

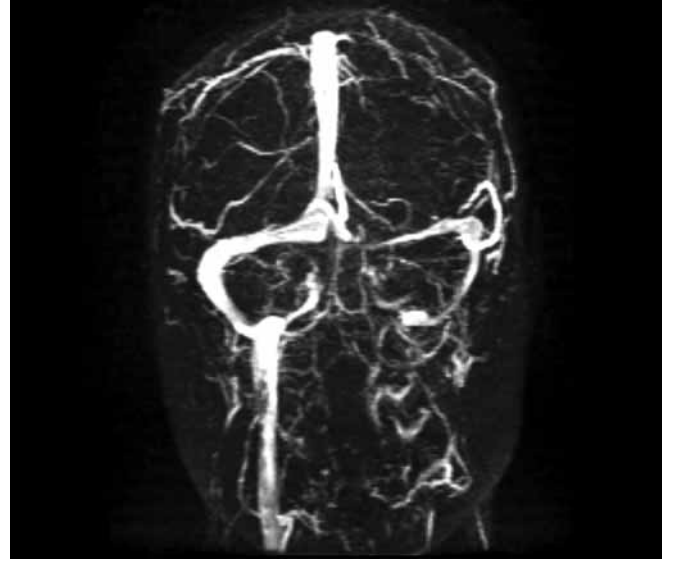
GİRİŞ

Serebral venöz tromboz (SVT) intrakraniyal venlerin ve sinüslerin trombozudur. Tüm beyin-damar hastalıklarının %1'ini oluşturur.¹ Yıllık insidansı 1 milyon kişide 3-4'tür. Sıklıkla çocuk ve genç erişkinlerde görülür. Olguların %80'inde prognoz iyidir.^{1,2} İzole başağrısından komaya kadar çeşitli nörolojik bulgularla seyredebilir, bu nedenle tanıda gecikme yaşanmaktadır. Etiyolojide protrombotik durumlar, infeksiyonlar, vaskülitler, oral kontraseptifler, kafa travması, dehidratasyon gibi faktörler yer alır.² Bu çalışmanın amacı 1 Temmuz 2006-1 Temmuz 2008 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilmiş olan 4 erkek, 10 kadın 14 SVT'li hastayı başvuru şikayetleri, klinik özellikleri ve etiyolojileri açısından tanımlamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde 1 Temmuz 2006-1 Temmuz 2008 tarihleri arasındaki iki yıllık dönemde takip edilmiş, tanısı MR venografi ile konmuş 14 SVT'li hastanın demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, nörolojik muayene özellikleri, görüntüleme bulguları ve prognozları retrospektif olarak incelendi. Kliniğimizde SVT tanısı MR venografi ile konmuştur. Anjiyografik olarak en az bir sinüste iki projeksiyonda tam veya kısmi dolum defektinin mevcudiyeti tanı için yeterli olmuştur (Şekil 1). Tüm hastalara etiyolojiye yönelik şu incelemeler yapılmıştır:

- Biyokimya incelemesi: Antitrombin III, Protein C, protein S, aktive protein C direnci, antinükleer antikor profili, antifosfolipid antikorları, homosistein, protrombin gen mutasyonu, periferik yayma, gerekirse malinite açısından ileri inceleme
- Seroloji: Anti-HIV, VDRL, toksoplazma, brusella



Şekil 1. MR-Venografide sol transvers sinüste kısmi dolum defekti görülmektedir.

- antikorları, borrelia burgdorferi IgM-IgG
- Görüntüleme: Kraniyal MR ve MR venografi
- Konsültasyon: Paterji testi, göz ve romatoloji konsültasyonu

Ayırıcı tanıda gerekli görülen hastalara lomber ponksiyon yapıldı. Lomber ponksiyonda beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı, hücre, atipik hücre, biyokimya incelemesi, bakteri kültürü incelendi.

Hastalar hastalığın başlangıç sürelerine göre üç gruba ayrıldı: 1) Akut başlangıç: <48 saat. 2) Subakut başlangıç: 48 saat-30 gün. 3) Kronik başlangıç: >30 gün.³

BULGULAR

Hastaların 4'ü erkek (%28.5), 10'u kadındı (%71.5). Hastaların yaş ortalaması 44.2±19 (17-82), erkek yaş ortalaması 60.2±15, kadın yaş ortalaması 37.9±16 olarak tespit edildi. Hastaların %57'si 50 yaş altındaydı. 2 hastada akut (%14.3), 10 hastada subakut (%71.4), 2 hastada kronik (%14.3) başlangıç mevcuttu.

