

Bilateral Sigmoid Sinus Thrombosis and Otitis Media

İki Taraflı Sigmoid Sinüs Trombozu ve Otitis Media

Case Report
Olgu Sunumu

Serap Köybaşı Şanal¹, Tuğçe Şimşek¹, Yusuf Özgür Biçer¹, Fatih Demircioğlu²

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Abstract

Sigmoid sinus thrombosis is a rare complication of otitis media and is known to be unilateral. In this report, we present a case of bilateral sigmoid sinus thrombosis secondary to bilateral otitis. To the best of our knowledge, there are no bilateral-simultaneous cases reported in literature to date. Here, the diagno-

sis of and treatment for the disease as well as predisposing factors are discussed.

Keywords: Complications, mastoiditis, sigmoid sinus thrombosis, otitis media

Özet

Sigmoid sinus trombozu otitis medianın nadir bir komplikasyonudur ve tek taraflı görülür. Bu yazıda bilateral otit sonucu gelişen iki taraflı sigmoid sinüs trombozu olgusu sunulmaktadır. Görebildiğimiz kadarıyla şu ana kadar literatürde bildirilmiş iki taraflı-eş zamanlı

olgular yoktur. Burada, predispozan faktörlere ek olarak hastalığın tanı ve tedavisi de tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Komplikasyonlar, mastoidit, sigmoid sinüs trombozu, otitis media

Giriş

Sigmoid sinüs trombozu, nadir görülür (1). İnsidansı, milyonda 3 ile 4 arasında değişir ve yetişkin olguların %75'i kadınlarda ortaya çıkar. Sigmoid sinüs trombozu olgularının %70'inde neden ortaya konabilir ve bu nedenler arasında enfeksiyon, inflamatuvar hastalıklar, travma, neoplazm, otoimmün hastalıklar veya oral kontraseptif kullanımı sayılabilir (2). Tromboz, antitrombin 3, protein C veya S eksikliği, faktör 2 veya 5 mutasyonu, aktive protein C direnci ve hiperhomosisteinemi gibi, genetik protrombotik durumlara da bağlı olabilir (2). Etiyolojinin enfeksiyon olduğu olgularda sıklıkla orta kulağın akut veya kronik hastalığı görülür.

me görülmesine ek olarak mortalite oranında da azalma rapor edilmiştir. Antibiyotik kullanımı, komplikasyonların insidansını %17'den %1'e düşmesini sağlamıştır (3).

Nadir bir otit komplikasyonu olarak görülen sigmoid sinüs trombozu, bu çalışmada daha önce literatürde hiç rapor edilmeyen haliyle; iki taraflı olarak sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümünde sol mastoidit tanısı ile yatırılan 12 yaşında erkek hastanın çekilen bilgisayarlı tomografisinde (BT) iki taraflı mastoidit görülmesi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tedavi altındayken çekilen BT görüntülerinde bilateral mastoidit ve sol sigmoid sinüsde trombüs görülmesi üzerine hasta bölümümüze danışıldı (Resim 1). Hastanın öyküsünden 1.5 aydır baş ağrısının olduğu ve hastanemize gelmeden önce başka bir merkezde akut mastoidit ön tanısı ile antibiyoterapi uygulandığı öğrenildi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Hastanın fizik muayenesinde subfebril ateşi mevcuttu, diğer bulguları normaldi. Hastanın ilk kulak muayenesinde ise sağ zar mat ve posteriorunda bombeleşme mevcut iken, sol zar doğal görünümdeydi. Hastanın nörolojik defisiti yoktu. Yapılan timpanometri testinde sağ kulakta tip B, sol kulakta tip A timpanogram eğrisi elde edildi; odyometrik incelemede ise sağ kulakta 20dB'lik iletim tipi işitme kaybı mevcutken sol kulak saf ses ortalaması normaldi.

