyon kazanımı, sık rastlanılmayan 3' non-kanonikal sekans elementleri tarafından açıklanmıştır; poliadenilasyon için FII ayrılması ve 3' ucundaki üridinden zengin elementler diğer genlerdekinden daha az etkin gözükmektedir, böylece fonksiyon kazanımı sağlayan mutasyonlar meydana gelir (66). Wild-tip PT (PT G20210A)'ye kıyasla, 20210C ve 20210T mutasyonlarında %40'dan %50'ye mRNA ekspresyonunun arttığı ve G20210A mutasyonunda ise %215'lik PT düzeyinde artışa yol açtığı gösterilmiştir (66).

İntronik PT gen polimorfizmi olan A19911G'nin PT G20210A mutasyonunun mRNA ve protein ekspresyonuna etkilerini düzenlediği bildirilmiştir (69). PT G20210A'nın heterozigot taşıyıcılarında aynı zamanda homozigot A19911G mutasyonu varsa daha yüksek venöz tromboz riskine sahiptir (69).

### **Protrombin G20210A'nın Epidemiyolojisi**

Protrombin mutasyonunun prevalansı beyaz ırkta yüksekken Asyalılarda, Amerikan Kızılderililerinde ve Afro-Amerikalılarda daha düşüktür (70-72). Haplotipleme çalışmaları Afrikalı olmayanlardan Afrikalıları ve beyaz ırktan mongoloid alt popülasyonları ayırdıktan sonra mutasyonun 20 bin ila 30 bin yıl önce ortaya çıktığını düşündürmektedir. Sağkalım avantajı, geliştirilmiş embriyonik implantasyonların öngörüldüğü gibi, PT G20210A genotipinin koruyucu prenatal etkilerine dayanmaktadır (73).

Protrombin G20210A'nın beyaz nüfustaki sıklığı %1 ila %6'dır (74-78). Bu mutasyon Kuzey Avrupa'ya kıyasla Güney Avrupa'da daha sıktır (70). PT G20210A'nın heterozigot taşıyıcılarında, taşıyıcı olmayanlara göre derin ven trombozu riski artmıştır. İtalya'da yapılan iki prospektif çalışmada ise tromboz riski vaka-kontrol çalışmalarından daha az bulunmuştur (75,79). Genellikle diğer genetik ve kazanılmış risk faktörleriyle birlikte olmak üzere nadir PT G20210A homozigotlarında, tromboz riski hafif oranda artmıştır (62,79).

### **Protrombin G20210A ve Tekrarlayan Venöz Tromboz**

İki çalışmada PT G20210A'nın heterozigot taşıyıcılarında derin ven trombozu tekrarlama riskinin arttığı gösterilmiştir (80,81), fakat diğer sekiz çalışmada (82-89) gösterilememiştir. Yani, PT G20210A'nın başka bilinen trombofilik risk faktörü olmayan hastalarda artmış venöz tromboz rekürrens riski ile ilişkili olduğu gösterilmemiştir. Bu nedenle ilk trombotik olaydan sonra uzun dönem antikoagülan tedavi zorunlu değildir. FII G20210A homozigotlarındaki rekürrens riski ise muhtemelen, FVL ve PT G20210A'nın her ikisini de taşıyan çifte heterozigotlarda primer venöz tromboemboli riski 20 kez arttığı gibi, benzer bir şekilde artmıştır (74,81,84).

### **Protrombin G20210A ve Tekrarlayan Arteriyel Tromboz**

Faktör V gibi, PT G20210A'nın arteriyel tromboz ile birlikteliğinin çok zayıf olduğu bilinmektedir (90-93). Birçok çalışmada PT G20210A ile miyokard infarktüsü veya inme arasında hiçbir ilişki gösterilememiştir. Fakat genç kadınlar gibi arteriyel trombotik olaylar açısından düşük risk gösterenlerde, PT G20210 A taşıyıcılarında miyokard infarktüsü için risk 4 kat artmıştır (94,95). Ellibeş yaşından önce miyokard infarktüsü geçiren hastalarda yapılan 3 çalışmanın meta analizinde PT G20210A mutasyonu ile ilişkili olan risk 1.86 olarak bulunmuştur (92).

Elli yaşından önce iskemik inme geçirmiş ve başka hiçbir risk faktörü olmayan 72 hastada yapılmış bir çalışmada PT G20210A mutasyonu taşıyıcılarında inme riskinde 4-5 kat artış bulunmuştur (96). Bu genç yaşta artan inme riski başka bir çalışmada bulunamamıştır (97). Fakat serebral venöz tromboz riskinin PT G20210 mutasyonu taşıyıcılarında arttığı gösterilmiştir (10).

## **Protrombin G20210A'nın Laboratuvar Tanısı**

Her ne kadar ortalamada taşıyıcı olmayanlara kıyasla PT G20210A heterozigotlarında %30 daha yüksek PT düzeyleri olsa da bu mutasyonun taşıyıcılarını belirlemede PT düzeylerindeki normal değerlerle çakışma nedeniyle kullanılmamaktadır. Bu mutasyonu güvenilir olarak ortaya koymanın tek yolu PT geninin 3' çevrilmemiş bölgesinin 'polymerase chain reaction' (PCR) uygulamasından sonraki genetik incelemedir. Birçok teknik, özel kısıtlanmış endonükleazlar, jel elektroforezi veya floresan problama kullanarak tanımlama üzerine kurulmuştur (93). Multipleks PCR tabanlı test PT G20210A'nın eş zamanlı ortaya konması için geçerli bir yöntem olarak kullanılmaktadır (98).

## **METİLENTETRAHİDROFOLATREDÜKTAZ C677T MUTASYONU**

Homosistein, metiyoninin metabolize olması ile oluşur. Bu dönüşüm için hücre içi enzimlere ve vitamin kofaktörlerine gereksinim vardır. Homosisteinin remetilasyonla tekrar metiyonine dönüşümü metiyonin sentetaz ve betain-homosistein metiltransferaz isimli iki enzim tarafından sağlanır. Ciddi hiperhomosisteineminin toplumda görülen en sık nedeni (%90-95) homosisteinden sistatyonin dönüşümünü sağlayan sistatyonin  $\beta$ -sentetaz enzimindeki homozigot defektir ve %5-10 nedeni ise metilentetrahidrofolattan metiltetrahidrofolat dönüşümünü sağlayan MTHFR enzimindeki defektir. Remetilasyon mekanizmasındaki bu en sık görülen defekt, nörolojik disfonksiyon, psikomotor retardasyon, periferik nöropati, konvülsiyon, prematüre vasküler hastalıklar ve tromboemboli ile seyreder (99).

Metilentetrahidrofolat redüktaz geninde görülen 677. nükleotidde meydana gelen bir nokta mutasyonu sonucu sitozin (C) yerine timidin (T) geçmekte ve alanin yerine valin aminoasiti sentezlenmektedir. Bu gen değişimi 1995'de Frosst ve ark. (99) tarafından bulunmuştur. Bu değişim sonucunda enzimin termolabilitesi artmakta ve aktivitesi %50 azalmaktadır (100). Bu mutasyon varlığında enzim aktivitesi %50 azalmasına karşın her olguda hiperhomosisteinemi görülmemektedir. Bu durum hiperhomosisteineminin ortaya çıkışında başka faktörlerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar mutant termolabil MTHFR'in genellikle düşük serum folik asit varlığında hiperhomosisteinemiye yol açtığını göstermiştir (101).

Metilentetrahidrofolat redüktaz'ın iki adet sık rastlanan genetik varyantı vardır. T varyantı MTHFR genindeki 677. nükleotitte C-T polimorfizmi (MTHFR C677T), C

varyantında ise 1298. nükleotidde adenin (A)-sitozin (C) değişimi (MTHFR A1298C) olmaktadır. MTHFR C677T genetik polimorfizminde MTHFR'nin düşük aktiviteye sahip termolabil formu oluşmaktadır. Bu olay da homosistein seviyelerinin artışı ile sonuşlanmaktadır (99). Plazma homosistein seviyeleri MTHFR A1298C heterozigotluğundan ya da homozigotluğundan etkileniyor gibi gorunmemektedir. Bununla birlikte Van Der Put ve ark. (102) birleşik heterozigotluk durumu C677T / A1298C genotipinin plazma homosistein seviyelerinde anlamlı yukselmelerle ilişkili olduğunu gostermiştir. MTHFR mutasyonlarının pediyatrik trombofilideki rolu konusunda az miktarda bilgi elde edilmiş olmasına karşın, yakın zamanlı kanıtlar birleşik heterozigotluk genotipinin fetal yaşama yeteneğindeki bozulmadan sorumlu olabileceğine işaret etmektedir (103).

Metilentetrahidrofolat redüktaz 677 C-T mutasyonu oldukça sıktır ve beyaz ırkta t-MTHFR alleli taşıyıcılığı %60 olarak bildirilmiştir (99). Beyaz ırkın %5 ila 15'inde MTHFR mutasyonu homozigottur (104). Koroner kalp hastalığı ve periferel arteriyel ve venöz trombozda homozigotluk prevalansının daha yuksek olduğu gorlmektedir (105).

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonunun farklı etnik gruplardaki sıklığını Franco ve ark. (106) 1998 yılında yaptıkları bir çalışmayla bildirmişlerdir (Tablo 8).

**Tablo 8. Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonunun farklı etnik gruplardaki sıklığı (106)**

Etnik Grup	MTHFR-Heterozigot	MTHFR-Homozigot
Beyazlar	%52.9	%9.8
Asyalılar	%40	%20
Amerikalı yerliler	%32.5	%7.8
Afrikalı siyahlar	%10.4	%0
Brezilyalı siyahlar	%20	%2

**MTHFR:** Metilentetrahidrofolat redüktaz.

Genetik yatkınlık dışında vitamin B<sub>12</sub>, vitamin B<sub>6</sub> ve folik asit alımı da homosistein duzeyini etkiler. Homosistein değerlerini azaltmasına dayanılarak vitamin desteğinin bir zararı olmadığı bildirilmiştir (107). Vitamin desteğinin inmeli çocuklarda özellikle MTHFR mutasyonu homozigot olanlarda, inmenin tekrarlama riskini azalttığı bildirilmiştir (108).

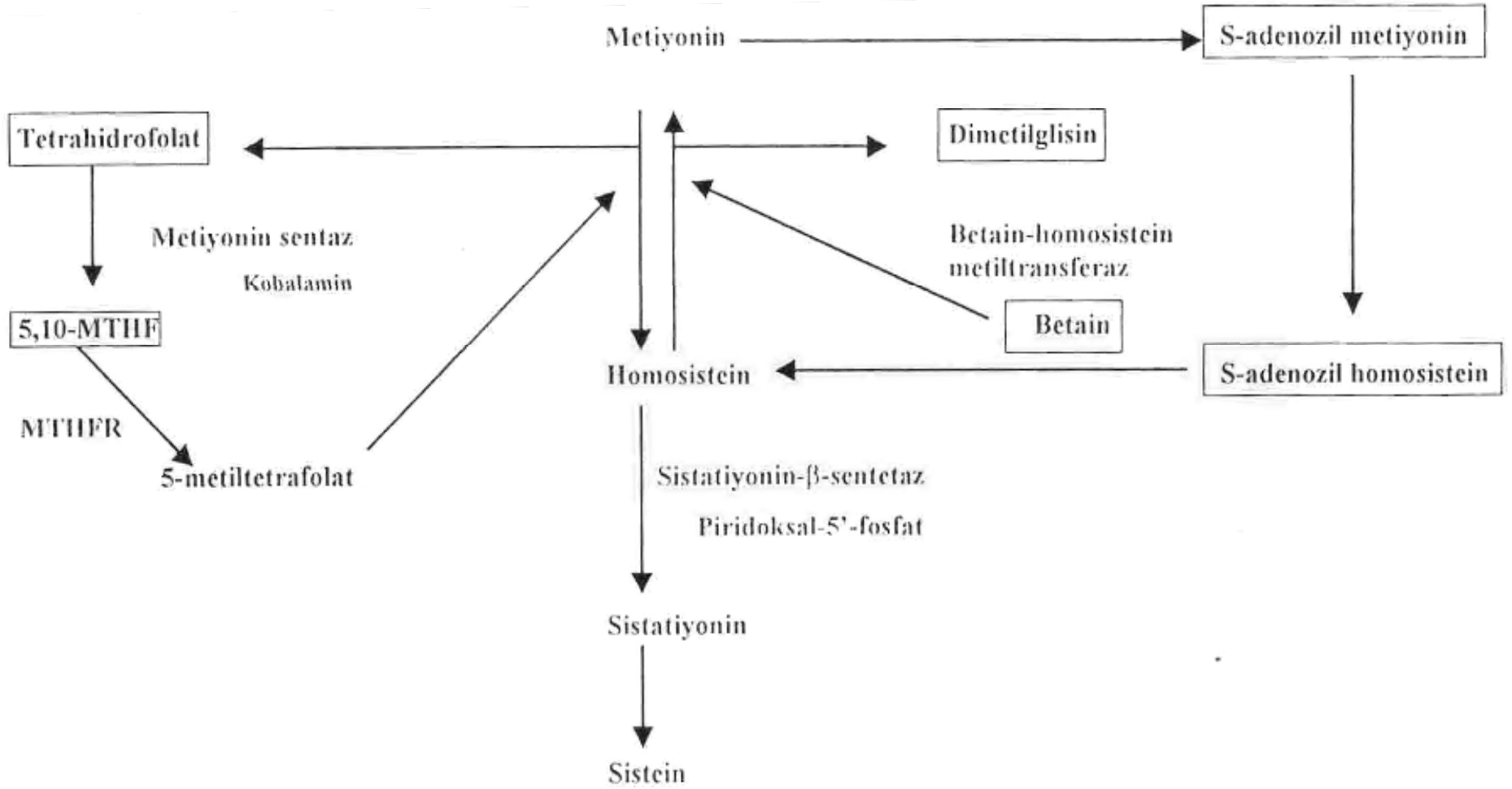


## HİPERHOMOSİSTEİNEMİ

İlk kez 1969'da McCully (109) postmortem çalışmaları takiben homosistinürili hastalarda ciddi aterosklerotik değişikliklerin varlığını gösterdi ve hiperhomosisteinemi ile aterogenez arasında bir bağ olabileceği hipotezini ileri sürdü. Bu araştırmadan sonra yapılan çalışmalarda hafif-orta derecedeki hiperhomosisteineminin de tromboembolik hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (110).

