

TC
Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Hastanesi
Nöroloji Anabilim Dalı

**MİNÖR STROKE GEÇİREN HASTALARDA
STROKE VE KARDİYOLOJİK ETKİLENMENİN
BİRLİKTELİĞİ VE RİSK FAKTÖRLERİ İLE
İLİŞKİSİNİN EFORLU EKG İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yazar

Dr. Nasih YILMAZ
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof.Dr. Talip ASİL

İstanbul, 2015
İÇİNDEKİLER

Giriş ve Amaç	5
Genel Bilgiler	6
Serebrovasküler Hastalıklar	6
Vasküler Anatomi.....	6
Serebral Sirkülasyon.....	7
Transient (Geçici) İskemik Atak (TİA)	8
Klinikte Transient (Geçici) İskemik Atak.....	8
Hemisferik Transient (Geçici) İskemik Ataklar	9
Beyin Sapının Etkilendiği Transient (Geçici) İskemik Ataklar	10
Transient (Geçici) İskemik Atak Sonrası İnme Risk Değerlendirmesi	10
İnmenin Patofizyolojisi.....	11
İnmenin İnsidansı	14
İnmenin Dünya'daki İnsidansı	14
Birleşik Devletlerde İnme Vakalarının İnsidansı.....	15
Avrupa'daki İnme insidansı	16
İnmenin Tipleri.....	18
İskemik İnme	18
İskemik Kaynaklı Serebrovasküler Hastalıkların Nadir Sebepleri.....	20
Aterotrombotik İnme.....	21
Embolik İnfarkt.....	25
İnme`de Biyolojik Göstergeler	29
İnmeli Hastalarda Biyobelirteçlerin Gerekliliği ve Önemi	30
İnmenin Tanısı ve Prediksiyonu için Olası Biyobelirteçler.....	31
AMAÇLAR	32
METOD VE MATERYALLER.....	32
Biyokimyasal Kan değerleri	33
Karotis ve/veya Vertebral Arter Darlığı.....	34
Yaş Grupları.....	34
Cinsiyet.....	34
Eforlu Ekg	34

BULGULAR.....	35
KORELASYONLAR.....	44
TARTIŞMA.....	48
SONUÇ.....	51
REFERANSLAR.....	52

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarım sırasında bana desteğini esirgemeyen ve 4 yılı aşkın uzmanlık eğitimi hayatımda her zaman varlığını hissettiren, hekimliğe ve hastaya bakış açımın olumlu yönde değişmesinde fazlası ile etkisi olan, mesleğime dair becerilerimin hemen hepsinde doğrudan ve dolaylı yoldan birebir katkısı olan, tez danışmanlığı sürecinde de gösterdiği anlayış ile şahsımı bir kez daha mahçup eden tez danışmanım ve kıymetli hocam Prof. Dr. Talip ASİL'e,

Babacanlığı yanında, zaman zaman göstermemiz gereken özveriyi gösteremediğimiz konularda çatik kaşlarını da göstermekten bizleri mahrum etmeyen ve ne yazık ki bazı sebepler ile aramızdan ayrılmak zorunda kalan kıymetdar hocamız Prof. Dr. Abdulkadir KOÇER'e,

Klinik becerilerimin gelişmesinde ve uzun süren servis eğitimimizde yanımda olan, bildiklerini paylaşmak konusunda son derece cömert olan Doç. Dr. Gülşen Kocaman'a,

Hastaya gösterilen sabır ve emg konusunda eğitimime yardımcı olan ve sorulan hiçbir soruyu geçiştirmeyen Doç. Dr. Azize Esra GÜRSOY'a,

Hasta ile ilgilenmek konusunda yer, zaman ve saat ayırt etmeden her zaman hasta odaklı davranmasını örnek aldığım ve karotis-vertebral doppler öğrenmemi sağlayan Uzm. Dr. Mehmet Kolukısa'ya,

Başta ismini sayamadığım sevgili hocalarım ve uzmanlarım olmak üzere eğitimimde ve 4 seneyi aşkın İstanbul hayatımda yanımda olan ve desteğini esirgemeyen hastane personelinin hemşiresine kadar herkese teşekkür ederim.