Lateral sinüs ve sigmoid sinüs trombozu, nadir olmakla birlikte otitis medianın ölümcül olabilecek önemli kafa içi komplikasyonlarıdır ve sıklıkla mastoidit ile ilişkilidirler (1). Tromboz tipik olarak inflamasyon alanına komşu sinüs duvarı bölgesinden başlayarak sigmoid sinüse uzanır. Trombus, yukarı doğru komşu diğer sinüslere veya aşağıya doğru internal juguler vene yayılabilir. Tromboz sonucu gelişen damarsal tıkanıklık, beyin omurilik sıvısının drenajını bozarak kafa içi basınç artışına yol açar ve hidrosefaliye neden olur (1).

Klinik olarak hastada şiddetli baş ağrısı, nöbet, deliryum, fokal lateralizan bulgular, amnezi ve bilinç bozuklukları gibi davranışsal semptomlar görülebilir. Antibiyotiklerin yaygın ve etkili kullanımıyla insidansında dramatik olarak düş-

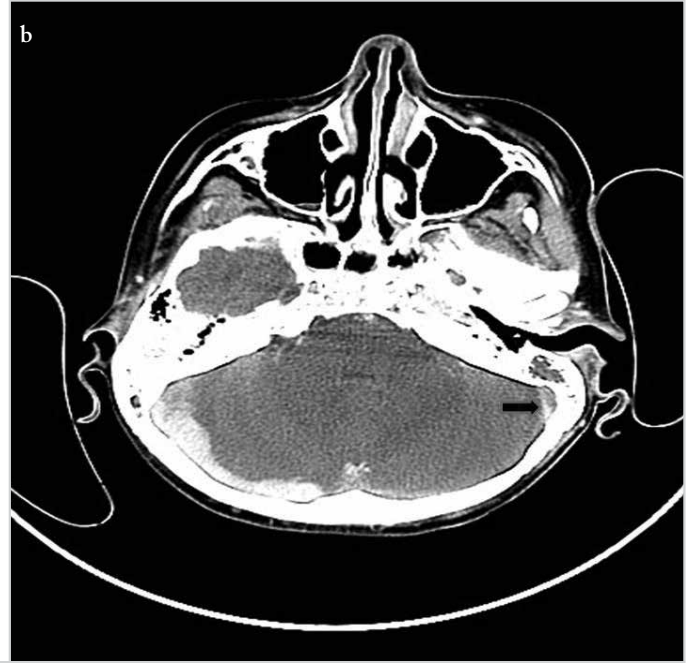


This study was presented at the 35th Turkish National Congress of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, 2-6 November 2013, Antalya, Turkey.

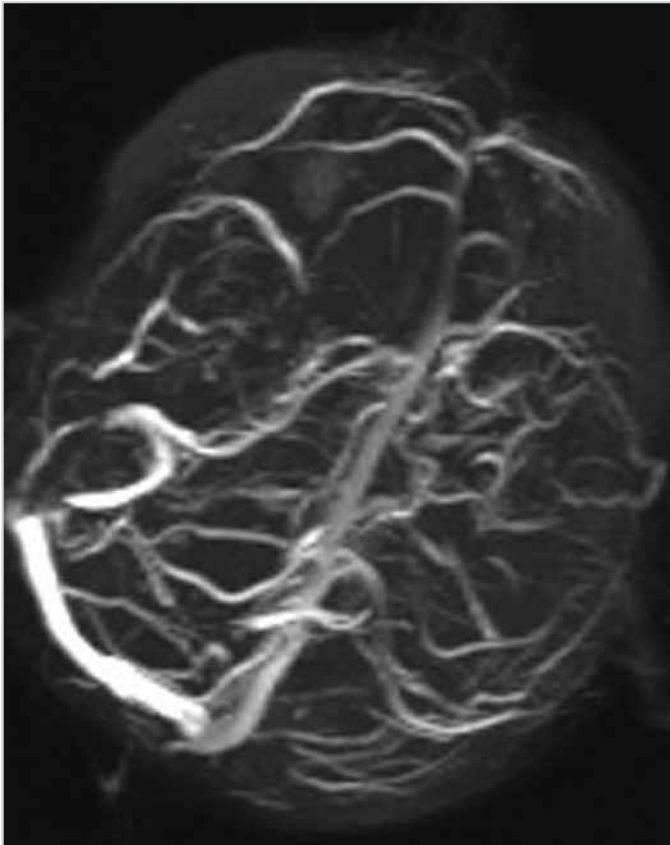
Bu çalışma, 35. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi'nde sunulmuştur, 2-6 Kasım 2013, Antalya, Türkiye.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Tuğçe Şimşek, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye
Phone: +90 374 253 46 56
E-mail: tuogsek@hotmail.com
Received Date/Geliş Tarihi: 26.02.2014
Accepted Date/Kabul Tarihi: 05.02.2015