Hiperhomosisteinemi serebrovasküler, periferik vasküler, koroner kalp hastalığı ve tromboz için bilinen bir risk faktörüdür. Yüksek homosistein düzeylerinin direkt olarak endotele toksik olduğu, tromboemboliyi uyardığı, inme ve serebrovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (111).

Homosistein sisteine de dönebilen ve metiyoninden sentezlenen bir aminoasittir. Bu metabolik yolların normal işleyebilmesi için vitamin B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> ve folik asite ihtiyaç vardır. MTHFR, metilentetrahidrofolat dehidrojenaz (MTHFD), metiyonin sentaz (MS), metiyonin sentaz redüktaz (MTRR) homosistein metabolizmasında rol oynayan enzimlerdir (Şekil 1) (112).



Şekil 1. Vitamin B<sub>12</sub>, folat ve homosistein metabolizması (112).

MTHF: Metiltetrahidrofolat; MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz.

Bu enzimlerin aktivitelerinin eksikliği hiperhomosisteinemi ve homosistinüri ile sonuçlanır. Ayrıca vitamin B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> ve folik asit eksikliği homosistein metabolizmasını etkiler ve dolaşımdaki plazma düzeyleri artar (112).

Homosistein düzeyleri bir takım çevresel ve genetik faktörlerden de etkilenir (Tablo 9) (113).

**Tablo 9. Homosistein düzeyini etkileyen faktörler (113)**

<b>Demografik Faktörler:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yaş</li><li>• Cins</li><li>• Etnik köken</li></ul>
<b>Genetik:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Metiyonin sentaz, metilentetrahidrofolat redüktaz ve sistatyonin <math>\beta</math> sentaz gibi metabolik enzimlerin düzeyleri ve gen değişimleri.</li></ul>
<b>Edinsel:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vitamin B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> ve folik asit eksikliği</li><li>• Böbrek fonksiyon bozukluğu</li><li>• Kalp ve diğer organ transplantları</li><li>• Hipotiroidizm</li></ul>
<b>Yaşam Koşulları:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sigara içimi</li><li>• Aşırı alkol</li><li>• Aşırı kahve</li><li>• Fiziksel hareketsizlik</li></ul>

Hiperhomosisteineminin nasıl ateroskleroz, venöz ve arteriyel tromboza yol açtığı bilinmemektedir. Ancak endotel hasarı, koagülasyonun aktivasyonu, trombosit adezyonunun artışı, düz kas proliferasyonunu arttırarak ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterolün damar sertliği yapma özelliğine sahip yoğun küçük parçalara ayrılmasına yol açarak bu olaylara neden olduğu düşünülmektedir. Hiperhomosisteinemi normal populasyonun % 5-10'unda görülmektedir. Venöz trombozlu hastaların %10-25'inde yüksek homosistein düzeyleri saptanmaktadır. Homosistein metabolizmasındaki enzimlerin genindeki mutasyonların homozigot ve heterozigot şeklinde de olsa hiperhomosisteinemiye neden olarak tromboz için risk artışına yol açtıkları ileri sürülmüştür. Klasik homosistinüri (sistatyonin  $\beta$ -sentaz eksikliği) uzun süredir arteriyel vasküler hastalık ve infarktın önemli bir nedeni olarak tanınmaktadır. Yenidoğan, çocukluk çağı ve adolesan döneminde inme olabilir. Homozigot

olanların yarısı genç yaşta venöz tromboz veya prematür aterosklerozdan kaybedilmektedir. Heterozigot bireyler de prematür ateroskleroz için risklidir. Sistatyonin- $\beta$  sentaz mutasyonu nispeten nadirdir (114).

Homosistein düzeylerinin artışına yol açan MTHFR'in termolabil formunun senteziyle sonuçlanan, alaninden valine değişiminden sorumlu, MTHFR geninde 677. nükleotidde C-T polimorfizmini içeren MTHFR mutasyonu oldukça siktir (99).

Sağlıklı çocuklarda total homosistein düzeyleri ile ilgili olarak farklı toplumlarda (Norveç, İspanya, ABD, Belçika) çeşitli bildirimler yapılmıştır (115-118). Akar ve ark. (119)'ın Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada sağlıklı Türk çocuklarında yaşa göre total homosistein düzeyleri ortalama $\pm$ SS olarak 1-6 yaşta  $3.87\pm 1.44$   $\mu\text{mol/L}$ , 7-11 yaşta  $8.70\pm 1.40$   $\mu\text{mol/L}$ , 12-17 yaş  $13.54\pm 1.49$   $\mu\text{mol/L}$  saptanmıştır. Homosistein genç çocuk ve adolesanlarda düşük iken yaşla artmaktadır. Erkek ve kız çocuklar arasında fark saptanmamıştır. Çocukluk çağında homosistein düzeyleri değerlendirilirken, yaş gruplarının dikkate alınması gerekmektedir.

### **Arteriyel Tromboz ve Hiperhomosisteinemi**

Koroner arter hastalığı olan kişilerde, oral metiyonin yükleme testi öncesi veya sonrası plazma sistein-homosistein düzeylerinin yüksek olduğu pek çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (110,120). Yüksek homosistein düzeyleri ile iskemik atak ve iskemik inme arasında da bağlantı olduğu gösterilmiş ve aynı ilişki İngiliz Bölgesel Kalp Araştırma Grubu'nun yaptığı prospektif popülasyona dayalı çalışma ile de desteklenmiştir (110,121).

Tıkalıcı periferik arteriyel hastalığı olan kişilerde oral metiyonin öncesi ve/veya sonrası homosistein düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir. Yüksek homosistein düzeyleri diğer risk faktörlerinden bağımsızdır ve genellikle serum folik asit düzeyleri düşük olan kişilerde görülür. B-mod ultrasonografi kullanılarak yapılan çalışmalarda artmış serum homosistein düzeyleri ile ateroskleroz olmaksızın karotis arter duvarında kalınlaşma arasında korelasyon olduğu bulunmuştur (122,123). Olguların çoğunda hiperhomosisteinemi, azalmış serum vitamin B6 ve folik asit düzeyleri ile birliktedir. Düşük plazma folik asit ve pridoksin düzeyleri, plazma homosisteininden bağımsız olarak da artmış karotis arter stenozu veya koroner arter hastalıkları ile birliktelik gösterir (114,124).

Arteriyel trombozlu hastalarda homosistein metabolizmasındaki genetik anormalliklere yönelik olarak yapılan çalışmalarda özellikle MTHFR geninde homozigot C677T mutasyonunun varlığında kardiyovasküler hastalık riskinin üç kat arttığı gösterilmiştir

(125). Sistatyonin  $\beta$ -sentetaz enziminin genindeki defektlerle ilgili yapılan çalışmaların sonuçları ise tartışmalıdır (110,126).

### **Venöz Tromboz ve Hiperhomosisteinemi**

Tekrarlayan venöz tromboz anamnezi olan hastalarda hiperhomosisteinemi ve venöz tromboz arasındaki ilişki 1995 yılında Lancet'te yayınlanan bir çalışma ile gösterildi (127). Bu çalışmada hiperhomosisteinemi prevalansı, açlık veya metiyonin yüklemesini takiben yapılan ölçümler sonrası benzerdi. Metiyonin yüklemesi sonrası anormal değere sahip hastaların bazıları, açlık sonrası yapılan ölçümlerde tamamen normaldi. Bu nedenle daha güvenilir olması nedeniyle her iki testin birlikte kullanılması önerildi. Daha sonra yapılan çalışmalarda alt ekstremitede venöz tromboz olan hastalarda prevalansın arttığı görülürken (128), st ekstremitedeki venöz trombozlarda bu artış gösterilemedi (129).

Orta derecede hiperhomosisteinemi ve FVL nedeniyle APC rezistansının bir arada olduğu olgularda spontan venöz tromboz riskinin arttığı iki ayrı çalışma da gösterildi (130,131). Yine Mandel ve ark. (132)'ın yaptığı bir çalışmada homosistinrisi olan hastalardan yalnızca FV mutasyonu olanlarda tromboz atakları olduğu gösterildi.

Homosistein metabolizmasındaki genetik anormalliklerle venöz tromboz riski arasındaki ilişki tartışmalıdır. C677T mutasyonunun bir risk faktörü olduğu gösterilmişse de trombozlu hastalarda bu mutasyonun prevalansının kontrollerden farklı olmadığı ancak, FV gen mutasyonu ile birlikte olduğunda tromboz riskinin arttığı tespit edilmiştir (133,134).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Servisi'nde inme tanısıyla yatırılan, Çocuk Nöroloji Polikliniği ve Çocuk Hematoloji Polikliniği'nden ve ayrıca özel eğitim ve fizyoterapi programları için Trakya Üniversitesi Zihinsel ve Hareket Özürlü Çocuklar Eğitim, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde takip edilen 1 ay-18 yaş arasındaki iskemik inmeli çocuklar üzerinde yapıldı.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu Kararları'na, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Ek-1). Çalışma ve kontrol gruplarına seçilen çocukların tümünün ailelerine çalışma hakkında bilgi verildi ve gönüllü olur formu imzalatıldı (Ek-2). Çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (TÜBAP-650) olarak kabul edilip, desteklendi (Ek-3).

Doğumdan sonra normal gelişim gösterirken 1 ay-18 yaş arasında aniden spontan iskemik inme gelişen 19 çocuk çalışma grubunu oluşturdu. Yenidoğan döneminde inme geçirenler, doğum asfiksisi ve spastik palsi sekeli olanlar çalışma grubuna alınmadı. Çalışmaya alınan çocuklar cinsiyet, iskemik inme başlangıç yaşı, tetkik alınan yaş, etnik köken (Trakya, Anadolu, Balkan göçmeni), trombofili aile öyküsü varlığı ile değerlendirildi. İskemik inmeli çocuklar BBT ya da kraniyal MR görüntüleme bulgularında arteriyel infarkt alanı doğrulanarak çalışma grubuna alındı. Bu veriler ailelerden alınan bilgilerden ve hastaların yatış ve poliklinik takip dosyalarındaki bilgilere göre düzenlendi.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sağlam Çocuk Polikliniği'ne başvuran 1 ay-18 yaş arasındaki 19 sağlam çocuk kontrol

grubunu oluşturdu. Çalışma ve kontrol grubundaki çocuklar, aynı yaş ve aynı cinsde birebir eşlenecek şekilde seçildi.

### **Kan Örneklerinin Alınması ve Çalışma Yöntemi**

Çalışma ve kontrol gruplarında bulunan çocukların tümünden homosistein düzeyi çalışılmak üzere alınan kan örnekleri serumu ayrıldıktan sonra 2 ml'lik eppendorf tüpüne konularak -80 °C'de saklandı. Homosistein düzeyi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Laboratuvarı'nda BIODPC Immulite One cihazında (BIODPC, USA) kimyasal immunoassay yöntemi ile homosistein kiti Immulite One (BIODPC, USA) kullanılarak çalışıldı. Bu kit için serum homosistein referans aralığı 5-15 µmol/L olarak verilmiştir. 15 µmol/L'nin üzeri hiperhomosisteinemi olarak belirtilmiştir. Ancak bu değerler erişkin için olduğundan, bu çalışmada homosistein için Akar ve ark. (119)'ın sağlıklı Türk çocuklarında yaşa göre homosistein düzeylerini saptadıkları çalışmanın sonuçları referans olarak alınmıştır. Akar ve ark.'ın (119) çalışmasında Türk çocuklarında yaşa göre homosistein düzeyleri ortalama±SS olarak 1-6 yaşta 3.87±1.44 µmol/L, 7-11 yaşta 8.70±1.40 µmol/L, 12-17 yaş 13.54±1.49 µmol/L saptanmıştır. Buna dayanarak bizim çalışmamızda hiperhomosisteinemi olarak kabul ettiğimiz sınır değerler 1-6 yaşta 6.75 µmol/L, 7-11 yaşta 11.5 µmol/L, 12-17 yaşta 16.52 µmol/L olarak belirlendi.

Her iki gruptan 2 adet 5 cc'lik asit sitrat bulunan tüpe 2 cc kan örneği alınarak +4 °C'de saklandı. Bu kan örneklerinden ise Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Laboratuvarı'nda Pronto Diagnostics 9909-01M Prothrombin 20210 kiti (Israel) kullanılarak PT G20210A mutasyonu ve Pronto Diagnostics 9910-01M MTHFR C677T kiti (Israel) kullanılarak MTHFR C677T mutasyonu çalışıldı. PT G20210A mutasyonu ve MTHFR C677T mutasyonu çalışılması için uygulanan yöntemde; periferik kan lenfositlerinden elde edilen genomik DNA, PCR uygulanarak amplifiye edilmektedir. Daha sonra elde edilen amplifiye DNA, Tag veya Mnl gibi enzimler ile enzimatik sindirime uğratılır. Elde edilen DNA parçacıkları boya ile işaretlenerek yüksek rezolüsyonlu agaroz jel elektroforez işlemine tabi tutularak oluşan bantlardan olgunun gen bölgesinde mutasyon varlığı saptanmaktadır.

İskemik inmeli ve sağlıklı kontrol grubundaki çocuklar demografik veriler olarak cinsiyet, etnik köken, tetkik yaşı ve aile öyküleri yönünden, laboratuvar olarak da PT G20210A mutasyonu, MTHFR C677T mutasyonu ve serum homosistein düzeyi bakımından karşılaştırıldı. Ayrıca hiperhomosisteinemi ve MTHFR C677T mutasyonu arasındaki ilişki bakımından da karşılaştırıldı.

## İstatistiksel Değerlendirme

Değerler uygulanan teste göre ortalama  $\pm$  standart sapma (SS), ortanca, minimum-medyan-maksimum veya olgu sayısı (%) olarak verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu tek rneklem Kolmogorov Smirnov 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 değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Yaş gruplarına göre homosistein düzeylerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. İskemik inmeyi etkileyen faktörleri belirlemede lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel analizler Statistica 7.0 (lisans kodu: 31N6YUCV38) paket programı kullanılarak yapıldı.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.



## BULGULAR

Çalışma grubundaki çocukların 9'u erkek (%47.4), 10'u kız (%52.6), kontrol grubundaki çocukların 9'u erkek (%47.4), 10'u kız (%52.6) idi. Cinsiyet bakımından çalışma ve kontrol grubundaki çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Çocukların etnik kökenlerine bakıldığında, çalışma grubundaki 19 çocuğun 12'si (%63.2), kontrol grubundaki 19 çocuğun 16'sı (%84.2) Trakya'nın yerlisi idiler. Geri kalan çocuklardan çalışma grubundakilerin 7'si (%36.8) Balkan'lardan; kontrol grubundakilerin 3'ü (%15.8) Anadolu'dan göç etmişlerdi. Çalışma grubunda Anadolu, kontrol grubunda ise Balkan göçmeni bulunmuyordu. Etnik köken bakımından çalışma ve kontrol gruplarındaki çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.005$ ).