Giriş ve Amaç

İnme, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser ile birlikte dünyada en çok ölüme sebep olan ilk 3 etmeden biridir (1, 2). Uzun süreli sakatlıkların ise önde gelen sebeplerindendir (3). Alınan önlemler ve acil müdahalelerdeki başarılarından dolayı dünyanın belli bölgelerinde inme vakalarındaki ölüm oranında bir azalma görülmektedir (2). Birleşik Devletlerde her yıl 780.000'i yeni veya tekrarlayan vakalar olmak üzere, 5.800.000 inme vakası beklenmektedir (4). Avrupa ülkeleri arasında ise 2.700.000 inme vakası beklenirken (5,6), yıllık toplam ölüm sayısı 1.239.000 olarak beklenmektedir (7). İnmenin insidansı yaşa göre değerlendirildiğinde 55-64 yaş arasında binde 1.7- 3.6, 64-74 yaş arasında binde 5-9 ve 75 yaşın üstünde binde 14-19 olarak bulunmuştur (8).

İnme geçirmiş hastalarda koroner arter darlığı bir çok yöntemle değerlendirilebilir. Elektrokardiyografi, stres ekokardiyografi, miyokart perfüzyon sintigrafisi, koroner anjiyografi, eforlu elektrokardiyogram, bilgisayarlı tomografi, elektron beam tomografi bunlardan bazılarıdır. Koroner anjiyografi, koroner arter daralmasının tanısında altın standart olarak değerlendirilse de tanısal değeri özellikle distal segmentlerde azalmıştır (9). Bu çalışmanın amacı; Koroner anjiyografiye göre daha az invaziv olan eforlu elektrokardiyogram işlemiyle inme geçiren hastalarda koroner arter daralmasının değerlendirilmesidir.

Genel Bilgiler

Serebrovasküler Hastalıklar

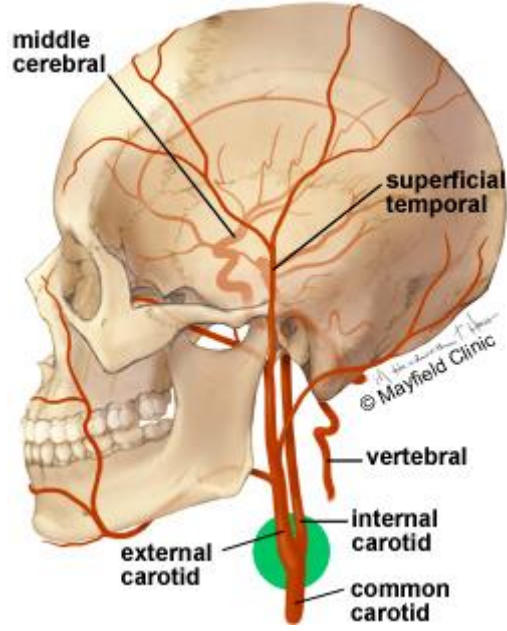
Serebrovasküler Hastalıklar (SVH), iskemi ya da kanama sonucunda, geçici veya kalıcı şekilde beynin bir bölgesinin, kan damarlarını da etkileyecek şekilde hasar almasıdır (10).

İnme ani gelişen, vasküler sebepli, 24 saatten fazla süren ya da bu süre içinde hastanın durumunun ölümle sonuçlandığı nörolojik bir sendromdur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inme terimini “ani gelişen, 24 saat veya daha uzun süren, ölüme yol açabilen damarsal kökenli fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulgular olarak tanımlamıştır.” (Travma, enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama, subdural hematom, serebral iskemiye bağlı geçici ataklar tanımlama dışında bırakılmıştır) (11, 12). Oluşan fokal nörolojik defisit 24 saat içinde düzeliyorsa, buna transient (geçici) iskemik atak denir (13).

Vasküler Anatomi

Beynin perfüzyonu karotis ve vertebral arterler tarafından sağlanır. Bu arterlerin orjinleri ekstrakranial arter olan, Aorta ve diğer büyük arterlerdir. Bu arterler daha sonra boyun üzerinden, kafatası bölgesinden intrakranial olarak beynin perfüzyonunu sağlar (Figür 1).

Karotid arter ve kolları anterior sirkülasyonu sağlarken vertebral arterler ise posterior sirkülasyonu sağlar (14).