© Copyright 2015 by Official Journal of the Turkish Society of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery Available online at www.turkarchotorhinolaryngol.org
© Telif Hakkı 2015 Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği Makale metnine www.turkarchotorhinolaryngol.org web sayfasından ulaşılabilir.
DOI:10.5152/tao.2015.512



Resim 1. a, b. Temporal kemik bilgisayarlı tomografi (BT): bilateral otomastoidit (a), Temporal kemik BT: Delta sign (siyah ok ile gösterilen alan) (b)



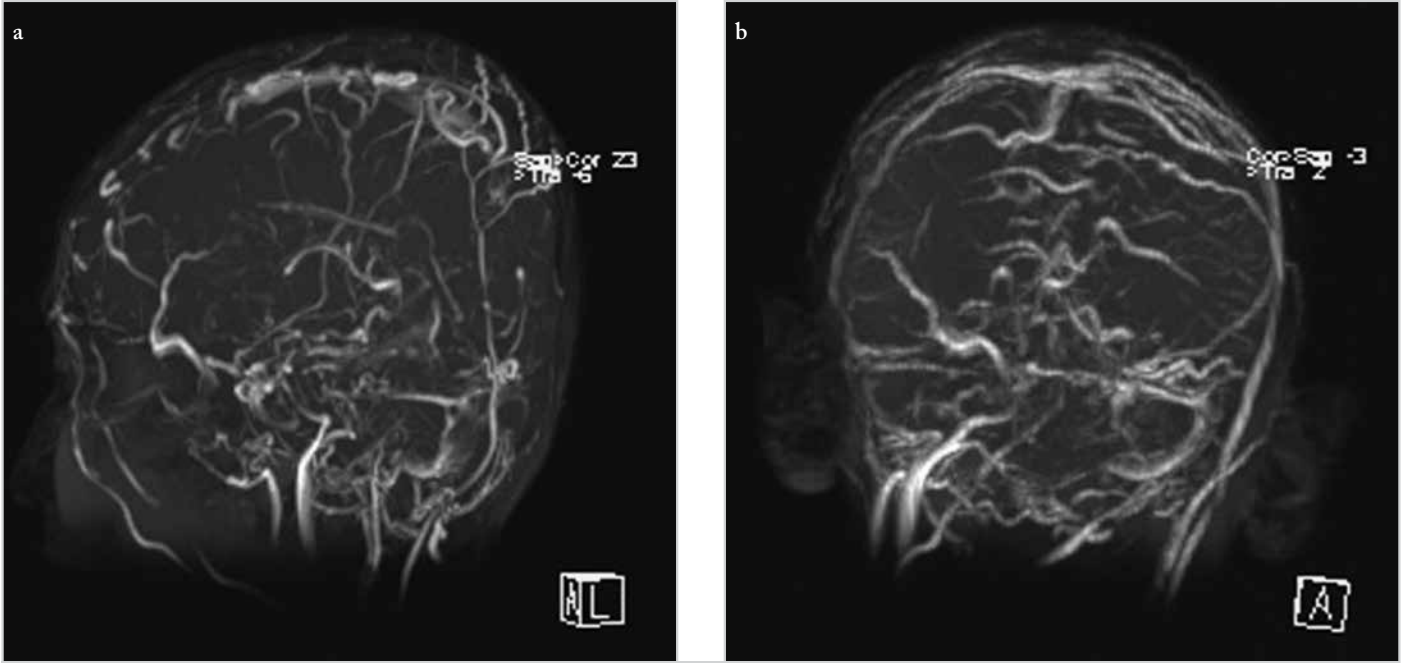
Resim 2. Manyetik rezonans (MRG) venografi; sol, sigmoid sinüs, lateral ve transvers sinüs ile, ekstrakranial düzeyde juguler vende tromboza bağlı akım azalması izlenmektedir

Hasta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümünden devralındı ve MRG venografi tetkiki yapıldı. MRG venografide sol lateral sinüs trombozu saptandı (Resim 2).