Çalışma grubundaki çocukların tetkik sırasındaki yaş ortalamaları {ortalama $\pm$ SS, [medyan (min.-maks.)]}  $10.0 \pm 6.0$  yıl [10 (1-18) yıl], kontrol grubundakilerin  $10.0 \pm 6.0$  yıl [10 (1-18) yıl] olarak bulundu. Tetkik yaşı bakımından çalışma ve kontrol gruplarındaki çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). İnmeli çocukların inme yaşı  $2.6 \pm 3.3$  yıl [1 (0.5-11) yıl] olarak bulundu.

İnmeli 19 çocuktan 11'inin (%57.9) ailesinde kalıtsal trombofili düşündürecek tromboz öyküsü vardı. Kontrol grubundaki çocukların hiçbirinin ailesinde kalıtsal trombofili düşündürecek tromboz öyküsü yoktu. Aradaki fark istatistiksel olarak önemli olarak değerlendirildi. ( $\chi^2= 15.481$ ,  $p<0.001$ ). Ailesinde kalıtsal trombofili düşündürecek tromboz öyküsü olanlarda, olmayanlara göre iskemik inme 2.375 kat daha fazla saptandı (OR: 2.375;

%95 GA: 1.402-4.024).

Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların demografik özellikleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların demografik özellikleri**

Demografik özellikler	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
	(n=19)	(n=19)	
	[n (%)]	[n (%)]	
<b>Cinsiyet</b>			
Kız	10 (52.6)	10 (52.6)	1.0*
Erkek	9 (47.4)	9 (47.4)	
<b>Etnik Köken</b>			
Trakya	12 (63.2)	16 (84.2)	0.005*
Balkan göçmeni	7 (36.8)	0 (0)	
Anadolu	0 (0)	3 (5.8)	
<b>Aile Öyküsü</b>			
Var	11 (57.9)	0 (0)	<0.001*
Yok	8 (42.1)	19 (100)	
<b>Tetkik Yaşı</b>			
Ortalama ± SS, yıl	10.0 ± 6.0 yıl	10.0 ± 6.0 yıl	0.979**
Medyan (min.-maks.)	10 (1-18)	10 (1-18)	
<b>İnme Yaşı</b>			
Ortalama ± SS, yıl	2.6 ± 3.3	-	-
Medyan (min.-maks.)	1 (0.5-11)	-	

\* Ki-kare testi; \*\*Mann Whitney U testi.

Çalışma grubundaki çocukların homosistein düzeyi ortalama ± SS [medyan (min.-maks.)] olarak 15.08±10.8 [12.6 (2-50)] µmol/L, kontrol grubundakilerin 9.33±5.21 [7.45 (4.33-23.9)] µmol/L saptandı (p=0.014).

Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların homosistein düzeyi ortalamaları Tablo 11'de verilmiştir.

**Tablo 11. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların homosistein düzeyi ortalamaları**

<b>Homosistein (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>		<b>p</b>
<b>Ortalama <math>\pm</math> SS</b>		
<b>Medyan (min.-maks.)</b>		
<b>Çalışma Grubu</b> <b>(n=19)</b>	<b>Kontrol Grubu</b> <b>(n=19)</b>	
15.08 $\pm$ 10.8	9.33 $\pm$ 5.21	0.014*
12.6 (2.0-50.0)	7.45 (4.33-23.9)	

\*Mann Whitney U Testi.

Homosistein düzeyleri yaş gruplarına göre gruplandırıldığında, çalışma grubunda homosistein düzeyi yüksek olanların oranı %52.6 iken, kontrol grubunda ise % 21.1 olarak saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $\chi^2= 4.071$ ;  $p=0.044$ ). Hiperhomosisteinemi varlığının, yokluğuna göre iskemik inme riskini 4.167 kat artırdığı saptandı (OR: 4.167; %95 GA: 1.003-17.305).

Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların hiperhomosisteinemi sıklığı Tablo 12’de verilmiştir.

**Tablo 12. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların hiperhomosisteinemi sıklığı**

	<b>Çalışma Grubu</b> <b>(n=19)</b>	<b>Kontrol Grubu</b> <b>(n=19)</b>	<b>p</b>
<b>Hiperhomosisteinemi</b> <b>[n (%)]</b>	10 (52.6)	4 (21.1)	0.044*

\*Ki-kare testi.

Çalışma grubundaki çocukların yaş gruplarına göre homosistein değerleri ortalama $\pm$ SS [medyan (min.-maks.)] olarak 1-6 yaşta 15.6 $\pm$ 17.3 [10.5 (2-50)]  $\mu\text{mol/L}$ , 7-11 yaşta 11.1 $\pm$ 5.4 [10.3 (4.3-19.2)]  $\mu\text{mol/L}$ , 12-18 yaşta 17.1 $\pm$ 7.4 [13.4 (11.3-31.8)]  $\mu\text{mol/L}$  saptanmıştır.

Çalışma grubundaki çocukların yaş gruplarına göre homosistein değerleri Tablo 13’de verilmiştir.

**Tablo 13. Çalışma grubundaki çocukların yaş gruplarına göre homosistein değerleri**

	Yaş grupları			p
	1-6 yaş (n=6)	7-11 yaş (n=5)	12-18 yaş (n=8)	
<b>Homosistein (µmol/L)</b>				
<b>Ortalama ± SS</b>	15.6±17.3	11.1±5.4	17.1±7.4	0.162*
<b>Medyan (min.-maks.)</b>	10.5 (2.0-50.0)	10.3 (4.3-19.2)	13.4 (11.3-31.8)	

\* Kruskal-Wallis testi.

Kontrol grubundaki çocukların yaş gruplarına göre homosistein değerleri ortalama±SS [medyan (min.-maks.)] olarak 1-6 yaşta 12.3±8.1 [9.5 (5-23.9)] µmol/L, 7-11 yaşta 8.2±2.1 [8.2 (6-11)] µmol/L, 12-18 yaşta 7.7±2.9 [7.2 (4.3- 13.2) ] µmol/L saptanmıştır.

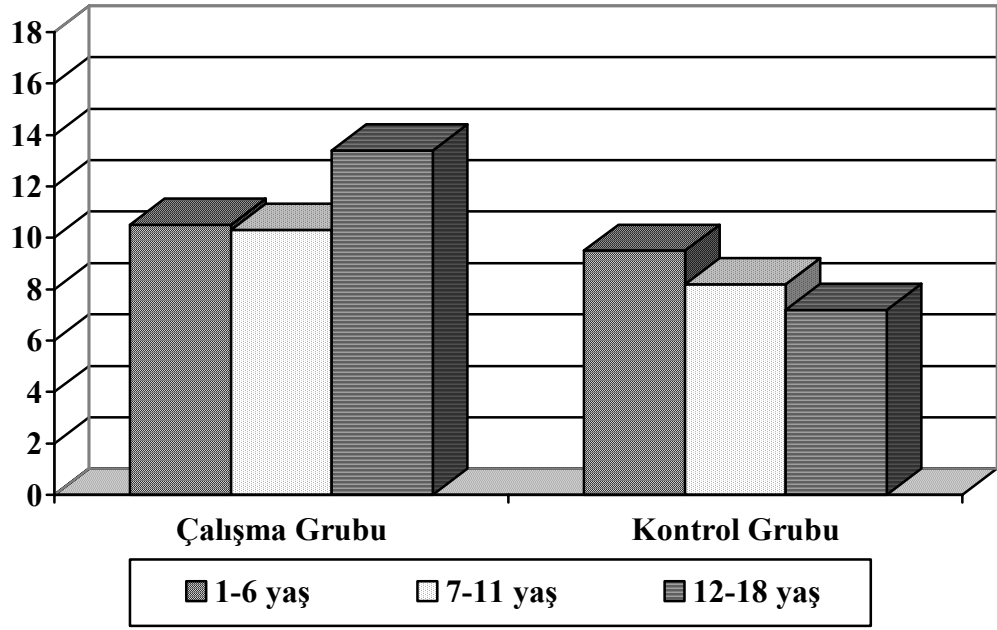
Kontrol grubundaki çocukların yaş gruplarına göre homosistein değerleri Tablo 14’de verilmiştir.

**Tablo 14. Kontrol grubundaki çocukların yaş gruplarına göre homosistein değerleri**

	Yaş grupları			p
	1-6 yaş (n=6)	7-11 yaş (n=5)	12-18 yaş (n=8)	
<b>Homosistein (µmol/L)</b>				
<b>Ortalama ± SS</b>	12.3±8.1	8.2±2.1	7.7±2.9	0.745*
<b>Medyan (min.-maks.)</b>	9.5 (5-23.9)	8.2 (6-11)	7.2 (4.3-13.2)	

\* Kruskal-Wallis testi.

Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların ortalama homosistein değerleri Şekil 2’de gösterilmiştir.



**Şekil 2. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların ortalama homosistein değerleri**

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonu çalışma grubundaki 19 kişinin 7'sinde (%36.8) heterozigot mutant, 2'sinde (%10.5) homozigot mutant ve kontrol grubundaki 19 kişinin 12'sinde (%63.2) heterozigot mutant, 1'inde (%5.3) homozigot mutant olarak saptanmıştır. Çalışma grubundaki 10 kişi (%52.6) ve kontrol grubundaki 6 kişi (%31.6) homozigot sağlam olarak saptanmıştır. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların MTHFR C677T mutasyonu sıklığı arasında önemli bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

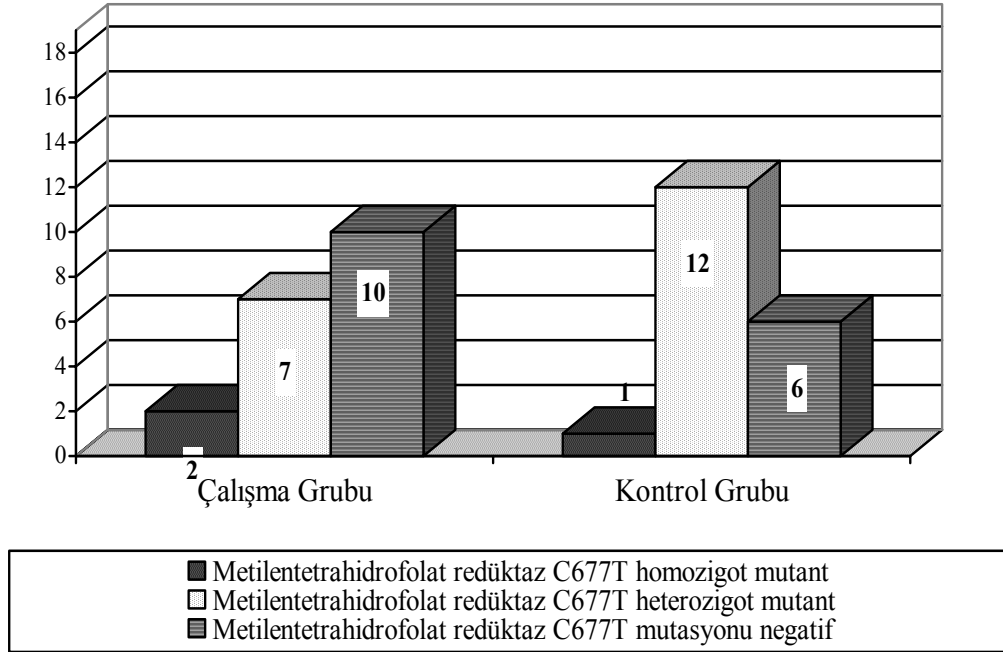
Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların MTHFR C677T mutasyonu sıklığı Tablo 15'de verilmiştir.

**Tablo 15. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonu sıklığı**

Mutasyon		Çalışma Grubu (n=48)	Kontrol Grubu (n=53)	p
		[n (%)]	[n (%)]	
MTHFR C677T Mutasyonu	Heterozigot mutant	7 (36.8)	12 (63.2)	0.266*
	Homozigot mutant	2 (10.5)	1 (5.3)	
	Negatif	10 (52.6)	6 (31.6)	

\*Ki-kare testi; MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz.

Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların MTHFR C677T mutasyonu sıklığı Şekil 3’de gösterilmiştir.



**Şekil 3. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonu sıklığı**

Yaşa göre homosistein düzeyi ile MTHFR C677T mutasyonu arasında ilişki arandığında, çalışma grubunda homosistein düzeyi yüksek olan 10 kişinin 1’inde (%10) MTHFR C677T mutasyonu homozigot mutant, 3’ünde (%30) MTHFR C677T mutasyonu heterozigot mutant ve 6’sında (%60) MTHFR C677T mutasyonu olmadığı saptanmıştır. Homosistein düzeyi normal olan 9 kişinin 1’inde (%11.1) MTHFR C677T mutasyonu homozigot mutant, 4’ünde (%44.4) MTHFR C677T mutasyonu heterozigot mutant olarak ve 4’ünde (%44.4) MTHFR C677T mutasyonu olmadığı saptanmıştır. Kontrol grubunda homosistein düzeyi yüksek olan 4 kişinin 3’ünde (%75) MTHFR C677T mutasyonu heterozigot mutant olarak ve 1’inde (%25) MTHFR C677T mutasyonu olmadığı saptanmıştır. Kontrol grubunda homosistein düzeyi normal olan 15 kişinin 1’inde (%6.7) MTHFR C677T mutasyonu homozigot mutant, 9’unda (%60) MTHFR C677T mutasyonu heterozigot mutant ve 5’inde (%33.3) MTHFR C677T mutasyonu olmadığı saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz saptanmıştır ( $p>0.05$ ).

Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların homosistein düzeyi ile MTHFR C677T mutasyonunun arasındaki ilişkinin karşılaştırılması Tablo 16’da verilmiştir.

**Tablo 16. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların homosistein düzeyi ile metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonunun ilişkisinin karşılaştırılması**

Parametre	Çalışma Grubu (n=19)		Kontrol Grubu (n = 19)	
	Homosistein		Homosistein	
	Yüksek	Normal	Yüksek	Normal
	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]
<b>MTHFR Homozigot mutant</b>	1 (10)	1 (11.1)	0 (0)	1 (6.7)
<b>MTHFR Heterozigot mutant</b>	3 (30)	4 (44.4)	3 (75)	9 (60)
<b>MTHFR Negatif</b>	6 (60)	4 (44.4)	1 (25)	5 (33.3)
<b>p</b>	0.782*		0.799*	

\*Ki-Kare testi; **MTHFR**: Metilentetrahidrofolat redüktaz.