(Figür 1 : Ekstrakranial Orjinli Arterlerin İntrakranial Oluşu)

Beynin arterleri arasında bir çok anastomoz çeşidi vardır. Bunlardan birincisi, servikal bölgede vertebral arterin ve eksternal karotid arterin yaptığı ekstrakranial anastomoz, ikincisi eksternal karotid arter ve oftalmik arter arasında olan ekstrakranial-intrakranial anastomoz, üçüncüsü eksternal karotid arterin meningeal ve etmoidal dalları ile leptomeningeal arterin dalları arasında ekstrakranial-intrakranial anastomoz ve dördüncüsü ise Wills poligonu, kortikal bölgedeki serebral arterler ve serebellumdaki superior, inferior ve posterior serebellar arterler arasındaki intrakranial anastomozdur.

Serebral Sirkülasyon

Normal serebral sirkülasyon, beynin farklı bölgelerinde değişmekle beraber, her dakika başına ortalama 50-60ml/100 gr'dır. İskemik durumlarda, lokal vazodilatasyonla ve kandan oksijen ve glukoz alımıyla beyin, serebral kan akımını sağlar. Serebral kan akışı 20ml/100g/dk altına indiğinde bu kompensasyonu sağlayan sinaptik aktivite düşer ve serebral kan akışı 10ml/100g/dk altına düşerse geri dönüşü olmayan beyin hasarı oluşur (15)

Transient (Geçici) İskemik Atak (TİA)

Klinik olarak inme ile benzer bulgulara sahip olan geçici iskemik atak, her yıl 200.000-500.000 kişi tarafından Birleşik Devletler’de deneyim edilmekte ⁽¹⁶⁾ ve 300.000-700.000 kişi klinik semptomları geçici iskemik atağa uymasına rağmen tedavi almamaktadır. ⁽¹⁷⁾

Geçici iskemik atak ve bir görüntüleme yöntemiyle tespit edilmiş beyin enfarktüsü bulgusu güçlü bir inme belirteci olabileceği için dikkatle kontrol edilmelidir.⁽¹³⁾

Klinik değerlendirmede epizodların tekrarlanan epizodlar mı yoksa tek epizod mu olduğunun değerlendirilmesi önemlidir. Tekrarlayan epizodlar olası bir karotis arter ve çevresindeki bir tıkanmayı gösterdiği gibi, epizodun uzun sürmesi klinik bulgu göstermeyen bir emboliye bağlıdır. Polisitemia vera, trombositoz, lösemi gibi aşırı vizkositeye sebep olan hastalıklarda TIA sebebi olabilmektedir. ⁽¹⁸⁾

Çeşitli çalışmalarda, aterosklerotik hastalıklara bağlı TİA’larda 5 yıl içinde serebral enfarktü geçirme oranı % 23 olarak bulunmuştur. ^(18,19) Bu hastalarda, özellikle karotis artere bağlı hastalığı olanlarda, 5 yıl içinde görülen miyokard infarktüsü oranı ise % 21 olması sebebiyle bu grup hastalarda miyokard infarktüsü takibi de önemlidir. ^(18,19)

Klinikte Transient (Geçici) İskemik Atak

Geçici iskemik ataklar birçok arterdeki patolojiler sebebiyle gerçekleşebilir. Medial, posterior, anterior serebral arterler, oftalmik arter, karotis komunis arter, internal karotid arter, vertebral, baziler ve serebellar arterler, internal kapsül, talamus veya beynin sapına uzanan herhangi bir arter dalı TİA’ya sebep olabilmektedir.

Hastalardaki TİA süresi saniyelerden saatlere kadar uzayabilmekteyken, genelde 2-15 dakika arasında sürmektedir. Hastalar birkaç atak geçirebildiği gibi yüzlerce atak da geçirebilmektedir. Ataklar arasında herhangi bir klinik bulgu bulunmaz.

TİA sonrası inme, atak sayısı ve atakların uzunluğundan bağımsız, her an gerçekleşebilir. Uzamış TİA'lar tehlikeli olarak değerlendirilmeli ve önlem alınmalıdır.

Hemisferik Transient (Geçici) İskemik Ataklar

Bu TİA tipi karotis arterin ya da anterior sirkülasyonun etkilendiği durumlarda gerçekleşir.

Karotis arterde gerçekleşen TİA'larda bir hemisfer ya da göz etkilenmektedir. Hastalarda ipsilateral vizüel bozulmalar veya kontralateral motor-duyusal bozukluklar gözlenebilir. Bu iki semptomun birlikte olması veya arka arkaya gerçekleşmesi nadirdir.