Hastaya seftazidim 100 mg/kg/gün ve vankomisin 60 mg/kg/gün yanında enoksaparin sodyum 2x0.3 mg başlandı. Akut-subakut otit komplikasyonu sonucu sol lateral sinüs trombozu düşünülen sağ kulak zarına parasetez yapıldı seromukoid akıntı gelişi oldu. Sol tarafta ise mastoidektomi yapıldı. Mastoid hücreler açılarak inflame dokular temizlendi. İnflame dokulardan biyopsi alındı. Mastoid kavite süperiorda dural plate kadar posteriorda sigmoid sinüse kadar mastoid kavite genişletildi. Sigmoid sinüse enjektör ile girildi ve püye gelişi olmadığı ve enjektör iğnesinin hareketiyle bir miktar kan geldiği görüldü. Bu nedenle sigmoid sinüs içerisinde rekanalize olmakta olan trombüs olduğu ve enfekte olmadığı düşünüldü. Alınan biyopsi kronik aktif non-spesifik inflamasyon olarak rapor edildi. Sağ tarafta yapılan parasetezle alınan mayi kültüründe koagülaz negatif stafilkok üremesi üzerine hastaya linezolid 2x20 mg, seftazidim 100 mg/kg/gün, metronidazol 2x20 mg başlandı.

Hasta ameliyat edildikten 5 gün sonra baş ağrılarının geçmesi ve daha da şiddetlenmesi üzerine MRG ve MRG venografi tetkiki tekrarlandı. Yapılan tetkikte bu kez sağ taraf sigmoid, transvers, konfluens sinüslerde de akım azalması görüldü (Resim 3). Sağ tarafta tespit edilen tromboz, efüzyonlu otitis media komplikasyonu olarak değerlendirilip hastaya sağ mastoidektomi ameliyatı yapıldı. Mastoid kavitedeki yoğun inflame dokular temizlendi. Sigmoid sinüs üzerindeki kemik tabaka açıldı. Sinüse enjektör ile girilerek kontrol edildi ve püye gelişinin olmadığı görüldü. İçerisinde trombüs olduğu ancak enfekte olmadığı düşünüldü. İğne ile kontrol edildiğinde sinüste azalmış olmakla birlikte akım olduğu izlendi.

Hastanın ameliyattan 1 hafta sonra MRG venografi tekrarı yapıldı. Sağ tarafta rekanalizasyon başlamış fakat venöz sistem-



Resim 3. a, b. Magnetik rezonans (MRG) venografi (sağ transvers sinüs proksimalinde, süperior sagital sinüste, konfluens sinüste dolum defekti) (a) Magnetik rezonans (MRG) venografi (sağ transvers sinüs proksimalinde, süperior sagital sinüste, konfluens sinüste dolum defekti) (b)

de tromboz hakimiyeti devam etmekteydi. Beyin, venöz kanlanmasını kollaterallerden sağlamaktaydı (Resim 4). Hastada bilateral yaygın trombozların görülmesi nedeniyle enfeksiyon dışı olası nedenler araştırıldı. Faktör 5 51 (50-150), faktör 8 53 (50-150), protein C 83 (70-130), protein S 136 (60-140), von Willebrand factor (VWF) 99 (60-150), homosistein 12.9 (0-12), antitrombin 3 113 (80-120), lipid a 48.9 (0-30) tespit edildi. C3, C4 antifosfolipid antikor anti nükleer antikor, anti ds dna lupus antikoagulanları, immunglobulin negatif saptandı ve lenfosit paneli normal sınırlar içinde gözlemlendi. Hastaya trombofili gen analizi yapıldı; Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T heterozigot, Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) homozigot ve anjiyotensin konverting enzim (ACE) İns/del heterozigot mutasyonları tespit edildi. Genetik analize yönelik diğer testler normaldi. Hastamızın da MTHFR C677T heterozigot gen mutasyonu mevcut olup homosistein düzeyi sınırdan yüksek saptandı. Ancak mevcut mutasyonun ve homosistein seviyesinin tromboz yapacak etkinliğe sahip olmadığına karar verildi.