Protrombin G20210A mutasyonu, çalışma grubundaki 19 kişinin 1'inde (%5.3) heterozigot mutant saptanmıştır. Kontrol grubundakilerde heterozigot mutant PT G20210A mutasyonu saptanmamıştır. Her iki grupta da homozigot mutant olan kişi saptanmamıştır. Çalışma grubundaki 18 kişi (%94.7) ve kontrol grubundaki 19 kişi (%100) homozigot sağlam olarak saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak önemsizdir ( $p>0.05$ ).

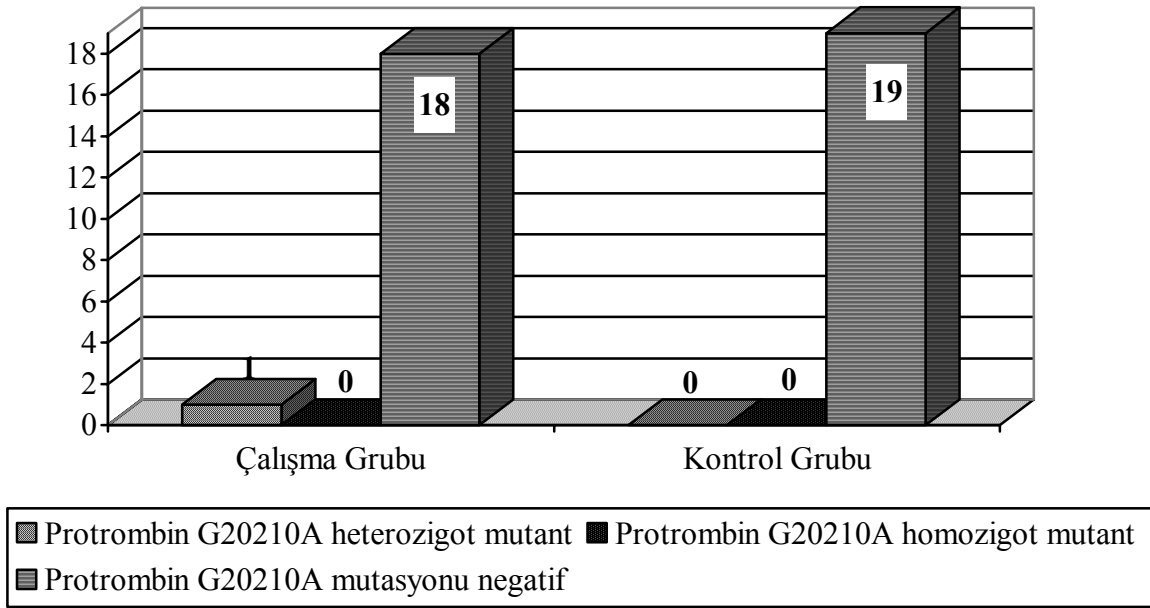
Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların protrombin G20210A mutasyonu sıklığı Tablo 17'de verilmiştir.

**Tablo 17. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların Protrombin G20210A mutasyonu sıklığı**

Mutasyon		Çalışma Grubu (n=19)	Kontrol Grubu (n=19)	p
		[n (%)]	[n (%)]	
Protrombin G20210A Mutasyonu	Heterozigot mutant	1 (5.3)	0 (0)	0.311*
	Homozigot mutant	0 (0)	0 (0)	
	Negatif	18 (94.7)	19 (100)	

\*Ki-kare testi.

Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların protrombin G20210A mutasyonu sıklığı Şekil 4’de gösterilmiştir.



**Şekil 4. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların Protrombin G20210A mutasyonu sıklığı**

Kombine trombofili risk faktörlerine bakıldığında; hiperhomosisteinemi ve MTHFR C677T mutasyonu birlikteliği olan çalışma grubunda 4 çocuk (%21), kontrol grubunda ise 3 çocuk (%16) bulunuyordu. Hiperhomosisteinemi ve PT G20210A mutasyonu birlikteliği ise her iki grupta da saptanmadı. Çalışma grubunda PT G20210A mutasyonu ve MTHFR C677T mutasyonu birlikteliği olan 1 çocuk (%5) bulunurken, kontrol grubunda yoktu.



Hiperhomosisteinemi, MTHFR C677T mutasyonu ve PT G20210A mutasyonu birlikteliği ise her iki grupta da saptanmadı.

Çalışma ve kontrol grubundaki çocuklarda saptanan kombine trombofili risk faktörlerinin dağılımı Tablo 18’de verilmiştir.

**Tablo 18. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların kombine trombofili risk faktörlerinin dağılımı**

<b>Kombine Trombofili Risk Faktörleri</b>	<b>Çalışma Grubu (n=19) [n (%)]</b>	<b>Kontrol Grubu (n=19) [n (%)]</b>	<b>p</b>
<b>Protrombin G20210A Mutasyonu + MTHFR C677T Mutasyonu</b>	1 (5)	0 (0)	1.000*
<b>MTHFR C677T Mutasyonu + Hiperhomosisteinemi</b>	4 (21)	3 (16)	1.000*
<b>Protrombin G20210A Mutasyonu + Hiperhomosisteinemi</b>	0 (0)	0 (0)	1.000*
<b>Protrombin G20210A Mutasyonu + MTHFR C677T Mutasyonu + Hiperhomosisteinemi</b>	0 (0)	0 (0)	1.000*

\*Ki-kare testi; **MTHFR**: Metilentetrahidrofolat redüktaz.

İskemik inmeyi etkileyebilecek olası faktörler (yaş, cinsiyet, etnik köken, aile öyküsü, MTHFR C677T mutasyonu, PT G20210A mutasyonu, hiperhomosisteinemi) lojistik regresyon analizi ile birlikte incelendi. Analiz sonucunda istatistiksel olarak hiçbir faktör anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışma grubundaki çocukların demografik özelliklerinin dökümü Tablo 19’da, kontrol grubundaki çocukların demografik özelliklerinin dökümü Tablo 20’de, çalışma grubundaki çocukların trombofili parametrelerinin dökümü Tablo 21’de, kontrol grubundaki çocukların trombofili parametrelerinin dökümü Tablo 22’de ve çalışma grubundaki çocukların görüntüleme bulgularının dökümü Tablo 23’de verilmiştir.

**Tablo 19. Çalışma grubundaki çocukların demografik özelliklerinin dökümü**

Olgu no	Adı Soyadı	Protokol no	Cinsiyet	Yaş	İnme yaşı	Etnik köken	Aile öyküsü
1.	B.B.	228845	E	1	1	Trakya	Var
2.	S.Ş.	227689	K	2	0.5	Trakya	Var
3.	S.K.	245601	K	2	2	Trakya	Yok
4.	T.K.	1957	K	4	0.5	Balkan Göçmeni	Yok
5.	B.A.	3836	K	4	0.5	Trakya	Yok
6.	S.Z.	24239	K	5	1	Trakya	Var
7.	B.C.	199588	E	7	3.5	Trakya	Var
8.	B.A.	10755	E	8	0.5	Balkan Göçmeni	Yok
9.	A.T.	23957	E	10	0.5	Trakya	Var
10.	A.Ö.	228205	E	10	0.5	Balkan Göçmeni	Var
11.	E.T.	10867	K	11	5	Trakya	Var
12.	Ş.K.	49196	K	13	0.5	Trakya	Yok
13.	E.Y.	40229	E	14	4	Trakya	Yok
14.	A.B.K.	39159	E	14	1	Balkan Göçmeni	Yok
15.	M.Ü.	6661	K	16	5	Balkan Göçmeni	Var
16.	G.I.	216162	K	17	11	Balkan Göçmeni	Yok
17.	E.K.	215597	E	18	0.5	Trakya	Var
18.	S.T.	18744	E	18	11	Balkan Göçmeni	Var
19.	G.H.	5814	K	18	1	Trakya	Var

**Tablo 20. Kontrol grubundaki çocukların demografik özelliklerinin dökümü**

Olgu no	Adı Soyadı	Protokol no	Cinsiyet	Yaş	Etnik köken	Aile öyküsü
1.	E.B	236280	E	1	Trakya	Yok
2.	A.K	235824	K	2	Trakya	Yok
3.	K.K	193327	K	2	Trakya	Yok
4.	A.K	235826	K	4	Trakya	Yok
5.	H.G.Ü	182920	K	4	Trakya	Yok
6.	S.G	237422	K	5	Trakya	Yok
7.	E.D	236260	E	7	Trakya	Yok
8.	D.D	96915	E	8	Trakya	Yok
9.	B.Ö	221619	E	10	Trakya	Yok
10.	V.Ç	237047	E	10	Anadolu	Yok
11.	B.İ	38131	K	11	Anadolu	Yok
12.	S.C	33153	K	13	Anadolu	Yok
13.	T.Y	237491	E	14	Trakya	Yok
14.	M.U	238100	E	14	Trakya	Yok
15.	B.Ş	109318	K	15	Trakya	Yok
16.	H.M	53100	K	17	Trakya	Yok
17.	E.I	75675	E	18	Trakya	Yok
18.	Ö.B	311162	E	18	Trakya	Yok
19.	B.A	164441	K	18	Trakya	Yok

**Tablo 21. Çalışma grubundaki çocukların trombofilik parametrelerinin dökümü.**

<b>Olgu no</b>	<b>MTHFR Homozigot mutant</b>	<b>MTHFR Heterozigot mutant</b>	<b>Homosistein (µmol/L)</b>	<b>Hiperhomosisteinemi</b>	<b>PT G20210A Homozigot mutant</b>	<b>PT G20210A Heterozigot mutant</b>
1.	-	-	10.9	+	-	-
2.	-	+	6.92	+	-	-
3.	-	+	2	-	-	-
4.	-	+	14.1	+	-	-
5.	-	-	10.1	+	-	-
6.	-	-	50	+	-	-
7.	-	-	12.6	+	-	-
8.	-	+	9.19	-	-	-
9.	-	+	4.35	-	-	+
10.	-	-	19.2	+	-	-
11.	-	-	10.3	-	-	-
12.	-	-	13	-	-	-
13.	-	-	25.4	+	-	-
14.	-	+	12.3	-	-	-
15.	-	-	12.8	-	-	-
16.	+	-	31.8	+	-	-
17.	-	+	16.6	+	-	-
18.	-	-	11.3	-	-	-
19.	+	-	13.8	-	-	-

**MTHFR:** Metilentetrahidrofolat redüktaz; **PT:** Protrombin.

**Tablo 22. Kontrol grubundaki çocukların trombofilik parametrelerinin dökümü**

<b>Olgu no</b>	<b>MTHFR Homozigot mutant</b>	<b>MTHFR Heterozigot mutant</b>	<b>Homosistein (µmol/L)</b>	<b>Hiperhomosisteinemi</b>	<b>PT G20210A Heterozigot mutant</b>	<b>PT G20210A Homozigot mutant</b>
1.	-	+	6.68	-	-	-
2.	-	+	23.9	+	-	-
3.	-	-	5.01	-	-	-
4.	-	-	5.51	-	-	-
5.	-	-	12.5	+	-	-
6.	-	+	6	-	-	-
7.	-	+	9.74	-	-	-
8.	-	+	11	-	-	-
9.	+	-	8.25	-	-	-
10.	-	-	6.33	-	-	-
11.	-	+	4.52	-	-	-
12.	-	+	7.45	-	-	-
13.	-	-	8.52	-	-	-
14.	-	+	7	-	-	-
15.	-	-	4.33	-	-	-
16.	-	+	24.2	+	-	-
17.	-	+	13.2	+	-	-
18.	-	+	6.65	-	-	-
19.	-	+	10.3	-	-	-

**MTHFR:** Metilentetrahidrofolat redüktaz; **PT:** Protrombin.

**Tablo 23. Çalışma grubundaki çocukların görüntüleme bulgularının dökümü.**

<b>Olgu no</b>	<b>BBT</b>	<b>MRG</b>	<b>MRA</b>	<b>MRV</b>
1.		Sol serebral hemisferi tama yakın tutan bazal ganglionlarla sınırlı akut iskemik infarkt. Sol posterior periferik border zonda kontrast tutulumu gösteren subakut dönem ile uyumlu infarkt alanı. Sağ oksipitoparietalde posterior serebral arter alanına uyar kronik dönem infarkt izlenmektedir. Supraventriküler sağ frontal lobda fokal akut iskemik infarkt alanları dikkati çekmektedir.	Her iki inferior serebral arter dolumu izlenmemektedir. (oklüde) Sağ median serebral arter ve her iki anterior serebral arter dolumu tabiidir. (muhtemelen eksternal karotid arter üzerinden). Sol median serebral arter silüet tarzında görülmektedir. Baziller arter tabii olup her iki posterior serebral arter P1 segment distalinde dolum gözlenmemektedir.	
2.		Sol korona radiatada fokal kronik infarkt.	Normal.	Normal
3.		Sol median serebral arter sulama alanına uyar bazal ganglion ve periferik border zonları içine alan akut iskemik infarkt. Sol lateral ventrikül bası altında olup, orta hat sağa deviyedir.	Basiller arter ve her iki inferior serebral arter kalibrasyonunda ileri derecede azalma görülmektedir. Sol median serebral arterde akım izlenmemektedir (oklüde). Her iki posterior serebral arter traktında ve sağ perisilvianda dilate kıvrımlı vasküler yapılar (kollateral oluşumlar) mevcuttur.	Dural venöz sinüsler patenttir.
4.		Sol frontotemporoparietalde lentiform nükleusu içine alan retraktıl özellikte kronik infarkt görülmektedir.	Sol median serebral arter çıkımında oklüdedir.	
5.	Sol median serebral arter sulama alanında bazal ganglionlarla sınırlı eski infarkt.			
6.	Sol temporoparietalde iskemik infarkt.			
7.		Sağ talamus ve kaudat nükleus başında kronik infarkt mevcuttur		
8.		Sağ median serebral arter alanı ile uyumlu kronik infarkt.		

**BBT:** Bilgisayarlı beyin tomografi; **MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme; **MRA:** Manyetik rezonans anjiyografi; **MRV:** Manyetik rezonans venografi.