Hemisferik ataktalarda iskemi oluşumu genelde medial serebral arterin distal bölgesinde ve ya buna bağlı bölgelerde gelişir. Bu durumda hastalarda konralateral olarak ellerde ve ayaklarda uyuşma görülür. Hastalarda görülebilecek değişik kombinasyonlar ise yüz ve dudaklar, dudak ve parmaklar ve sadece parmaklar olabileceği gibi kollarda irregüler hareketler görülebilmektedir (20).

Oküler tipli ataklarda, hastalarda, geçici monooküler körlük gözlenir. Görmeyi etkileyen atakların büyük bölümü 5-30 saniye içinde gelişir ve hastalar tarafından görme alanını tamamen kapatan ağrısız bir perde şeklinde tanımlanır. Bazen ataklar ani gelişen yaygın bulanıklaşmayla görüşü engelleyen parlak bir ışık şeklinde gelişebilir (18). Ataklar kendiliğinden herhangi bir soruna sebep olmadan sonlanır. Hastalarda posterior serebral arter stenozu açısından değerlendirilmesi gereken homonim hemianopsi ve geçici monooküler körlük ayırımına dikkat edilmesi gerekmektedir. TİA'da oküler atakların yer alması, özellikle genç hastalarda, hemisferik TİA ataklarıyla karşılaştırılınca prognostik açıdan daha umut verici bulunmuştur (18).

Beyin Sapının Etkilendiği Transient (Geçici) İskemik Ataklar

Bu TİA tipi vertebrobaziler arterlerin ya da posterior sirkülasyonun etkilendiği durumlarda gerçekleşir. Karotisin etkilendiği TİA tipine göre daha nadirdir.

Vertebrobaziler alanın çok geniş bir motor-duyu alanına sahip olması sebebiyle hastaların klinik tablosu çok çeşitlilik gösterebilmektedir. Bu klinik semptomlardan bazıları; bifasyal uyuşma, ataksi, vertigo, diplopi, dizartri, vücudun belli kısımlarında güçsüzlük veya uyuşmalardır. Belirtilen semptomlar beyin sapının etkilendiği transient (geçici) iskemik ataklarını düşündüren bulgular olsa da tek başlarına gerçekleştiklerinde direkt olarak iskemik atak olarak değerlendirilmemelidirler.

Vertebrobaziler arteri etkileyen ataklarda, her ayrı bir atakta atak tipleri değişkenlik gösterebilir. Bir atakta hastanın vücudunun belli bölgelerinde uyuşmalar görürken aynı hastada başka bir atakta bu tabloya vertigo da eklenebilmektedir

Transient (Geçici) İskemik Atak Sonrası İnme Risk Değerlendirmesi

TİA sonrası inme geçirme riski yüksek olsa da (%10 ,ilk 7 günde), hastaların çoğu (%90) için ciddi bir risk yoktur. Bu noktada % 10'luk inme riski taşıyan hastaların belirlenmesi çok önemlidir.

İnme Riskini belirlemek için prognostik puanlama sistemlerini kullanabiliriz. Prognostik Puanlama için en yaygın kullanılan California, ABCD ve ABCD₂ puanlama sistemleridir (21-27).

Prognostik Skorlama

Puanlama Karakteri	California Skoru	ABCD Skoru	ABCD ₂ Skoru
Yaş ≥ 60	1	1	1
Semptom Süresi > 10-59 dk		1	1
Semptom Süresi ≥ 60 dk	1	1	2
Fokal Zayıflık	1	1	2
Konusma Bozukluğu	1		
Konuşma Bozukluğu (Zayıflık Yok)		1	
SKB>140 mm Hg ya da DKP ≥90 mm Hg		1	
SKB≥140 mm Hg ya da DKP ≥90 mm Hg			1
Diabetes Mellitus			1

Yukarıdaki 3 puanlama sistemlerinden en çok kullanılanı ABCD₂ 'dir. 2 günlük ,7 günlük ve 90 günlük inme riskini hesaplamaktadır. En yüksek 8 puan üzerinden hesaplanmaktadır. Puanlama yükseldikçe vasküler risk de artmaktadır (23).