Hastada tekrarlayan aftöz lezyonların da olduğunun öğrenilmesi üzerine Behçet açısından paterji testi yapıldı ve (-) olduğu görüldü. Hastanın periferik yaymasında herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Coombs testi (+) saptandı, ancak hastamızda hemoliz mevcut değildi ve hemoglobin seviyeleri de normal sınırlar içindeydi.

Hastanın antibiyotik tedavisine 14 gün devam edildikten sonra kesildi. Hastanın antikoagulan tedavisi yaklaşık 3 hafta sonra enoksiparin sodium 1x0.3 mg ve varfarin 5 mg 1x3/4 tablet olarak değiştirildi. Semptomatik olarak tamamen iyileşen has-

ta, oral varfarin tedavisi ile taburcu edildi. Hastanın taburculuk sonrası 2 ay sonraki kontrolünde yapılan muayenesinde her iki tarafta zarlar doğaldı ve odyometrik incelemesinde iki tarafta saf ses ortalaması normal sınırlarda tespit edildi. Hastanın postoperatif 4. ayda çekilen MRG venografisinde kısmi rekanalizasyon tespit edildi (Resim 5). Hastanın oral varfarin tedavisine devam edilmektedir.

Tartışma

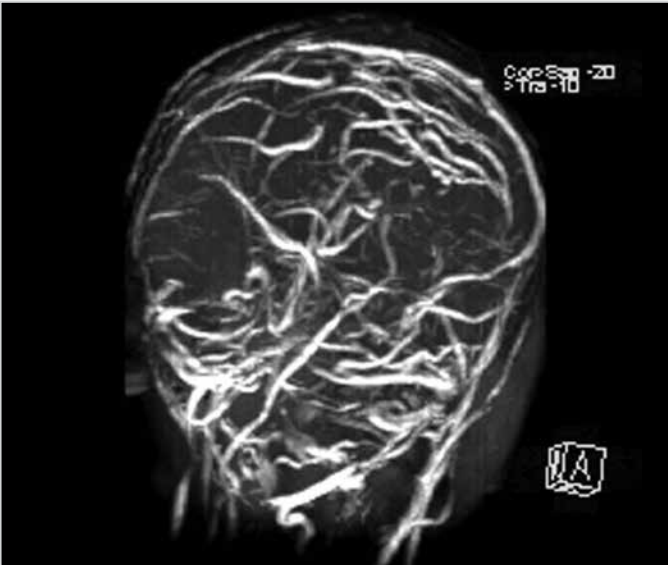
Sigmoid sinüs trombozu, sunulan bu olguda sol kulak için akut-subakut otitis media ve sağ kulak için efüzyonlu otitis media komplikasyonu olarak görülmüştür. Her iki taraf mastoid hücrelerde ve sigmoid sinüslerde akut enfeksiyon bulgusu, pürülan materyal gözlenmemiş olması hastanın daha önce yaklaşık bir buçuk ay boyunca antibiyotik kullanmasına bağlanmıştır.

Kafa içi otit komplikasyonlarının tanı ve tedavisi, klinik özellik, nörolojik bulgular ve tetkik bulguları gözönünde bulundurularak yapılır. Kulak kaynaklı kafa içi komplikasyonlar, birincil lezyon olan otitis media ile beraber tedavi edilmelidir. Tedavi, antibiyotik tedavisi yanında, mastoidektomi ve kolesteatomun alınması gibi cerrahi girişimleri de içerir. Mastoidektomiye giden hastaların %9'unun kafa içi komplikasyona sahip olduğu rapor edilmiştir (4). Olgumuzda da mastoidektomi ile beraber antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Bununla beraber antibiyotiklerin daha yaygın kullanılıyor olması nedeniyle, otitis mediada kafa içi komplikasyonlar daha az görülmektedir (4).