**Tablo 23 (devamı). Çalışma grubundaki çocukların görüntüleme bulgularının dökümü.**

<b>Olgu no</b>	<b>BBT</b>	<b>MRG</b>	<b>MRA</b>	<b>MRV</b>
9.		Sağ median serebral arter sulama alanına uyan periferik border zonları içine alan kronik infarkt.	Sol inferior serebral arter izlenmemektedir (oklüde) Sağ median serebral arter çıkımında oklüdedir. Baziller arter elongedir.	Dural venöz sinüsler patenttir. Sol transver ve sigmoid sinus hipoplaziktir.
10.		Sol temporofrontoparietalde median serebral arter sulama alanı ile uyumlu ve bazal ganglionlarla sınırlı korpus kallozum trunkusunu da içine alan kronik infarkt. Sağ posterior periferik border zonda temporal lob uzanımlı kronik infarkt.	Sol median serebral arter kalibrasyonunda azalma ve sol anterior serebral arter zayıf dolum izlenmektedir.	Dural venöz sinüsler patenttir.
11.		Sol bazal ganglionik kronik infarkt		
12.		Sol median serebral arter alanında geçirilmiş infarkta bağlı sol serebral hemisfer atrofik, solda porensfali		
13.		Sağ talamusda laküner enfakt odağı		
14.		Sol kapsüla internada eski infarkt		
15.	Sağ temporoparietal bölgede iskemik infarkt			
16.	Bilateral bazal ganglionik ve sağ frontal infarkt	Her iki lentiform ve sağ kaudat nukleus başında eski infarkt		
17.	Sağ frontotemporal bölgede infarkt			
18.	Sol lateral ventrikül frontal bölgesi ve sol occipital bölgede infarkt.			
19.	Sol korona radiatada ventrikülde retraksiyon oluşturan küçük iskemik infarkt.			

**BBT:** Bilgisayarlı beyin tomografi; **MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme; **MRA:** Manyetik rezonans anjiyografi; **MRV:** Manyetik rezonans venografi.

## TARTIŞMA

Hemen her yaş grubunu ilgilendiren multifaktöryel bir bozukluk olan tromboza çocuklarda nadir rastlanmakla birlikte gelişen klinik ve moleküler laboratuvar teknikleri ile birlikte pediatrik tromboembolik olayların daha fazla tanımlanmasına olanak sağlanmış ve tromboz nedenlerinin aydınlatılması konusunda çabalar artmıştır. Bu amaçla araştırmacılar edinsel ve kalıtsal protrombotik anormallikler üzerine yoğunlaşmışlardır. Arteriyel iskemik inmeli ve sinovenöz trombozlu çocuklarda konjenital ve kazanılmış protrombotik bozukluklar bildirilmiştir (135).

Protrombin G20210A mutasyonu sıklığı çeşitli bölgelere ve ırklara göre büyük farklılık göstermektedir. Bu gen mutasyonunun değişik bölgelerde yaşayan sağlıklı kontrollerdeki sıklığını saptamaya yönelik olarak 9 farklı ülkedeki 11 merkezde 5527 birey üzerinde tarama yapılmıştır. Bu çalışmada hiç homozigot birey yoktur ve taşıyıcı oranı %0.7-4 arasında olup, genel ortalama %2.3 olarak bulunmuştur. Kuzey Avrupa'da insidans %1.7 iken, güney de bu oran %3'tür. Afrika ve Asya'da ise nadir olarak görülmektedir (70). Akar ve ark. (134) yaptıkları çalışmada ülkemizde PT G20210A mutasyonunun sağlıklı insanlarda %2.7, Kıbrıslı Türklerde ise %8.1 oranında bulunduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda PT G20210A mutasyonunun iskemik inmedeki rolü istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur.

Protrombin G20210A mutasyonunun pediatrik yaş grubunda serebral arteriyel trombozlarındaki rolü tartışmalıdır. Akar ve ark. (11) 2 ay-13 yaş arasındaki çocuklarda yaptıkları çalışmada, PT G20210A mutasyonunu 32 serebral infarktlı çocuktan 7'sinde



(%21.8) (OR 8.2; %95 GA 2.47-27.6) ve kontrol grubundaki 189 sağlıklı çocuktan 5'inde (%2.6) saptadıklarını ve bu mutasyonun pediatrik yaş grubunda serebral infarkt oluşmasında önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Yine Akar ve ark. (136) serebral arteriyel trombozlu 10 ay-18 yaş arasındaki Türk çocuklarda yaptıkları çalışmada, PT G20210A mutasyonunun %17.8 (28 hastanın 5'inde) sıklıkta bulunduğunu, bununla serebral arteriyel tromboz riskini 7.4 kat artırdığını bildirmişlerdir. Nowak-Göttl ve ark. (137) Almanya'da iskemik inmeli çocuklarda yaptıkları çalışmada %6 vakada PT G20210A mutasyonu saptadıklarını ve tromboz riskini 4.7 kat artırdığını bildirmişlerdir. Barreirinho ve ark. (138) Portekiz'de 2 ay-13 yaş arasındaki çocuklarda yaptıkları kontrollü vaka çalışmasında iskemik inmeli 21 çocuktan 2'sinde (%9.5) ve kontrol grubundaki 115 çocuktan 1'inde (%0.9) (OR 11.79; %95 GA 1.02-136.52) PT G20210A mutasyonu saptadıklarını ve bu mutasyonun iskemik inme riskini artırdığını bildirmişlerdir.

Bunun yanında, çocuklarda serebral arteriyel tromboz için PT G20210A mutasyonunun bir risk faktörü olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Heller ve ark. (139) Almanya'da 0-16 yaş arasındaki çocuklarda yaptıkları kontrollü vaka çalışmasında iskemik inmeli 26 çocuktan 1'inde ve kontrol grubundaki 150 çocuktan 3'ünde (OR 2; %95 GA 0.27-14.4) PT G20210A mutasyonu saptamışlardır ve iskemik inme riskini artırmadığını bildirmişlerdir. Bonduel ve ark. (140) Arjantin'de 2 ay-16 yaş arası çocuklarda yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında iskemik inmeli 44 çocukta da PT G20210A mutasyonu saptamadıklarını ve bu mutasyonun iskemik inme riskini artırmadığını bildirmişlerdir. Zenz ve ark. (141) Avusturya'da yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında iskemik inmeli 26 çocukta %3.85 (1 hasta) ve kontrol grubundaki 98 çocukta % (1 çocuk) (OR 3.8; %95 GA 0.39-38.4) PT G20210A mutasyonu saptayarak, bu mutasyon sıklığının sağlıklı kişilerden farklı olmadığını bildirmişlerdir. McColl ve ark. (142) İngiltere'de 1 ay-15 yaş arası çocuklarda yaptığı vaka-kontrol çalışmasında iskemik inmeli 37 çocukta %2.9 (1 hasta) ve kontrol grubundaki 224 çocukta % 2.2 (5 çocuk) (OR 1.2; %95 GA 0.1-10.7) PT G20210A mutasyonu saptayarak, bu mutasyon sıklığının sağlıklı kişilerden farklı olmadığını bildirmişlerdir. Kenet ve ark. (143) İsrail'de 1 ay-19 yaş arası çocuklarda yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında iskemik inmeli 58 çocukta %3.4 (2 hasta) ve kontrol grubundaki 118 çocukta % 2.5 (3 çocuk) (OR 1.29 %95 GA 0.2-8.2) oranında PT G20210A mutasyonu saptayarak, bu mutasyon sıklığının sağlıklı kişilerden farklı olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmalarda arteriyel iskemik inmeli çocuk hastalarda PT G20210A mutasyonunun farklı sıklıkta bulunması toplumların genetik özellikleriyle ilgili olabilir. Öte yandan,

Türkiye’den yapılan Akar ve ark. (11,136)’ın yaptığı çalışmalarda yüksek oranlar bulunması, çalışmamızda ise kontrol grubundan farklı bir oran bulunmamış olması, bizim olgularımızın özellikle Trakya kökenli olması, Ankara’nın ise Türkiyede yaşayan çeşitli etnik kökenli hastalara hizmet veren bir merkez olması ile açıklanabilir.

Trombozlu hastalarda PT G20210A mutasyonu diğer trombotik risk faktörleri ile birlikte de bulunabilmektedir. FVL ve PT G20210A mutasyonu birlikte olduğunda, inme ve trombotik olayın oluşma ve trombozun tekrarlama riskinin daha da arttığı gösterilmiştir. Bu durumda trombozda rekürrens ihtimalinin yüksek ve kliniğin daha da ağır seyrettiği bildirilmektedir (144,145).

Çalışmamızda MTHFR C677T mutasyonunun iskemik inmedeki rolü istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur.

Metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonunun serebrovasküler hastalık oluşmasındaki etkisine dair çalışmaların verileri tartışmalıdır. Akar ve ark. (136), Türkiye’de inmeli 28 pediatrik hastanın sadece dördünde t-MTHFR homozigot olduğunu ve sıklıkta kontrol bireylerinden farkı olmadığını (OR 3.9; %95 GA 0.75-12.1) bulmuşlardır. Bu çalışmada serebral infarktla FV 1691A, PT G20210A ve MTHFR C677T mutasyonları varlığı arasında iyi korelasyon olduğu ve onsekiz yaş altında inme patogenezinde rol oynadıkları gösterilmiştir.

Akar ve ark. (146)’ın, homosistein metabolizması ile ilişkili sık mutasyonların inmeli Türk çocuklarında rolünü değerlendirmek amacıyla yaptıkları bir çalışmada sadece FV 1691A ve PT G20210A mutasyonlarının pediatrik serebral infarkt oluşması için önemli olduğunu ortaya koymuşlardır. Homosistein metabolizmasını ilgilendiren diğer enzimlerin genlerindeki MTHFR 677 T, MTHFR 1298 C, MTRR 66 G ve MTHFD 1958 A’nın hiçbirinin risk faktörü olmadığını göstermişlerdir.

McCool ve ark. (142) İngiltere’de 1 ay-15 yaş arası iskemik inmeli 37 çocukta yaptıkları bir çalışmada MTHFR C677T mutasyonu homozigot olanları %20 (7 hasta) oranında, kontrol grubunda ise %12.1 (158 çocukta 19 çocuk) (OR 1.71; %95 GA 0.6-4.5) saptayarak MTHFR C677T mutasyonunun homozigotluğunun iskemik inmede rolü olmadığını bildirmişlerdir. Kenet ve ark. (143) İsrail’de 1 ay-19 yaş arası çocuklarda yaptıkları kontrollü vaka çalışmasında iskemik inmeli 58 çocuktan 8’inde (%13.8) ve kontrol grubundaki 118 çocuktan 18’inde (%15.2) (OR 1.06; %95 GA 0.4-2.7) MTHFR C677T mutasyonu saptayarak, bu mutasyonun iskemik inme riskini artırmadığını bildirmişlerdir.

Nowak-Göttl ve ark. (137)'in Almanya'da yaptıkları çok merkezli vaka-kontrol çalışmasında 6 ay-16 yaş arası 148 iskemik inmeli çocuğun 35'inde (%23.6) ve kontrol grubundaki 296 çocuğun 31'inde (%10.4) homozigot MTHFR C677T mutasyonu saptanarak, çocukluk çağı spontan iskemik inme riskini 2.6 kat artırdığı gösterilmiştir. Barreirinho ve ark. (138) Portekiz'de 2 ay-13 yaş arasındaki çocuklarda yaptıkları kontrollü vaka çalışmasında iskemik inmeli 21 çocuktan 11'inde (52.4) heterozigot MTHFR C677T mutasyonu, 1'inde (%4.8) homozigot MTHFR C677T mutasyonu ve kontrol grubundaki 115 çocuktan 46'sında (40.4) heterozigot MTHFR C677T mutasyonu, 13'ünde (%11.4) homozigot MTHFR C677T mutasyonu (OR 0.4; %95 GA 0.05-2.98) saptadıklarını ve bu mutasyonun iskemik inme riskini artırdığını bildirmişlerdir.

Rook ve ark. (147)'in 33 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmanın sonuçları MTHFR C677T mutasyonunun inme meydana gelen çocuklarda daha yaygın (istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına karşın) olduğunu doğrulamaktadır ve ilk defa MTHFR A1298C mutasyonu ile mevcut olan bir ilişkiye işaret etmektedir.

Akar ve ark. (119)'in Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada Türk çocuklarında yaşa göre homosistein düzeyleri 1-6 yaşta  $3.87 \pm 1.44$   $\mu\text{mol/L}$ , 7-11 yaşta  $8.70 \pm 1.40$   $\mu\text{mol/L}$ , 12-17 yaş  $13.54 \pm 1.49$   $\mu\text{mol/L}$  olarak saptanmıştır. Homosistein düzeyi genç çocuk ve adolesanlarda düşük olup, miktarı yaşla artmaktadır. Erkek ve kız çocuklar arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızda yaşa göre homosistein düzeyleri için referans aralık olarak Akar ve ark. (119)'in yaptığı bu çalışmanın verdiği değerler kabul edilmiştir. Çalışmamızda homosistein düzeyleri yaş gruplarına göre gruplandırıldığında; çalışma grubunda homosistein düzeyi yüksek olanların oranının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda yaşa göre homosistein düzeyi ile MTHFR C677T mutasyonu arasında ilişki arandığında; çalışma ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi ve MTHFR C677T mutasyonu varlığı arasında ilişki bulunmamıştır.

Prengler ve ark. (111)'in 6 ay ila 17 yaş arası çocuklarda yaptıkları bir çalışmada homozigot MTHFR C677T mutasyonu geçici iskemik ataklı veya iskemik inmeli 118 çocuğun 22'sinde (OR 1.76), serebrovasküler hastalıklı 84 çocuğun 17'sinde (OR 1.95) saptanırken, 78 kişilik kontrol grubunun 9'unda saptanmıştır. MTHFR C677T mutasyonu homozigot olanlar, heterozigot veya negatif olanlar ve kontrol grubundakilerin plazma homosistein düzeyleri ölçülmüştür. Geçici iskemik ataklı veya iskemik inmeli 118 çocuğun

50'sinde hiperhomosisteinemi olduğu ve bunların 12'sinde MTHFR C677T mutasyonu homozigot (OR 2.42) saptanmış. Serebrovasküler hastalıklı 84 çocuğun 38'inde hiperhomosisteinemi olduğu ve bunların 9'unda MTHFR C677T mutasyonu homozigot (OR 2.38) saptanmış. Ayrıca MTHFR C677T mutasyonu homozigot olanlarda tekrarlayan atak sıklığı, MTHFR C677T heterozigot veya negatif olanlardan daha sık bulunmuştur. Bu çalışma t-MTHFR alleli homozigozitesinin çocuklarda serebrovasküler hastalık, geçici iskemik atak ve inme için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Frosst ve ark. (99) yetişkin Fransız asıllı Kanadalı toplulukta t-MTHFR aleli açısından homozigot olanların anlamlı ölçüde daha yüksek plazma total homosistein seviyelerine sahip olduğunu ortaya koymuştur ve t-MTHFR aleli açısından homozigotluğun vasküler hastalık açısından önemli bir genetik risk faktörü olabileceğine işaret etmiştir. Yetişkinler üzerinde gerçekleştirilen bir dizi çalışma t-MTHFR durumundan bağımsız olarak artmış plazma total homosistein seviyeleriyle koroner vasküler hastalık, ekstrakraniyal karotid arter stenozu ve periferik vasküler hastalık gibi erken aterosklerotik vasküler hastalıklar arasında güçlü bir ilişki ortaya koymuştur (148,149). Yetişkinlerde t-MTHFR durumu, hiperhomosisteinemi, serebrovasküler hastalık ve inme arasındaki ilişki, belki yetişkinlerin maruz kaldığı risk faktörlerinin karışıklık yaratıcı etkileri nedeniyle, tam olarak açık değildir (150). Diğer bir olası açıklama yükselmiş homosistein seviyelerinin kardiyembolizm gibi başka etiyolojilerle değil, büyük ve küçük damar hastalığı gibi belirli inme mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği şeklindedir (151).