İnmenin Patofizyolojisi

İnmede rol oynayan iki temel faktör iskemik ve hemorajik olarak iki temel kategoride değerlendirilebilir. En sık görülen inme tipi de olan iskemik tipli inmelerde sebep nöronların ihtiyacı olan maddelerin kan sirkülasyonu ile sağlanamamasıdır. İskemik inmede iskemi glukozun depolanamaması sonucunda hızlı gelişir (28). İnmelerin yüzde 10-15'ini oluşturan travmatik olmayan intrakranyal hemorajilerde kanamanın kaynağı derin venlerdir. İntrakranyal hemorajiler de inmenin mekanizması hemoraji sonucu beyinde oluşan zarar ve buna lokalize bir basınç oluşması sonucunda destrüktif biyokimyasal ajanların salınımıdır.

Nöronal Hasarın Mekanizması

Serebral arteriol ve kapillerlerdeki mikrosirkülasyon hasarı, endotel hücreleri, lökositler, trombositler ve diğer nöronal hücreler tarafından salgılanan iskemiye indükleyen destrüktif vazoaktif enzimlerin salgılanmasıyla oluşan mikrotrombüsler sebebiyle gerçekleşir (29).

Moleküler seviyede belirli nörotansmitterlerin, özellikle glutamat ve aspartat, hücre içindeki aktivasyonun artması hipoksik- iskemik nöronal hasarı büyük ölçüde etkilemektedir. Eksitotoksisite olarak adlandırılan bu durum hücrelerdeki enerji deposunun boşalmasıyla gerçekleşir. Normalde sinaptik terminallerde depo edilen glutamat, enerjiye bağımlı bir işlemle ekstrasellüler ortamdaki temizlenir. Ekstrasellüler ortamda yükselen glutamat konsantrasyonu, N-metil D-aspartat (NMDA) ve alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksanol propionat (AMPA) reseptörleriyle ilişkili kalsiyum kanallarının açılmasına sebep olur. Devamlı oluşan membran depolarizasyonu, kalsiyum, sodyum ve klorid iyonlarının inflüksüne sebep olurken potasyum iyonunun eksflüksüne sebep olur (figür 2) (30-43).

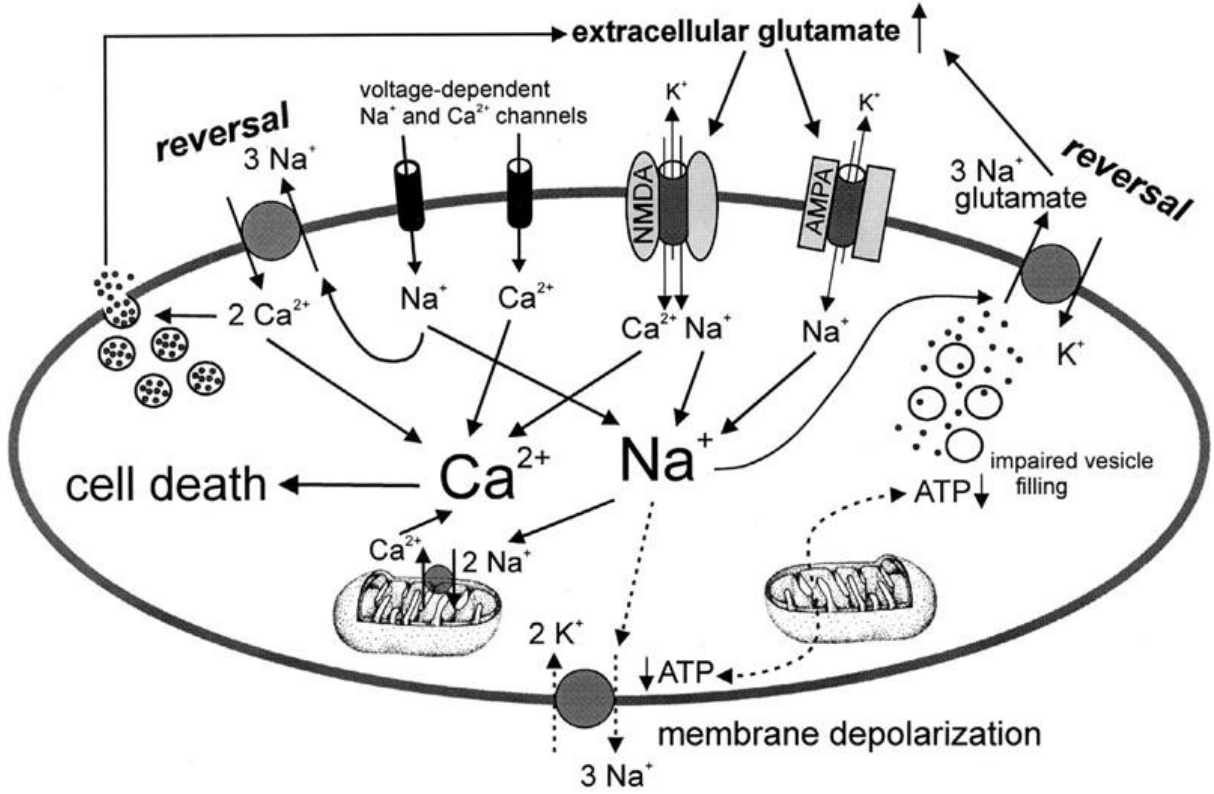
Intrasellüler kalsiyum, proteazlar, lipazlar, endonükleazlar gibi destrüktif enzimlerin aktivasyonunda görev alır ve hücre bütünlüğünü bozan sitokinlerin salınmasına sebep olur (32-35).