Barbara ve ark. (5) nonkoelasan mastoiditli bir çocukta ortaya çıkan derin serebral sinüs trombozunda genetik trombotik bir bozukluğu (protrombin G20210A alel mutasyonu) predispo-



Resim 4. Sağ ve sol mastoidektomi sonrası çekilen kontrol magnetik rezonans (MRG) venografi; sinüs rektus, sol transvers sinüs ve sol sigmoid sinüse ek olarak ilerleme göstererek süperior sagital sinüs distalini, sağ transvers sinüs ve sağ sigmoid sinüsü de tutan venöz tromboz ile uyumlu bulgu



Resim 5. Süperior sinüs distali, her iki transvers sinüs, sigmoid sinüsler ve sinüs rektusu tutan sinüs trombozu olgusunda; izlemede transvers sinüsler ve sigmoid sinüslerde kesintili ince akım başlamış olup, kısmi rekanalizasyon mevcuttur

zan faktör olarak göstermişlerdir. Venöz tromboembolizm, önemli bir medikal problemdir ve her yıl 1000'de 1 ile 5 bireyi etkiler (6, 7). Tıp bilimindeki gelişmeler sonucunda kanın koagülasyonu ve anti-koagulan mekanizmaları moleküler düzeyde açıklanabilmiş ve venöz tromboz için çeşitli genetik risk faktörleri tanımlanabilmiştir. Genetik risk faktörleri, pıhtılaşmaya yatkınlık ile pıhtılaşmayı engelleyici mekanizmalar arasındaki mevcut dengenin bozulması sonucu pıhtı-

laşmada artışa neden olur. Trombofilik hastalıklar; çevresel ve genetik patogeneze sahip çok etkenli bir hastalıktır (6-8). Trombofiliye neden olabilen en sık üç genetik bozukluk; faktör V leiden mutasyonu, MTHFR mutasyonu ve protrombin gen mutasyonu (FII)' dur. Ayrıca trombofili; antifosfolipid sendromu, Behçet hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda da görülebilir (9). Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda ailesel Protein S eksikliği %0.03 ile %2 arasında saptanmıştır (10, 11). Trombozlu hastalarda ise %1-13 arasında değiştiği gösterilmiştir (12). Sunduğumuz bu olguda Protein S seviyesi normal sınırlardadır.

Tromboza yatkınlık yaratan bir diğer etken de MTHFR gen mutasyonudur. Tuğ ve ark. (6) yaptıkları çalışmada bulunduğumuz Batı Karadeniz Bölgesi'nde %30.4 oranında MTHFR gen mutasyonu olduğunu saptamışlardır. Olgumuzda da MTHFR-C677T heterozigot gen mutasyonu mevcut olup homosistein düzeyi sınırda yüksek saptanmıştır. Ancak mevcut mutasyonun ve homosistein seviyesinin tromboz yapacak etkinliğe sahip olmadığı düşünülmüştür.

Sigmoid sinüs trombozlu kronik otitis media olgularında tanı için MRG, BT'ye göre daha duyarlıdır ve kan akımını daha iyi gösterir. MRG ile sinüs tıkanıklığı, lezyon sınırları ve komşu yapılar daha iyi gösterilebilir. Ancak kesin tanı MRG anjiyografi veya arteriyografi ile konur (13). BT'de sigmoid sinüs alanında, etrafı dura kontrastı ile sarılı boş üçgen olarak görülen delta belirtisi sigmoid sinüs trombozu için tipiktir (13, 14) (Resim 1). Delta belirtisi her zaman gözlenmemekle birlikte bizim hastamızda izlenmiştir.

Komplikasyonlu kronik otitis media olgularında, kontrastlı BT ile görüntüleme, cerrahi planlama aşamasında önem kazanır ve yapılmalıdır.

Olgumuzda BT'deki tromboz şüphesinin ardından MRG ve MRG venografi çekilmiştir. Çekilen MRG venografide sol transvers sinüs ve sol sigmoid sinüste, sol juguler bulbus ve juguler venin başlangıç kesiminde subakut tromboz ile, süperior sagital sinüste, konflüens sinüste, sağ transvers sinüs proksimalinde akut-subakut tromboz ile uyumlu görüntü elde edilmiştir (Resim 2, 3).