Hastaların nörolojik semptom ve bulguları Tablo 1'de yer almaktadır. Başağrısı en sık görülen semptomdu (%92.8). 4 hastada tek taraflı ve zonklayıcı, bir hastada bitemporal, 1 hastada

Tablo 1. Klinik semptom ve bulgular

Semptom ve Bulgular	Hasta Sayısı, n (%)
Başağrısı	13 (%92.8)
Papilödem	7 (%50)
Parezi	1 (%7.1)
Görsel bozukluk	2 (%14.3)
Nöbet	1 (%7.1)
Beyin sapı bulgusu	1 (%7.1)
Bilinç bozukluğu	2 (%14.3)
Vertigo	2 (%14.3)
Kraniyal sinir tutulumu	2 (%14.3)

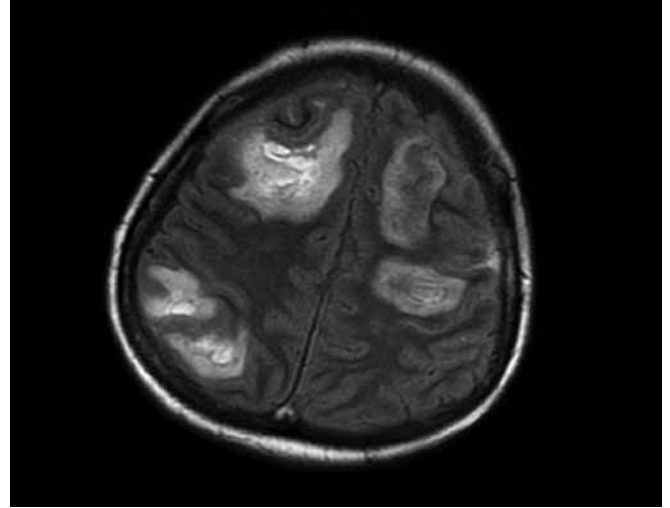
temporookspital, 1 hastada verteks yerleşimli, zonklayıcı ağrı mevcuttu. Diğer hastaların ağrısı tüm kafaya yayılmaktaydı. Orta-ağır şiddette başağrısı tarifleyen hastalarımızın 13'ü ağrının gün içinde devamlı olduğundan yakınmaktaydılar. 1 hasta gün içinde aralıklı ağrı tarif etmekteydi.

Diğer sık görülen semptom ve bulgular 7 hastada papilödem (%50), 2 hastada vertigo (%14.3), 2 hastada kraniyal sinir tutulumu (%14.3) ve 2 hastada bilinç bozukluğu (%14.3) idi. Bilinç bozukluğu olan hastalardan birisi stupordaydı, diğeri letarjikti. 8 hasta izole başağrısı yakınması ile kliniğimize başvurmuştu (%57.2). Üçünde papilödem mevcuttu, bir hastada servismizdeki takipleri sırasında papilödem gelişti. Bu hastalardan yatışları esnasında birisinde çift görme, birisinde 6. sinir tutulumu gelişti (Tablo 2'de hastaların klinik ve BOS özellikleri görülmektedir).

Hastaların 7'sinde tek bir dural sinüste, 4'ünde iki dural sinüste, 3'ünde 3 dural sinüste tromboz tespit edildi (Tablo 3). 12 hastanın kraniyal MR görüntülemesi normaldi. Stupordaki hastada bilateral

Tablo 2. Hastaların tromboze sinüslerinin yerleşimi, klinik ve BOS bulguları

Hasta No	Tromboze Sinüs	Klinik Bulgular	BOS Bulgusu
1	TRS	Başağrısı+Papilödem+Diplopi	B=170, G=49, P=54.9, H=0
2	TRS	Başağrısı	-
3	TRS+SS	Başağrısı+Papilödem	B=270, G=56, P=8.8, H=0
4	TRS+SS	Başağrısı+Papilödem+6. Sinir tutulumu	B=300, G=84, P=127, H=20 Lnf.
5	TRS	Başağrısı+Papilödem	B=230, G=11, P=78.6, H=530 Lnf.
6	SS+JUG	Başağrısı+Papilödem+Görsel bozukluk	B=475, G=70, P=11.5, H=0
7	TRS+SS+SAG	Stupor +Nöbet (JTK)+Sol HP+Başağrısı	B=300, G= 90, P=30.6, H=10 Lnf.
8	TRS+SS+JUG	Başağrısı+Papilödem+Letarji	-
9	TRS+SS	Başağrısı+Papilödem+Vertigo	B=180, G=62, P=17.6, H=0
10	TRS+SS+SAG	Vertigo	-
11	TRS	Başağrısı+3. Sinir tutulumu	B=330, G=45, P=31, H=0
12	TRS	Başağrısı	B=270, G=61, P=36, H=0
13	TRS	Başağrısı	B=150, G=54, P=120.8, H=35 Lnf.
14	JUG	Başağrısı	-