Hücre hasarına karşı hızlıca birçok enflamatuvar ajan üretilir. Bunlardan en önemlisi Tümör nekroz faktörüdür. İskemiden sonra en hızlı şekilde, iskemik bölgeye, lökositler transfer olurlar. Lökositler ayrıca serbest radikaller, sitokinler ve nitrat gibi vazoaktif maddeleri de aktive ederler. Lökositler tarafından aktive edilen bu vazoaktif maddeler hücrelerde vazodilatasyona, vazokonstrüksiyona, artan hücre geçirgenliğine, endotel hücre duvarında artan lökosit tutulumuna ve immunoregulasyona sebep olurlar.

Endotel hücreleri, hipoksiye cevap veren ilk hücrelerdir. Endotel hücrelerinin hipoksi karşısındaki değişimi bir çok şekilde gözlenmektedir. Morfolojik olarak, endotel hücreleri şişer ve endotelyal hücrelerin luminal duvarında mikrovilliler oluşur. Bu mikrovilliler, kapiller damarlarda luminal darlığa sebep olurlar ve bunun sonucunda eritrositler, lökositler ve trombositlerden oluşan bir mekanik tıkanma ortaya çıkar (29). Endotelyal hücreleri biyokimyasal olarak, endotelyal peptidler, eikosanoidler ve mikrosirkülasyonun vasküler tonusunun kontrolünde de görev alan düz kas gevşeticiler gibi birçok vazoaktif ajanı kontrol eder. Endotelyal adhezyon molekülünün aktivasyonu, lökositlerin endotelyal duvara adhezyonunu sağlar. Gerçekleşen bu olay enflamatuvar olaylar için bir başlangıç aşamasıdır (30).

Hücresel Prezervasyon

İskemi sırasında aktive olan birçok hücresel faktör hücre ölümüne sebep verirken, bazı faktörler ise hücrenin korunmasına, hücre ölümünü yavaşlatmasına ve hücre yaşamının devamına olanak sağlar. Glutamat reseptörleri aktivasyonu hücre stresine bağlı olarak gelişerek, hücre zararını azaltabilir(39). NMDA reseptör aktivasyonu, ERK ve CREB yolunu upregüle eden Ras-GRF değişim reseptörlerini aktive eder. Farelerle yapılan deneylerde bu aktivasyona sahip olmayan farelerde daha yüksek oranda hücre ölümü görülmüştür (44) . Bir nörotransmitter olan adenozin ATP'nin kırılması sonucunda hücre içinde birikir. Adenozin reseptörlerinin aktivasyonu nörotransmitter salınımını azaltarak hücre zararını azaltabilir (45).



Figur 2 : İskemik inmeden sonra glutamatın hücre ölümündeki rolü

(Stroke Cell Biology : <http://pt851.wikidot.com/stroke-cell-bio> ` dan alınmıştır.)

İnmenin İnsidansı

İnme, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser ile birlikte dünyada en çok ölüme sebep olan ilk 3 etmenden biridir (1, 2). Uzun süreli sakatlıkların ise önde gelen sebeplerindendir (3). Alınan önlemler ve acil müdahalelerdeki başarılarından dolayı dünyanın belli bölgelerinde inme vakalarındaki ölüm oranında bir azalma görülmektedir (2).

İnmenin Dünya'daki İnsidansı

Dünya'daki inme vakalarında 1990 – 2010 arasında bir düşüş olsa da inme sonucu ölümlerde artmalar görülmektedir. İnmenin ciddi sıkıntılar oluşturduğu ülkeler genelde düşük ve orta gelirli ülkelerdir (46).