Cardo ve ark. (152) tarafından 2 ay-15 yaş arasındaki İspanyol çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada 21 iskemik inmeli çocuğun 6'sında (%28.6), kontrol grubundaki 28 çocuğun 4'ünde (%14.3) homozigot MTHFR C677T mutasyonu (OR 2.4; %95 GA 0.6-9.3) saptanmıştır. İnmeli çocukların yaklaşık %30'unun t-MTHFR açısından homozigot olmasına ve ek olarak, C677T mutasyonunun homozigot formu inme grubunda sağlıklı gruba kıyasla iki misli daha sık şekilde görülmesine rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığını saptamışlardır ayrıca homosistein seviyeleriyle olan ilişkisini net olarak açıklayamamışlardır. Van Beynum ve ark. (153) bir çalışmada inmeli çocuklarda kontrol grubuna göre hiperhomosisteineminin daha fazla olduğunu göstermiştir ancak hiperhomosisteineminin endotelial hasarın nedeninden ziyade bir sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu MTHFR mutasyonlarının artmış inme riskine yol açan, yükselmiş homosistein seviyelerinden bağımsız ya da buna ilave, alternatif bir mekanizmanın söz konusu olması mümkündür (144). Lalouschek ve ark. (154) tarafından t-MTHFR homozigotluğunun, etkisini homosistein

seviyelerini yükseltmenin dışında bir mekanizma yoluyla, örneğin eritrosit hacmi üzerinde bir etki göstererek ortaya koyduğu da bildirilmiştir.

Plazma homosistein seviyelerini muhtemelen genetik faktörlerin ve beslenme faktörlerinin bir etkileşimi belirlemektedir ve bunlar çocuklardaki serebrovasküler hastalığa ilişkin risk faktörleri olarak nispeten daha önemli olabilir. Hiperhomosisteinemi nedenleri metionin metabolizmasındaki farklı enzimlerin eksikliğini ya da besinsel B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitamini veya folik asit eksikliğini içermektedir. Özellikle, tetrahidrofolatlar ya da 5-metilentetrahidrofolat MTHFR enzimini stabilize edebilir (99). Selhub ve ark. (122) plazma folat konsantrasyonunun ve folat alımının ekstrakraniyal karotid arter stenozuyla bağlantılı olduğunu da ortaya koymuştur. Yetişkinlerde t-MTHFR açısından homozigot olan kişilerde folik asit deplesyonunun vasküler hastalık riskini artırdığı görülmektedir (99). Çocuklarda düşük folat alımı yeşil sebzeler, baklagiller ya da meyveleri içermeyen bir diyetle ilişkili olarak meydana gelebilir (149). Ayrıca antikonvülzan ilaç (fenitoin, fenobarbital, primidon, karbamazepin, valproik asit) kullanan çocuklarda da folik asit eksikliği ortaya çıkmaktadır (155,156).

Çocuklarda t-MTHFR aleli açısından homozigotlukla inme ve serebrovasküler hastalık arasındaki bu ilişkinin doğrulanması için çok merkezli çalışmalar gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Ayrıca çocukluk çağında folat, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> seviyeleriyle homosistein seviyeleri arasındaki ilişki konusunda ilave çalışmalar yapılması gerekmektedir (152). t-MTHFR durumu, homosistein seviyeleri ve diğer tromboz eğilimi nedenleri arasında, bir kişideki primer ve sekonder inme riskini belirleyen etkileşimler mevcut olması muhtemeldir (157). Bir çocukta rekürrens önlenmesi ayrıntılı araştırmayı, kanıta dayalı profilaksi verilmesini ve uzun süreli takip uygulanmasını gerektirebilir. Hiperhomosisteinemi ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiye dair kesin kanıt tespit edilmesi durumunda, gelişmekte olan ülkelerde öngörülebilir bir gelecekte ekmek ununa folik asit ilave edilmesi düşünülebilir (158). Bu, birinci ve rekürren çocukluk çağı inmesi insidansı üzerinde bir etkiye sahip olabilir. Bununla birlikte, t-MTHFR homozigotluğu ile rekürren inme ya da geçici iskemik atak arasında bir ilişki bulunduğuna işaret eden verilerimiz ışığında, bir inme geçiren ve t-MTHFR aleli açısından homozigot olan çocukların, günlük B vitamini kompleksi takviyesiyle birlikte diyetle de yeterli folat alımına sahip olmasının sağlanması tavsiye edilebilir. Özellikle de yüksek homosistein seviyelerine sahip olmaları durumunda t-MTHFR heterozigot ya da negatif olan inmeli kişilerde de vitamin takviyesi yapılması uygun olabilir. Benzer bir stratejinin subklinik koroner aterosklerozu bulunan yetişkinlerde egzersiz

elektrokardiyografisinde iyileşme sağlanmasında etkili olduğu gösterilmiştir (159). Diyetset meyve ve sebze alımı yetersiz olduğu takdirde, folat takviyeli kahvaltılık gevrekler tavsiye edilebilir ya da çocuğa bir multivitamin preparatıyla birlikte folat takviyesi reçetelenebilir (<1 yaşındakiler için günde 250 µg/kg; 1 ile 4 yaş arasındakiler için günde 2,5 mg; 4 ile 12 yaş arasındakiler için günde 5 mg; >12 yaşındakiler için günde 5 ila 10 mg). Bu, pediatrik inmeyle ilişkin yüksek rekürrens oranının düşürülmeye çalışılmasına yönelik düşük maliyetli bir yöntem olacaktır ve bilinen hiçbir yan etkisi yoktur, ancak etkili olup olmadığının belirlenmesi için uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda çalışma ve kontrol grupları arasında etnik köken açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Çalışma grubunda Balkan göçmeni olan 7 çocuk (%36.8) olmasına rağmen, kontrol grubunda hiç bulunmuyordu. Ayrıca ailesinde kalıtsal trombofili düşündürecek tromboz öyküsü olanlarda, olmayanlara göre iskemik inme riski daha fazla saptandı. Değişik etnik gruplarda trombofili risk faktörlerinin farklı sıklıklarda saptanması ya da arteriyel iskemik inme sıklığının farklı olması ve ayrıca serebral trombozlu çocukların ailesinde kalıtsal trombofili düşündürecek tromboz öyküsü olması çocukluk çağı iskemik inmede kalıtsal trombofili risk faktörlerinin varlığını göstermesi açısından önemlidir. Bizim çalışma grubumuzdaki çocuklarda MTHFR C677T ve PT G20210A mutasyonlarının sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı farklı bulunmasa da bilmediğimiz başka kalıtsal trombofili risk faktörleri olabilir ve bilindiği gibi bunların birkaçının bir arada bulunmasının iskemik inme riskini katlayarak artırdığından dolayı iskemik inme riskleri artmış olabilir.

Sonuç olarak, çocukluk çağı iskemik inme ataklarının birçok potansiyel risk faktörünün etkilediği bir durum olduğu söylenebilir. Bunlar arasında yer alan hiperhomosisteineminin diğer çalışmalarda olduğu gibi, çalışmamızda da çocukluk çağı iskemik inme riskini artırdığı belirlenmiştir. PT G20210A mutasyonu ve MTHFR C677T mutasyonunun çocukluk çağı iskemik inmeleri üzerindeki rolleri hala tartışmalıdır. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda iskemik inmeli çocuklardaki PT G20210A mutasyonu, MTHFR C677T mutasyonu ve hiperhomosisteineminin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu vaka-kontrol çalışmasında şu sonuçlara varılmıştır:

1. İskemik inmeli çocuklar ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve tetkik yaşı yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı.
2. İskemik inmeli çocuklarda inme yaşı  $2.6 \pm 3.3$  yıl olarak bulundu.
3. Çalışma ve kontrol grupları arasında aile öyküsü yönünden anlamlı bir fark tespit edildi. İnmeli 19 çocuktan 11'inin (%57,9) ailesinde kalıtsal trombofili düşündürecek tromboz öyküsü vardı. Kontrol grubundaki çocukların hiçbirinin ailesinde kalıtsal trombofili düşündürecek tromboz öyküsü yoktu. Aradaki fark istatistiksel olarak önemli olarak değerlendirildi. Ailesinde kalıtsal trombofili düşündürecek tromboz öyküsü olanlarda, olmayanlara göre iskemik inme riski 2.375 kat daha fazla saptandı.
4. Etnik köken bakımından çalışma ve kontrol gruplarındaki çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.005$ ). Çalışma grubunda Anadolu, kontrol grubunda ise Balkan göçmeni bulunmuyordu.
5. Çalışma grubundaki çocukların homosistein düzeyi ortalama $\pm$ SS [medyan (min.-maks.)] olarak  $15.08 \pm 10.8$  [ $12.6$  (2-50)]  $\mu\text{mol/L}$ , kontrol grubundakilerin  $9.33 \pm 5.21$  [ $7.45$  (4.33-23.9)]  $\mu\text{mol/L}$  saptandı ( $p=0.014$ ).
6. Homosistein düzeyi yaş gruplarına göre gruplandırıldığında iskemik inmeli çocuklarda homosistein düzeyi yüksek olanların oranının kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde

yüksek olduğu saptandı.

7. Hiperhomosisteinemi varlığının, yokluğuna göre iskemik inme riskini 4.167 kat artırdığı saptandı.
8. Çalışma grubundaki çocukların yaş gruplarına göre homosistein değerleri ortalama±SS [medyan (min.-maks.)] olarak 1-6 yaşta 15.6±17.3 [10.5 (2-50)] µmol/L, 7-11 yaşta 11.1±5.4 [10.3 (4.3-19.2)] µmol/L, 12-18 yaşta 17.1±7.4 [13.4 (11.3-31.8)] µmol/L, kontrol grubundaki çocukların ise 1-6 yaşta 12.3±8.1 [9.5 (5-23.9)] µmol/L, 7-11 yaşta 8.2±2.1 [8.2 (6-11)] µmol/L, 12-18 yaşta 7.7±2.9 [7.2 (4.3- 13.2) ] µmol/L saptanmıştır.
9. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların MTHFR C677T mutasyonu sıklığı arasında önemli bir fark saptanmadı.
10. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların homosistein düzeyi ile MTHFR C677T mutasyonu karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur.
11. Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların PT G20210A mutasyonu sıklığı arasında önemli bir fark saptanmadı.
12. Tek tek ele alındığında kombine trombofili faktörleri açısından çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.



## ÖZET

Çocuklarda tromboza erişkinlere göre daha az oranda rastlanmakla birlikte, iskemik inme çocuklarda kronik morbidite ve mortaliteye yol açması nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur.

Çalışmamızın amacı, iskemik inmeli çocuklarda protrombin G20210A mutasyonu, metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonu ve hiperhomosisteinemiye değerlendirip, bunların iskemik inmedeki rollerini saptamaktır.

Bu çalışma doğumdan sonra normal gelişim gösterirken 1 ay-18 yaş arasında aniden spontan iskemik inme gelişen, kranial görüntülemesinde infarkt bulgusu olan 19 çocuk ve yaş-cins uyumlu 19 sağlıklı çocukta protrombin G20210A mutasyonu, metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonu çalışılarak ve serum homosistein düzeyleri saptanarak gerçekleştirildi.

İskemik inmeli çocuklarda inme yaşı  $2.6 \pm 3.3$  yıl olarak bulundu. Gruplar arasında cins ve tetkik yaşı yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı. Gruplar arasında etnik köken bakımından farklılık saptandı. İskemik inmeli çocuklarda kontrol grubuna göre ailede tromboz öyküsü olması ve hiperhomosisteinemi saptanması ihtimalinin daha yüksek olduğu ve protrombin G20210A mutasyonu, metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonu açısından ise istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı tespit edildi.

Sonuç olarak, çalışmamızda araştırdığımız trombofilik risk faktörleri kısıtlı sayıda idi ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark bulunmadı. Çocukluk çağı iskemik inmelerinde trombotik risk faktörlerinin birçoğunun birarada bulunmasının iskemik inme riskini katlayarak artırdığı bilindiğinden, çocukluk çağı iskemik inme vakalarında bilinen herediter risk

faktörlerinin bir bütün olarak değerlendirilmesi gerekir.

**Anahtar kelimeler:** metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonu, protrombin G20210A mutasyonu, hiperhomosisteinemi, iskemik inme, kalıtsal trombofili.

**EVALUATION OF THE PROTHROMBIN G20210A MUTATION,  
METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE C677T  
MUTATION AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN CHILDREN WITH  
ISCHEMIC STROKE  
SUMMARY**

Although thrombosis is less frequent in children than adults, ischemic stroke is an important health issue causing mortality and chronic morbidity in children.

The aim of this study was to find the frequency of protrombin G20210A mutation, methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and hyperhomocysteinemia in children with ischemic stroke.

This study was performed on 19 normally developed children with acute stroke aged between 1 months and 18 years. Nineteen healthy age-gender matched children were used as a control group. Protrombin G20210A mutation, methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and homocysteine levels were studied.

Mean age of stroke cases were  $2.6 \pm 3.3$  years. There was no difference in terms of gender and age between the groups, whereas ethnicity differed between the two groups. Children in the stroke group had a positive family history of thrombosis and their homocysteine levels were found to be elevated in comparison to the control group. However, the frequency of protrombin G20210A mutation and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation were similar between the groups.

In conclusion, the number of evaluated hereditary thrombophilia risk factors were few in our study and the results were found to be similar compared to the control group. It is well-

known that combinations of multiple hereditary thrombophilia risk factors trigger ischemic stroke in children several folds. Therefore all known hereditary risk factors have to be determined in cases with ischemic stroke.