Şekil 2. 44 yaşındaki hastanın sagittal, transvers ve sigmoid sinüslerinde tromboz mevcuttu. MR T1 sekansa tromboza sekonder gelişen bilateral hiperintens multipl kanama alanları görülmektedir.

hemisferik multipl kanama alanları tespit edildi, hastada sol hemiparezi (kas gücü 2/5) mevcuttu (Şekil 2). Bu hastada protein C, S düşüklüğü ve aktive protein C direnci mevcuttu. 1 hastada ise akut lenfoblastik lösemiye bağlı meningeal karsinomatöz tespit edildi. Bu hastada difüz, aralıklı olan, akşam saatlerinde artan, orta şiddette bir başağrısı vardı, nörolojik muayene bulgusu yoktu.

On hastaya lomber ponksiyon yapıldı. Ortalama BOS basıncı 267 mm.su (150-475) idi. 4 hastada BOS

Tablo 3. İzole ve çoklu sinüs trombozu yerleşimi ve sayısı

Tromboze Sinüsler	Hasta Sayısı, n
Transvers sinüs	6 (5 sol, 1 sağ)
Transvers + sigmoid sinüs	3
Transvers + sigmoid + sagittal sinüs	3
Juguler ven	1 (Sol)
Juguler + sigmoid sinüs	1

proteini normalden yüksekti, 2 hastada düşüktü. 2 Hastanın BOS glukoz değeri normalin üzerindeydi. Bu iki hastanın eş zamanlı kan glukozu da yüksekti, BOS glukozu kan glukozunun 2/3'ünden yüksek değerde değildi. ALL+meningeal karsinomatöz tespit ettiğimiz hastada normal değer altındaydı. Diğer hastaların BOS glukoz değerleri normal sınırlardaydı (Tablo 2).

Hastaların 3'ünde tromboz etiyolojisi saptanamadı (%21.5). Tromboz etiyolojisi 3 hastada protein C, S düşüklüğüne (%21.5), 2 hastada oral kontraseptif kullanımına (%14.3), 2 hastada Sjögren sendromuna (%14.3), 1 hastada akut lenfoblastik lösemiye (%7.1), 1 hastada mastoidite (%7.1), 1 hastada nefrotik sendroma (%14.3), 1 hastada kansere bağlandı. Etiyolojisi aydınlatılamayan hastalardan birisinin takipleri sırasında antifosfolipid IgM antikoru pozitif tespit edildi, ancak antifosfolipid sendrom tanı ölçütlerini karşılamamaktaydı. Protein C, S düşüklüğü olan 3 hastanın 2'sinde aktive protein C direnci de tespit edildi. Bu hastalardan birisi 13 haftalık gebeydi. Diğerinin poliklinik takipleri sırasında antinükleer antikor ve anti Jo-1 antikorları pozitif tespit edildi, ancak hasta kontrole gelmediği için olası kollajenöz hastalık tanısı konamadı.

Hastaların tümüne, düşük molekül ağırlıklı heparin, kontrol MR venografisi ile rekanalizasyon görüldükten sonra oral warfarin tedavisi uygulanmış olduğu, oral warfarin 6 ay kullanıldıktan sonra 100 mg/gün asetilsalisilik asite geçildiği tespit edildi. Hastaların 13'ü (%92) 6. aydaki takiplerinde sekelsiz idi. 1 hastaya ulaşılamadı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda sinüs trombozu kadınlarda daha fazla görülmüştür. Literatürde de kadınlarda daha sık olduğu bildirilmiştir.1-5 Kadınlarda daha sık görülmesi oral kontraseptif kullanımına, gebeliğe ve puerperiuma bağlanmıştır.2 1970'li yılların ortasına kadar kadın-erkek tutulumu eşitken, son iki dekada tutulum kadınların aleyhine dönmüştür. Bunda

gestodene veya desogestrel gibi 3. kuşak oral kontraseptiflerin yaygınlaşması etkili olmuştur.2