Anjiyografi, tromboz tanısında en hassas ve duyarlı yöntemdir, ancak girişimsel olması ve kontrast maddeye karşı alerji riski taşıması nedeni ile bazı tereddütler yaşanmaktadır. MRG anjiyografi ise BT'den daha duyarlı ve anjiyografiden daha az girişimseldir (14-16).

Otitis mediaya ikincil tromboz olgularında enfeksiyona cerrahi olarak; genellikle mastoidektomi ile müdahale edilir. Bununla beraber, trombüse yaklaşım henüz netlik kazanmamıştır. Trombektomi ve juguler ven ligasyonu ile sinüs açılmasını savunan araştırmacılar olsa da (11, 14, 15) en sık kullanılan yöntem enfeksiyonun cerrahi drenajı ile beraber sadece sigmoid sinüs etrafının cerrahi olarak temizlenmesidir (17). Trombüse cerrahi yaklaşım; septik embolizasyon, subaraknoid alana doğru genişleme,

spontan rekanalizasyonun güçleşmesi gibi riskler taşımaktadır. Bundan dolayı, etkili antibiyotik kullanımı yaygınlık kazanmıştır (17).

Cerrahi tedavi şekli gibi sinüs trombozlarında heparin veya oral antikoagulan ajanların kullanımı da tartışmalıdır. Araştırmacıların bir kısmı rutin kullanımı savunurlarken (11, 15, 18, 19) diğer kısmı bu tedavinin etkili olamayacağını düşünmektedirler (14, 16, 17). Oral antikoagulan kullanımını savunan araştırmacılar bazıları dahi, heparin ile tedavi edilen hastaların çoğunda, istenilen antikoagulan seviyeye ulaşamadığını gözlemlemişlerdir (20). Oral antikoagulan kullanımı olmadan da sigmoid sinüs rekanalizasyonu olabileceği gösterilmiştir (17). Oral antikoagulanların dirençli veya yaygın trombüse bağlı komplikasyonları önlemek amacıyla kullanılması savunulmaktadır (11, 13, 14). Oral antikoagulan kullanımı sonrası hastaların %80'inden fazlasında iyi nörolojik sonuçlar elde edilmiştir. Bununla beraber mortalite oranı ise %5 ile %30 arasında raporlanmıştır (2). Günümüzde trombolitik ajan kullanımına dair henüz oluşmuş bir fikir birliği mevcut değildir.