**Key words:** methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, prothrombin G20210A mutation, hyperhomocysteinemia, ischemic stroke, hereditary thrombophilia.

## KAYNAKLAR

1. Aydınli N. Serebrovasküler olaylar. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Pediatri Cilt 2'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. s.1364-7.
2. Lynch JK. Cerebrovascular disorders in children. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4(2):129-38.
3. Brankovic-Sreckovic V, Milic-Rasic V, Jovic N, Milic N, Todorovic S. The recurrence of ischemic stroke in childhood. *Med Princ Pract* 2004;13(3):153-8.
4. Özyürek HE, Gürgey A. Tromboza neden olan herediter faktörler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2001; 22(2): 170-7.
5. Wong V, Yu YL, Liang RH, Tso WK, Li AM, Chan TK. Cerebral thrombosis in beta-thalassemia-hemoglobin E disease. *Stroke* 1990;21(5):812-6.
6. Protass LM. Letter: Possible precipitation of cerebral thrombosis in sickle-cell anemia by hyperventilation. *Ann Intern Med* 1973;79(3):451.
7. Lynch JK, Nelson KB, Curry CJ, Grether JK. Cerebrovascular disorders in children with the factor V Leiden mutation. *J Child Neurol* 2001;16:735-44.
8. Reuner KH, Ruf A, Grau A, Rickmann H, Stolz E, Jütler E, et al. Prothrombin gene G20210→A transition is a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1998;29:1765-9.
9. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:3067-78.
10. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral vein thrombosis in carriers of a prothrombin gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Eng J Med* 1998;338:1793-7.

11. Akar N, Akar E, Deda G, Sipahi T, Ezer U. Coexistence of two prothrombotic mutations, factor V 1691 G-A and prothrombin gene 20210 G-A, and the risk of cerebral infarct in pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;16(6):565-6.
12. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M, et al. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA Project. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke* 1995;26(3):361-7.
13. Jordan LC. Stroke in childhood. *The Neurologist* 2006 March;12(2):94-102.
14. Deda G. Çocukluk çağında inme. *T Klin J Ped Sp Iss* 2003;1:173-82.
15. De Veber G, Monagle P, Chan A, MacGregor D, Curtis R, Lee S, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arc Neurol* 1998;55(12):1539-43.
16. De Veber G. Risk factors for childhood stroke: Little folks have different strokes! *Ann Neurol* 2003;53(2):149-50.
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(7):533-4.
18. Wirrell E, Hill MD, Jadavji T, Kirton A, Barlow K. Stroke after varicella vaccination. *J Pediatr* 2004;145(6):845-7.
19. Lanthier S, Armstrong D, Domi T, De Veber G. Post-varicella arteriopathy of childhood: Natural history of vascular stenosis. *Neurology* 2005;64(4):660-3.
20. Saxena K, Ranalli M, Khan N, Blanchong C, Kahwash SB. Fatal stroke in a child with severe iron deficiency anemia and multiple hereditary risk factors for thrombosis. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44(2):175-80.
21. 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(6):770-6.
22. De Veber G. Arterial ischemic strokes in infants and children: An overview of current approaches. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(6):567-74.
23. Carlin TM, Chanmugam A. Stroke in children. *Emerg Med Clin North Am* 2002;(20)3:671-85.
24. Wityk RJ, Beauchamp NJ. Diagnostic evaluation of stroke. *Neurol Clin* 2000;18(2):357-78.

25. Lynch JK, Hirtz DG, De Veber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002;109(1):116-23.
26. De Veber G, Chan A. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for ischemic stroke in children: An unanswered question. *Stroke* 2002;33(8):1947-8.
27. Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: A report from the Canadian childhood thrombophilia registry. *Pediatr Res* 2000;47(6):763-6.
28. Journeycake JM, Manco-Johnson MJ. Thrombosis during infancy and childhood: What we know and what we do not know. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18(6):1315-38, viii-ix.
29. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12(1):95-104.
30. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988;72(5):1651-7.
31. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987;70(1):165-72.
32. Andrew M, Vegh P, Jonnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992;80(8):1998-2005.
33. Andrew M. Developmental hemostasis: Relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Haemost* 1995;74(1):415-25.
34. Nowak-Göttl U, Kosch A, Schlegel N. Neonatal thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(2):227-34.
35. Greenway A, Massicotte MP, Monagle P. Neonatal thrombosis and its treatment. *Blood Rev* 2004;18(2):75-84.
36. Nowak-Göttl U, Duering C, Kempf-Bielack B, Strater R. Thromboembolic diseases in neonates and children. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003 Sep-2004 Dec;33(5-6):269-74.
37. Monagle P, Chan AK, Albisetti M, Vegh P, Andrew M, Mitchell L. Fibrinolytic system in adolescents: Response to venous occlusion stress tests. *Pediatr Res* 2003;53(2):333-7.
38. Richardson MW, Allen GA, Monahan PE. Thrombosis in children: Current perspective and distinct challenges. *Thromb Haemost* 2002;88(6):900-11.

39. Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W, Von Eckardstein A, Kosch A, Schobess R, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001;97(4):858-62.
40. Sutor AH. Screening children with thrombosis for thrombophilic proteins. Cui bono? *J Thromb Haemost* 2003;1(5):886-8.
41. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, Franz F, Zerbinati P, Tognin G, et al. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: A prospective cohort study. *Blood* 2002;100 (7):2403-5.
42. Mannucci PM. Genetic hypercoagulability: Prevention suggests testing family members. *Blood* 2001;98(1):21-2.
43. Green D. Genetic hypercoagulability: Screening should be an informed choice. *Blood* 2001;98(1):20.
44. Male C, Mitchell L, Jullian J, Vegh P, Joshua P, Adams M, et al. Acquired activated protein C resistance is associated with lupus anticoagulants and thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2001;97(4):844-9.
45. Monagle P, Chan AK, Massicotte MP, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep;126 (3 Suppl.):645-87.
46. 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(4):719-24.
47. 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(2):64-7.
48. Massicotte P, Julian JA, Marzinotto V, Gent M, Shields K, Chan AK, 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(2-3):93-9.
49. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AK, Julian JA, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: A prospective cohort study of 319 patients. *Blood* 1999;94(9):3007-14.
50. Young G, Yonekawa KE, Nakagawa P, Nugent DJ. Argatroban as an alternative to heparin in extracorporeal membrane oxygenation circuits. *Perfusion* 2004;19(5):283-8.
51. Young G. Current and future antithrombotic agents in children. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2(4):523-34.



52. O'Brien M, Parness IA, Neufeld EJ, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Ticlopidin plus aspirin for coronary thrombosis in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000;105(5):E64.
53. Terrill KR, Lemons RS, Goldsby RE. Safety, dose, and timing of reteplase in treating occluded central venous catheters in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(11):864-7.
54. Choi M, Massicotte MP, Marzinotto V, Chan AK, Holmes JL, Andrew M. The use of alteplase to restore patency of central venous lines in pediatric patients: A cohort study. *J Pediatr* 2001;139(1):152-6.
55. Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Kemahli AS, Massicotte MP, Muntean W, et al. Recommendations for tPA thrombolysis in children. On behalf of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Hemostasis. *Thromb Haemost* 2002;88(1):157-8.
56. Gupta AA, Leaker M, Andrew M, Massicotte P, Liu L, Benson LN, et al. Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr* 2001;139(5):682-8.
57. Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatell R, Gruppo R, Grabowski EF, et al. Low dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(5):379-86.
58. Pilloud J, Rimensberger PC, Humbert J, Berner M, Beghetti M. Successful local low-dose urokinase treatment of acquired thrombosis early after cardiothoracic surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3(4):355-7.
59. Degen SJ, Davie EW. Nucleotide sequence of the gene for the human prothrombin. *Biochemistry* 1987;26(19):6165-77.
60. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'- untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88(10):3698-703.
61. Butenas S, Van't Veer C, Mann KG. Normal thrombin generation. *Blood* 1999;94(7):2169-78.
62. Kyrle PA, Mannhalter C, Beguin S, Stümpflen A, Hirschl M, Weltermann A, et al. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(8):1287-91.
63. Smirnov MD, Safa O, Esmon NL, Esmon CT. Inhibition of activated protein C anticoagulant activity by prothrombin. *Blood* 1999;94(11):3839-46.

64. Gehring NH, Frede U, Neu-Yilik G, Hundsdoerfer P, Vetter B, Hentze MW, et al. Increased efficiency of mRNA 3-prime end formation: A new genetic mechanism contributing to hereditary thrombophilia. *Nat Genet* 2001;28(4):389-92.
65. Pollak ES, Lam HS, Russell JE. The G20210A mutation does not affect stability of prothrombin mRNA in vivo. *Blood* 2002;100(1):359-62.
66. Danckwardt S, Gehring NH, Neu-Yilik G, Hundsdoerfer P, Pforsich M, Frede U, et al. The prothrombin 3' end formation signal reveals a unique architecture that is sensitive to thrombophilic gain-of-function mutations. *Blood* 2004;104(2):428-35.
67. Wylenzek M, Geisen C, Stapenhorst L, Wielckens K, Klingler KR. A novel point mutation in the 3' region of the prothrombin gene at position 20221 in a Lebanese/Syrian family. *Thromb Haemost* 2001;85(5):943-4.
68. Balim Z, Kosova B, Falzon K, Bezzina Wettinger S, Colak Y. Budd-Chiari syndrome in a patient heterozygous for the point mutation C20221T of the prothrombin gene. *J Thromb Haemost* 2003;1(4):852-3.
69. Von Ahsen N, Oellerich M. The intronic prothrombin 19911A>G polymorphism influences splicing efficiency and modulates effects of the 20210 G>A polymorphism. On mRNA amount and expression in a stable reporter gene assay system. *Blood* 2004;103(2):586-593.
70. Rosendaal FR, Doggen CJM, Zivellin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998;79(4):706-8.
71. Hessner MJ, Luhm RA, Pearson SL, Endean DJ, Friedman KD, Montgomery RR. Prevalence of prothrombin G20210A, factor V G1691A (Leiden), and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T in seven different populations determined by multiplex allele-specific PCR. *Thromb Haemost* 1999;81(5):733-8.
72. Zivellin A, Rosenberg N, Faier S, Kornbrot N, Peretz H, Mannhalter C, et al. A single genetic origin for the common prothrombotic G20210A polymorphism in the prothrombin gene. *Blood* 1998;92:1119-24.
73. Hundsdoerfer P, Vetter B, Strover B, Bassir C, Scholz T, Grimmer I, et al. Homozygous and double heterozygous Factor V Leiden and F II G20210A genotypes predispose infants to thromboembolism but are not associated with an increase of foetal loss. *Thromb Haemost* 2003;90(4):628-35.
74. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T, et al. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin G20210A on the risk of venous thromboembolism-pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. *Thromb Haemost* 2001;86(3):809-16.

75. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in the prothrombin gene and risk a of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* 1999;99(8):999-1004.
76. Leroyer C, Mercier B, Oger E, Chenu E, Abgrall JF, Ferec C, et al. Prevalence of 20210 A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patient. *Thromb Haemost* 1998;80(1):49-51.
77. Souto JC, Coll I, Llobet D, Del Rio E, Oliver A, Mateo J, et al. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thromb Haemost* 1998;80(3):366-9.
78. Tosetto A, Missiaglia E, Frezzato M, Rodeghiero F. The VITA Project: Prothrombin G20210A mutation and venous thromboembolism in the general population. *Thromb Haemost* 1999;82(5):1395-8.
79. Kosch A, Junker R, Wermes C, Nowak-Göttle U. Recurrent pulmoner embolism in a 13-year-old male homozygous for the prothrombin G20210A mutation combined with protein S deficiency and increased lipoprotein (a). *Thromb Res* 2002;105(1):49-53.
80. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Manfrin D, Tormene D, Gavasso S, et al. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood* 2000;96(10):3329-33.
81. Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, Hennekens CH, Ridker PM. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):215-8.
82. Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, Wiman B, Egberg N, Johnsson H. DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999;81(5):684-9.
83. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340(12):901-7.
84. Margaglione M, D'Andrea G, Colaizzo D, Cappucci G, Del Popolo A, Brancaccio V, et al. Coexistence of factor V Leiden and factor II A20210 mutations and recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1999;82(6):1583-7.
85. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of FVIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343(7):457-62.

86. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: Prospective cohort study. *Lancet* 2003;362(9383):523-6.
87. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004;164(1):92-6.
88. Eichinger S, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Mannhalter C, et al. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999;81(1):14-7.
89. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Rossi E, Chiusolo P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of the G20210A prothrombin gene mutation. *Br J Haematol* 2001;113(3):630-5.
90. Sykes TC, Fegan C, Mosquera D. Thrombophilia, polymorphism and vascular disease. *Mol Pathol* 2000;53(6):300-6.
91. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphism venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000;5(5):1517-32.
92. Boekholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AH, Levi M, Büller HR, Peters RJG. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: A systematic review. *Circulation* 2001;104(25):3063-8.
93. McGlennen RC, Key NS. Clinical and laboratory management of the prothrombin G20210A mutation. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(11):1319-25.
94. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Beverly RK, Psaty BM, Longstreth WT, et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997;89(8):2817-21.
95. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Psaty BM, Raghunathan TE, Vos HL. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997;90:1747-50.
96. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Casorelli I, Rossi E, Molinari M, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998;91(10):3562-5.
97. Lopaciuk S, Bykowska K, Kwiecinski H, Mickielewicz A, Czlonkowska A, Mendel T, et al. Factor V Leiden, prothrombin gene G20210A variant, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype in young adults with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Haemost* 2001;7(4):346-50.

98. Endler G, Kyrle PA, Eichinger S, Exner M, Mannhalter C. Multiplexed mutagenically separated PCR: simultaneous single-tube detection of the factor V R506Q (G1691A), the prothrombin G20210A, and the methylenetetrahydrofolate reductase A223V (C677T) variants. *Clin Chem* 2001;47(2):333-5.
99. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-3.
100. Ma J, Stampfer MJ, Hennekens JH, Frost P, Selhub J, Horsford J, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism plasma folate, homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1996;94(10):2410-6.
101. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996;93:7-9.
102. Van Der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: An additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet* 1998;62(5):1044-51.
103. Isotalo PA, Wells GA, Donnelly JG. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms: An examination of C677T and A1298C mutations. *Am J Hum Genet* 2000;67(4):986-90.
104. Balasa VV, Gruppo R, Guieck C. The relationship of mutations in the MTHFR, prothrombin, and PAI-1 in children and adults. *Thromb Haemost* 1999;81:739-44.
105. Arruda VR, Von Zuben PM, Chiaparini LC, Annichino-Bizzacchi JM, Costa FF. The mutation Ala677→Val in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: A risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;77(5):818-21.
106. Franco RF, Araujo AG, Guerreiro JF, Elion J, Zago MA. Analysis of the 677 C→T mutation of the MTHFR gene in different ethnic groups. *Thromb Haemost* 1998;79:119-21.
107. Boushey C, Beresford S, Omehn G, Motulsky A. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing tonic? Acid intakes? *JAMA* 1995;274(13):1049-57.
108. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(5):565-75.
109. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-28.