Her dekada görülebilmekle birlikte en sık yenidoğanlarda ve genç erişkinlerde görülmektedir.1,6 SVT geçiren olgularımızda kadınların yaş ortalaması erkeklerin yaş ortalamasından daha düşüktü. Bazı seriler de bizim bu bulgumuzla uyumluydu.3,5 Bu durumun da oral kontraseptif kullanımı ve gebelik ile ilgili olduğunu düşündük. Hastalarımızın %71.4'ünde başlangıcın subakut olduğu tespit edilmiştir. Sinüs trombozları genellikle subakut başlangıçlıdır. Gebelik ve puerperium da %80 oranında akut başlangıçlıdır.7

Klinik bulgu ve semptomlar çok çeşitli olabilir. Bousser'in tanımlamasına göre6,8 sıklık sırasıyla 4 ana klinik görünüm mevcuttur: 1) Fokal defisitler veya parsiyel nöbetler, 2) İzole intrakraniyal hipertansiyon, 3) Subakut ensefalopati, 4) Kavernöz sinüs sendromu. Terazzi ve ark. MR'ın ve erken tanının daha da yaygınlaşması ile izole başağrısı ile başlangıcın da bu tanımlamaya alınabileceği yorumunu yapmışlardır.3 Başağrısı, bulantı ve papilödem ile seyreden izole intrakraniyal hipertansiyon en sık rastlanan homojen tablodur.9 Intrakraniyal hipertansiyon tablosu ile gelen hastada tanı benign intrakraniyal hipertansiyon ile karışabilir,10 bu nedenle hastalara MR venografi incelemesi yapılmalıdır.

Literatürdeki tüm serilerde başağrısı en sık semptom olarak değerlendirilmiştir.9 Başağrısı genellikle subakut, zonklayıcı, sıklıkla difüz ve değişken karakterdedir. Bazen gökgürültüsü (=thunderclap) başağrısı şeklinde olabilir.11 Bizim hastalarımızda belirleyici bir özelliği olmayan, migreni taklit edebilen, genellikle zonklayıcı ağrılar mevcuttu. Cumurciuc ve ark.'nın serisinde izole başağrısı şikayeti ile gelen hastalarda en sık transvers sinüsün tutulduğu ve prognozun iyi olduğu tespit edilmiştir.12 Bizim de 8 hastamız izole başağrısı şikayeti ile başvurdu, hastaların 3'ünde papilödem mevcuttu ve 6'sında transvers sinüs tutulumu mevcuttu.

Literatürdeki 624 olguluk en büyük seride en sık tutulum yeri olarak superior sagittal sinüs bildirilmiştir (%62), daha sonra sırasıyla sol transvers (%44.7) ve sağ (%41.2) transvers sinüsler gelmektedir.5 Bizim hastalarımızda en sık transvers sinüslerde tromboz görülmüştür. Aynı seride derin venlerde %10.9, kortikal venlerde %17.1 oranında bildirilmiştir. Çalışmamızda derin serebral ve kortikal ven trombozu tespit edilmemiştir. Kranial görüntüleme %25 olguda normal tespit edilmektedir ya da venöz tıkanmaya bağlı infarkt, kanama, ödem gibi bulgulara rastlanmaktadır.13 Sebebi bilinmeyen başağrısı ile gelen hastalar gözlenmeli, şüphelenilen durumda MR-Venografi incelemesi de yapılmalıdır.

Lomber ponksiyon, SVT ayırıcı tanısında septik süreçleri ayırt etmek, BOS basıncını tespit etmek ve görmeyi koruma amaçlı basıncı düşürmek için önerilmektedir.9 BOS'da en sık rastlanan anormal bulgular; basınç yüksekliği, yükselmiş protein miktarı ve ılımlı lenfositik pleositozdur. %40-50 olguda BOS değerleri tamamen normal olabilir.9 Bizim olgularımızın ortalama BOS basıncı yüksekti ve spesifik bir değişikliğe rastlanmadı.

Yüzde 20-35 olguda etiyolojik faktör tespit edilmedi.6 Hastalarımızın %21.5'inde etiyolojik faktör bulunamadı. Terazzi ve ark. %17 hastada,3 Daif ve ark. %25 hastada,14 Ferro ve ark. %12.5 hastada,5 de Bruijn ve ark. %17 hastada4 etiyolojik faktör tespit edememişlerdir. En sık sebepler genetik ve kazanılmış protrombotik bozukluklar, kanser, gebelik ve puerperal dönem, kafa travması, kulak, yüz, boyun, sinüs infeksiyonları, dehidratasyon, lomber ponksiyon ve oral kontraseptif kullanımıdır.13 Protrombotik süreçlerin oranı %20-30'dur.9 Faktör V Leiden mutasyonu ile birlikte aktive protein C direnci ve protrombin gen mutasyonları en sık protrombotik sebeplerdir.6,9 Çalışmamızda 3 hastada protrombotik bozukluk tespit ettik.