Sonuç

Olgumuzun sol mastoid hava hücrelerinde dikkate değer bir patolojiye rastlanmaz iken sağ taraf mastoid hücrelerde orta derecede kronik inflame dokular gözlenmiş ancak her iki tarafta da klasik akut mastoidit bulguları gözlenmemiştir. Bu nedenle olgumuzda görülen bilateral sigmoid sinüs trombozunun mastoidit yanında başka nedenlere de bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Klinik şüphe radyolojik görüntüleme ile birlikte, sigmoid sinüs trombozunun hemen ayırt edilmesinde ve tedavisinin hızla başlanmasında önemlidir. Sigmoid sinüs trombozunun tedavisinde antibiyotik tedavisi, miringotomi, ventilasyon tüpü yerleştirilmesi, basit mastoidektomi ve antikoagulan tedavi nörolojik sekellerin çözülmesinde ve işitme restorasyonunda rol oynar.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patient.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - S.K.Ş., Y.Ö.B.; Design - S.K.Ş., Y.Ö.B.; Supervision - S.K.Ş., T.Ş.; Funding - S.K.Ş., F.D.; Materials - F.D., S.K.Ş.; Data Collection and/or Processing - Y.Ö.B., T.Ş.; Analysis and/or Interpretation - S.K.Ş., Y.Ö.B.; Literature Review - S.K.Ş., T.Ş.; Writing - S.K.Ş., T.Ş.; Critical Review - S.K.Ş., Y.Ö.B.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı hastadan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.K.Ş., Y.Ö.B.; Tasarım - S.K.Ş., Y.Ö.B.; Denetleme - S.K.Ş., T.Ş.; Kaynaklar - S.K.Ş., F.D.; Malzemeler - F.D., S.K.Ş.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - Y.Ö.B., T.Ş.; Analiz ve/veya Yorum - S.K.Ş., Y.Ö.B.; Literatür Taraması - S.K.Ş., T.Ş.; Yazıyı Yazan - S.K.Ş., T.Ş.; Eleştirel İnceleme - S.K.Ş., Y.Ö.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Bales CB, Sobol S, Wetmore R, Elden LM. Lateral sinus thrombosis as a complication of otitis media: 10-year experience at the children's hospital of Philadelphia. *Pediatrics* 2009; 123: 709-13. [\[CrossRef\]](#)
2. Shen H, Lo Y, Li J, Lai P. Familial hyperhomocysteinemia-related cerebral venous sinus thrombosis and pulmonary embolism: a case report. *Acta Neurol Taiwan* 2007; 16: 98-101.
3. Kuczkowski J, Dubaniewicz-Wybieralska M, Przewoźny T, Narozny W, Mikaszewski B. Otitic hydrocephalus associated with lateral sinus thrombosis and acute mastoiditis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 1817-23. [\[CrossRef\]](#)
4. Usuda K, Sakamaki M, Mokuno E, Katayama Y. A case of headache attributed to otitis media chroniccholesteatomatosa with cerebral sigmoid sinus thrombosis. *J Nippon Med Sch* 2008; 75: 340-3. [\[CrossRef\]](#)
5. Barbara M, Consagra C, Buongiorno G, Monini S, Bandiera G, Filipo R. Genetically-induced deep venous thrombosis presenting as acute mastoiditis. *J Laryngol Otol* 2005; 119: 308-10. [\[CrossRef\]](#)
6. Tug E, Aydın H, Kaplan E, Dogruer D. Frequency of genetic mutations associated with thromboembolism in the Western Black Sea Region. *Intern Med* 2010; 50: 17-21. [\[CrossRef\]](#)
7. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008; 112: 19-27. [\[CrossRef\]](#)
8. März N, Nauck M, Wieland H. The molecular mechanisms of inherited thrombophilia. *Acute Pulmonary Embolism*: Springer; 2000. p. 1-20. [\[CrossRef\]](#)
9. Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, Inbal A. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2002; 17: 1633-7. [\[CrossRef\]](#)
10. Duebgen S, Kauke T, Marschall C, Giebl A, Lison S, Hart C, et al. Genotype and laboratory and clinical phenotypes of protein S deficiency. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 178-84. [\[CrossRef\]](#)
11. C Dykes A, Walker ID, McMahon AD, Islam S, Tait R. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol* 2001; 113: 636-41. [\[CrossRef\]](#)
12. Magliulo G, Terranova G, Cristofari P, Ronzoni R. Sigmoid sinus thrombosis and imaging techniques. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 991-3. [\[CrossRef\]](#)
13. Penido Nde O, Toledo RN, Silveira PA, Munhoz MS, Testa JR, Cruz OL. Sigmoid sinus thrombosis associated to chronic otitis media. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007; 73: 165-70.
14. Beauchamp N, Daly M, Cooper P, Makris M, Preston F, Peake I. Molecular basis of protein S deficiency in three families also showing independent inheritance of factor V Leiden. *Blood* 1996; 88: 1700-7.
15. Davison S, Facer G, McGough P, McCaffrey T, Reder P. Use of magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography

- in diagnosis of sigmoid sinus thrombosis. *Ear Nose Throat J* 1997; 76: 436-41.
16. van den Bosch MA, Vos JA, de Letter MA, de Ru JA, van Die-men-Steenvoorde RA, Plötz FB. MRI findings in a child with sig-moid sinus thrombosis following mastoiditis. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 877-9. [\[CrossRef\]](#)
 17. Agarwal A, Lowry P, Isaacson G. Natural history of sigmoid sinus th-rombosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 191-4. [\[CrossRef\]](#)
 18. Spandow O, Gothefors L, Fagerlund M, Kristensen B, Holm S. Lateral sinus thrombosis after untreated otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257: 1-5. [\[CrossRef\]](#)
 19. deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001; 345: 417-23. [\[CrossRef\]](#)
 20. Holzmann D, Huisman TA, Linder TE. Lateral dural sinus thrombo-sis in childhood. *Laryngoscope* 1999; 109: 645-51. [\[CrossRef\]](#)