110. Malinow MR. Plasma homocysteine: A risk factor for arterial occlusive disease. *J Nutr* 1996;126(4 Suppl):1238-43.
111. 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. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:220-5.
112. Kürekçi AE. Çocukluk Çağı Trombozlarında Faktör VIII Düzeylerinin Önemi. Tez, Ankara, 2000.
113. Cangöz E. Pediatrik Serebrovasküler Olaylarda Faktör V 1691 G-A Değişimiyle Faktör VIII Yüksekliğinin Önemi. Tez, Ankara, 2002.
114. De Franchis R, Fermo I, Mazzola G, Sabastio G. Contribution of the cystathionine beta-synthase gene (844ins68) polymorphism to the risk of early-onset venous and arterial occlusive disease and of fasting hyperhomocysteinemia. *Thromb Haemost* 2000;84:576-82.
115. Vilaseca MA, Moyano D, Ferrer I, Artuch R. Total homocysteine in pediatric patients. *Clin Chem* 1997;43:690-2.
116. Tonstad S, Refsum H, Sivertsen M, Christophersen B, Ose L, Ueland PM. Relation of total homocysteine and lipid levels in children to premature cardiovascular death in male relatives. *Pediatr Res* 1996;40:47-52.
117. Reddy MN. Reference ranges for total homocysteine in children. *Clin Chim Acta* 1997;262(1-2):153-5.
118. De Laet C, Wautrecht JC, Brasseur D, Dramaix M, Boeynaems JM, Decuyper J, et al. Plasma homocysteine concentrations in a Belgian school-age population. *Am J Clin Nutr* 1999;69:968-72.
119. Altuntaş N, Soylu K, Suskan E, Akar N. Homocystein levels in Turkish children. *Turk J Hematol* 2004;21(2):79-82.
120. Malinow MR, Stampfer MJ. Role of plasma homocysteine in arterial occlusive diseases. *Clin Chem* 1994;40:857-8.
121. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *The Lancet* 1995;346(8987):1395-8.
122. Selhub J, Jaques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 1995;332:286-91.

123. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1993;87(4):1107-13.
124. Robinson K, Mayer EL, Miller DP, Green R, Van Lente F, Gupta A, et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. Common and independent reversible risk factor for coronary artery disease. *Circulation* 1995;92:2825-30.
125. Kluijtmans LA, Van Den Heuvel LP, Boers GH, Frosst P, Stevens EM, Van Oost BA, et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996;58(1):35-41.
126. Mudd SH, Havlik R, Levy HL, McKusick VA, Feinleib M. A study of cardiovascular risk in heterozygotes for homocysteinuria. *Am J Hum Genet* 1981;33(6):883-93.
127. Den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB, Rosendaal FR, Haak HL, Wijermans PW, et al. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995;345:882-5.
128. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.
129. Martinelli I, Cattaneo M, Panzeri D, Taioli E, Mannucci PM. Risk factors for deep vein thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med* 1997;126(9):707-11.
130. Monzani ML, Cattaneo M, Falcon CR, Martinelli I, Faioni E, Braga M, et al. Association between activated protein C resistance and hyperhomocysteinemia in juvenile venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1995;73:1368.
131. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocysteinemia, Factor V Leiden and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997;95(7):1777-82.
132. Mandel H, Brenner B, Berant M, Rosenberg N, Lanir N, Jakobs C, et al. Coexistence of hereditary homocysteinuria and factor V Leiden effect on thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:763-8.
133. Cattaneo M, Martinelli I, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;335:974-5.
134. Akar N, Mısırlıoğlu M, Akar E, Avcu F, Yalçın A, Sözüöz A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in the Turkish population. *Am J Hematol* 1998;58(3):249.
135. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Torres AF, Pieroni G, Frontroth JP. Prethrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Arch Neurol* 1999;56(8):967-71.

136. Akar N, Akar E, Deda G, Sipahi T, Orsal A. Factor V 1691 G-A, prothrombin 20210 G-A and methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T variants in Turkish children with cerebral infarct. *J Child Neurol* 1999;14(11):749-51.
137. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuirer G, et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and Methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999;94:3678-82.
138. Barreirinho S, Ferro A, Santos M, Costa E, Pinto-Basto J, Sousa A, et al. Inherited and acquired risk factors and their combined effects in pediatric stroke. *Pediatr Neurol* 2003 Feb;28(2):134-8.
139. Heller C, Becker S, Scharrer I, Kreuz W. Prothrombotic risk factors in childhood stroke and venous thrombosis. *Eur J Pediatr* 1999 Dec;158(Suppl 3):S117-21.
140. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Pieroni G, Torres AF, Mardaraz C, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation in children with cerebral thromboembolism. *Am J Hematol* 2003;73:81-6.
141. Zenz W, Bodo Z, Plotho J, Streif W, Male C, Bernert G, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A variant in children with ischemic stroke. *Thromb Haemost* 1998;80(5):763-6.
142. McColl MD, Chalmers EA, Thomas A, Sproul A, Healey C, Rafferty I, et al. Factor V Leiden, Prothrombin 20210 G→A and the MTHFR C677T mutations in childhood stroke. *Thromb Haemost* 1999;81(5):690-4.
143. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, Martinowitz U, Rosenberg N, Gitel S, et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000;31:1283-8.
144. Oner AF, Arslan S, Caksen H, Ceylan A. Budd-Chiari syndrome in a patient heterozygous for both factor V Leiden and the G20210A mutation on the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999;82:1366-7.
145. Prohaska W, Schmidt M, Mannebach H, Gleichmann U, Kleesiek K. The prevalence of the prothrombin 20210G-A mutation is not increased in angiographically confirmed coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1999;81(1):161-2.
146. Akar N, Akar E, Özel D, Deda G, Sipahi T. Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke. *Thromb Res* 2001;102(2):115-20.
147. Rook JL, Nugent DJ, Young G. Pediatric stroke and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:590-3.



148. De Franchis R, Mancini FP, D'Angelo A, Sebastio G, Fermo I, De Stefano V, et al. Elevated total plasma homocysteine and 677C→T mutation of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene in thrombotic vascular disease. *Am J Hum Genet* 1996;59:262-4.
149. Motulsky AG. Nutritional ecogenetics: Homocysteine-related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects, and folic acid. *Am J Hum Genet* 1996;58:17-20.
150. Markus HS, Ali N, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1997;28:1739-43.
151. Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Association between high homocysteine and ischemic stroke due to large- and small- artery disease but other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:1069-75.
152. Cardo E, Monros E, Colome C, Artuch R, Campistol J, Pineda M, et al. Children with stroke: Polymorphism of the MTHFR gene, mild hyperhomocysteinemia, and vitamin status. *J Child Neurol* 2000;15(5):295-8.
153. 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;99:2070-2.
154. Lalouschek W, Aull S, Serles W, Wolfsberger M, Deecke L, Pabinger-Fasching I, et al. The relation between erythrocyte volume and folate levels is influenced by a common gene (C677T). *J Inves Med* 2000;48:14-20.
155. Tumer L, Serdaroglu A, Hasanoglu A, Biberoglu G, Aksoy E. Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels as risk factors for atherosclerotic vascular disease in epileptic children taking anticonvulsants. *Acta Pædiatr* 2002;91(9):923-6.
156. Ono H, Sakamoto A, Mizoguchi N, Sakura N. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene contributes to hyperhomocysteinemia in patients taking anticonvulsants. *Brain Dev* 2002;24(4):223-6.
157. Ganesan V, McShane MA, Liesner R, Cookson J, Kirkham FJ. Inherited prothrombotic states and ischemic stroke in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(4):508-11.
158. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1449-54.
159. Vermeulen EGJ, Stehouwer CDA, Twisk JWR, Van Den Berg M, De Jong SC, Mackaay AJC, et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B<sub>6</sub> on progression of subclinical atherosclerosis: A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:517-22.

**EKLER**

Ek-1



T.C  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı : 16

Karar Tarihi : 16.12.2004

16-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 16.12.2004 tarihinde "Çocukluk çağı İskemik inmeli hastalarda protrombin 20210 mutasyonu , metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T Mutasyonu ve Hiperhomosisteinneminin değerlendirilmesi" adlı TÜTFEK-2004/ 163 protokol no.lu Araş.Gör.Dr.Aslı ERKEN 'in tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Toplantıya tüm üyeler katıldı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapılacağı ve sorumlusunun Doç.Dr.Betül ORHANER olduğu; Araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Prof.Dr.Ahmet TUĞÖL  
BAŞKAN  
(Farmakolog)

Prof.Dr.Ahmet TEZEL  
Klinisyen Üye  
İç Hastalıkları Uzmanı

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

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

Yrd. Doç. Dr. Şemsi ALTANER  
Üye  
Patalog

Yrd.Doç.Dr.Sevgi ESKİOCAK  
Biyokimya Uzmanı

Ecz.İmran OĞUZ  
Üye  
Eczacı

Posta Adresi :  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Güllapoğlu Yerleşkesi  
22030 EDİRNE

Tel : (0-284) 235 76 41 (9 Hat) Fax : (0-284)2357652

## Ek-2

### BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “ Çocukluk çağı iskemik inmeli hastalarda Protrombin 20210 mutasyonu, metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonu ve hiperhomosisteineminin değerlendirilmesi” dir.

Çocukluk çağında görülen inmeler sıklıkla beyin damarlarından birisinin pıhtı ile tıkanması sonucu meydana gelmektedir. Beyin damarlarının tıkanmasına neden olan kalıtsal risk faktörleri vardır. Bunlar kanda bulunan ve pıhtı oluşmasını engelleyen bazı maddelerin eksikliği veya farklı yapılmasına neden olmaktadır. Çocuğunuzdaki inmenin nedeni bu maddelerin eksikliği veya farklı yapılması olabilir. Bu durum cerrahi girişim, uçak yolculuğu, hareketsizlik v.b. risk durumlarında tekrarlama eğilimindedir. Çocuğunuzda böyle bir kalıtsal pıhtılaşma risk faktörü saptanacak olursa cerrahi girişim, uçak yolculuğu, hareketsizlik v.b. durumlarında tekrarlamayı önleyici tedavi verilmesi ve çocuğunuzun bu gibi durumlardan kaçınması gerekmektedir. Tüm bunların tespiti için T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları tarafından bir çalışma planlanmıştır.

Bu araştırma ile ilgili olarak çocuğunuz ile ilgili soracağım kişisel bilgilere ve eksiksiz ve doğru cevap vermeniz sizin sorumluluklarınızdır. Bu çalışmada çocuğunuzdan yaklaşık olarak 6 cc. kan alınacaktır. Kan örneği alma işlemi sırasında biraz ağrı duyması dışında bir riski yoktur. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0284 235 76 41(1260) no. lu telefonda Dr. Aslı Erken'e başvurabilirsiniz. Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

## **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

### **Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

### **Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

### **Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

### Ek-3

#### TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

#### BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ

Proje No : 650

#### 1- PROJE BAŞLIĞI

Çocukluk Çağı İskemik İnme Hastalarda Protrombin 20210 Mutasyonu, Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T Mutasyonu ve Hiperhomosisteineminin Değerlendirilmesi

#### 2- PROJE PERSONELİ

	Adı ve Soyadı	Unvanı	Telefon ( İş )
Proje Yöneticisi :	Betül BİNER ORHANER	Doç.Dr.	0284 235 76 41 (4906) Tel
Araştırmacılar :	Aslı ERKEN	Arş.Grv. Dr.	0 284 235 23 38 Fax
			0532 200 65 55 GSM
			betulbiner@hotmail.com

#### 3- PROJE BÜTÇESİ

Teçhizatın Tanımı :	Fiyatı (YTL)
Kırtasiye Giderleri ( 2 top A4 Kağıt)	20
Kırtasiye Giderleri ( 2 adet kartuş, hp c6615d-25 ml-black)	100
Homocystein Immulite One Kiti (2 kutu)	3.500
Cardiac Marker Control kiti (2 kutu)	2.500
Prothrombin G20210A Mutasyonu çalışılması için hizmet alımı	11.500
MTHFR C677T Mutasyonu çalışılması için hizmet alımı	11.500
03.2 Tüketime Yönelik Mal ve Malzeme Alımları	29.100
03.3 Yolluklar	
03.5 Hizmet Alımları	
03.7 Menkul Mal, Gayrimaddi Hak Alım, Bakım ve Onarım Giderleri	
06.1 Mamul Mal Alımları	
<b>TOPLAM ÖDENEK</b>	<b>29.100</b>

#### 4- PROJENİN GELİŞİMİ :

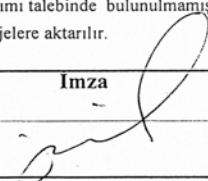
1. Projenin Başlama Tarihi :01/02/2005	4. I. Rapor Tarihi :01/08/2005	Sonuç : ..... ( + / - )
2. Projenin Bitiş Tarihi :01/05/2006	5. II. Rapor Tarihi :01/02/2006	Sonuç : ..... ( + / - )
3. Proje Süresi :15 Ay	6. III. Rapor Tarihi : / /200...	Sonuç : ..... ( + / - )
	7. IV. Rapor Tarihi : / /200...	Sonuç : ..... ( + / - )
	9. Sonuç Raporu Tarihi:01/05/2006	Sonuç : ..... ( + / - )

#### 5- İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE :

Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Hematoloji BD

#### 6- PROJENİN UYGULANMASI :

1. Bu proje 2547 sayılı YÖK Kanununun 4684 sayılı Kanunla değişik 58.maddesi gereğince, Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütülür.
2. Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz.
3. Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve ilgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür.
4. Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır.
5. Bir ay geçiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmamış projeler iptal edilir. Bakiye ödenek, BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır.

Adı ve Soyadı	İmza	Tarih
Proje Yöneticisi : Doç.Dr. Betül BİNER ORHANER		14. 02. 2005

Rektörlük Onayı

..... / ... / 2005

Prof.Dr. Nizamettin ŞENKÖYLÜ  
Rektör Yardımcısı