Yüzde 44 olguda birden fazla faktör tespit edilmektedir.5 Klinik pratikte özellikle başağrısı ile

gelen gebelerde ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken SVT literatürde 100000 gebelikte 11.6 olarak bildirilmiştir. Bunların %48.8'inin gebelik esnasında, %51.2'sinin postpartum dönemde geliştiği bildirilmiştir.15

Tedavide heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin önerilmektedir.16-19 Heparin, aPTT en az 2 kat olacak şekilde uygulanmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparin ise 180 U/kg/24 saat dozda uygulanır. Daha sonra oral antikoagülan tedaviye geçilir. EFNS önerilerinde oral antikoagülanın idiyopatik SVT'de veya ılımlı hereditör protrombotik süreçlerde 6-12 ay kullanılması önerilmektedir.18 Amerikan İnme Derneği ise oral antikoagülanı 6 ay süreyle kullandıktan sonra antiagregan tedavi önermektedir.19 Trombolitik tedavi ile son yıllarda olumlu sonuçlar alınmakta ise de kontrollü çalışma mevcut değildir. Biz de bu öneriler doğrultusunda uyguladığımız tedavilerle yüz güldürücü sonuç sağladık.

Kanama, koma ve altta yatan malignite mortalite ve yatağa bağımlılık için önemli risk faktörleridir. Bununla birlikte erkek cinsiyet, >37 yaş, mental durum bozukluğu, derin venlerin tutulumu ve merkezi sinir sistemi infeksiyonu mortalite ve yatağa bağımlılığı artıran faktörlerdir.5,20

Hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlı olan tarafı gibi gözükse de hastalığın yıllık insidansının milyonda 3-4 olduğu düşünülürse, ilimizin nüfusuna kıyasla yüksek sayıda bir tanı oranına sahibiz. Bunda özellikle ayırıcı tanıda bu hastalığı göz önüne alıp, ek incelemeleri istememizin rolü olduğunu düşünmekteyiz. Sonuç olarak serebral ven trombozları özellikle sebebi bilinmeyen başağrısı ile gelen hastalarda ayırıcı tanıda şüphelenilmesi gereken bir tablodur.

KAYNAKLAR

1. Renowden S. Cerebral venous sinus thrombosis. *Eur Radiol.* 2004;14(2):215-26.
2. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med.* 2005;28;352(17):1791-8.
3. Terazzi E, Mittino D, Rudà R, Cerrato P, Monaco F, Sciolla R, Grasso E, Leone MA; Cerebral Venous Thrombosis Group. Cerebral venous thrombosis: a retrospective multicentre study of 48 patients. *Neurol Sci.* 2005;25(6):311-5.
4. de Bruijn SF, de Haan RJ, Stam J. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. For The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(1):105-8.
5. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004;35(3):664-70.
6. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol.* 2000;247(4):252-8.
7. Cantú C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. *Stroke.* 1993;24(12):1880-4.
8. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol.* 2000;247(4):252-8. Crassard I, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *J Neuroophthalmol.* 2004;24(2):156-63.
9. Masuhr F, Mehraein S, Einhüpl K. Cerebral venous and sinus thrombosis. *J Neurol.* 2004;251(1):11-23.
10. Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology.* 1999;53(7):1537-42.
11. Agostoni E. Headache in cerebral venous thrombosis. *Neurol Sci.* 2004;25 Suppl 3:S206-10.
12. Cumurciuc R, Crassard I, Sarov M, Valade D, Bousser MG. Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a series of 17 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(8):1084-7.
13. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol.* 2007;6(2):162-70.
14. Daif A, Awada A, al-Rajeh S, Abduljabbar M, al Tahan AR, Obeid T, Malibary T. Cerebral venous thrombosis in adults. A study of 40 cases from Saudi Arabia. *Stroke.* 1995;26(7):1193-5.
15. Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke.* 2000;31(6):1274-82.
16. Stam J, De Bruijn SF, DeVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD002005.
17. Benamer HT, Bone I. Cerebral venous thrombosis: anticoagulants or thrombolytic therapy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(4):427-30.
18. Einhüpl K, Bousser MG, de Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, Masuhr F, Stam JEFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol.* 2006;13(6):553-9.
19. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T; American Heart Association; American Stroke Association Council on Stroke. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke.* 2006;37(2):577-617.
20. Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 2005;36(8):1720-5.