Dünya Geneline 2010 Yılındaki İnme Vakalarını Değerlendirilmesi

İnmenin insidansı 2010 yılında 33.000.000 vaka iken bunlardan 16.900.000'ı ilk inmelerini yaşamışlardır. İlk inme deneyimlerini yaşayan hastaların 5.200.000'ı ise 65 yaş üstü hastalardır (47).

İnme dünya genelinde iskemik kalp hastalıklarından sonra en çok ölüme sebebiyet veren ikinci hastalıktır.

Birleşik Devletlerde İnme Vakalarının İnsidansı

İnme, Birleşik devletlerde, kanser ve kalp hastalıklarından sonra, en çok ölüme sebebiyet veren 3. etmendir. Ayrıca en çok sakatlığa sebep veren hastalıktır. 1994 yılında, Matchar ve Duncan çalışmalarında Birleşik Devletler'de yılda 550.000 yakın inme vakası olduğunu bunlardan 150.000 vakanın ölümlerle sonuçlandığını, 300.000 vakanın ise sakat kaldığını belirtmiştir (48). Amerikan Kalp Birliğinin 1995 ve 1997'de yaptığı araştırmayla her yıl 500.000 daha önce inme geçirdiğini belirtmiştir (49, 50).

Amerikan Bulaşıcı Hastalıklar kurumuna göre inme her yıl ortalama 130.000 kişinin ölümüne sebep olmaktadır (51,52). Bu Birleşik devletlerdeki ölümlerin 20'de 1'ini oluşturmaktadır (51,52). En son yapılan çalışmalar göstermiştir ki ortalama her 40 saniyede bir kişi inme geçirmektedir. Geçirilen inmelerin % 87'si iskemik kaynaklı, % 10'u intraserebral hemoraji ve % 3'ü subaraknoid hemoraji kaynaklıdır. Framingham kalp çalışmaları inme insidansının zaman içinde azaldığını göstermektedir. 1950 – 1997, 1978- 1989 ve 1990-2004 yılları arasındakiler çalışmalar incelendiğinde erkeklerde, 1000 kişi baz alındığında ilk kez inme geçirmiş hastalarda, yaşa oranlı inme insidansı 7.6'dan 6.2'ye ve son çalışmada 5.3'e inmiştir. Kadınlardaki yaş orantılı inme insidansı 6.2'den 5.8'e ve son çalışmada 5.1'e inmiştir (53,54).

Kadınların erkeklere göre inme geçirme riski daha yüksektir. Framingham Kalp Çalışmasına göre inme geçirme riski 55 ile 75 yaşlarının arasındaki kadınlar arasında 5’de 1 iken (% 20-%21) erkeklerde bu oran 6’da 1 (% 14-% 17)’dir (55).

Kuzey Manhattan çalışmasına göre 1993’den 1997 ye kadar olan zamanda yaşla orantılı, 1000 kişide, ilk kez oluşan iskemik inmeler beyaz ırkta 0.88’iken siyahi ırkta 1.91 ve latin ırkında ise 1.49 oranındadır (53,56).

Patolojik değişikliklerine göre çocukluk dönemi inmeleri perinatal ve çocukluk dönemi şeklinde sınıflandırılabilir. 1999 yılında yapılan bir araştırmaya göre çocukluklarda inme insidansı ortalama her 100.000 çocuga 6.4 çocuk (yaş aralığı 1 ile 15 yaş arasında değişmektedir.) şeklinde belirlenmiştir (53,57). 1997 – 2003 yılları arasında Kuzey Kalifornia popülasyonu üzerinde yapılan araştırma sonucunda vakaların yaklaşık % 50’si hemorajik inme tipi şeklinde gözlemlenmiştir (53,57,58,59).

Avrupa’daki İnme insidansı

Avrupa’daki inme insidansı ülkelere göre farklılıklar göstermektedir (Figür 3). Dünya’da olduğu gibi Avrupa’da da sakatlıkların en önde gelen sebebi inmedir. Avrupa’da 9.600.000 inme sonrası hayatta kalan ve sakatlıkla mücadele eden hastanın olduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütünün tahminlerine göre 2004 yılında 2.000.000 yeni inme vakası gerçekleşmiştir. (60).

Birleşik Krallıklar’da İnme İnsidansı

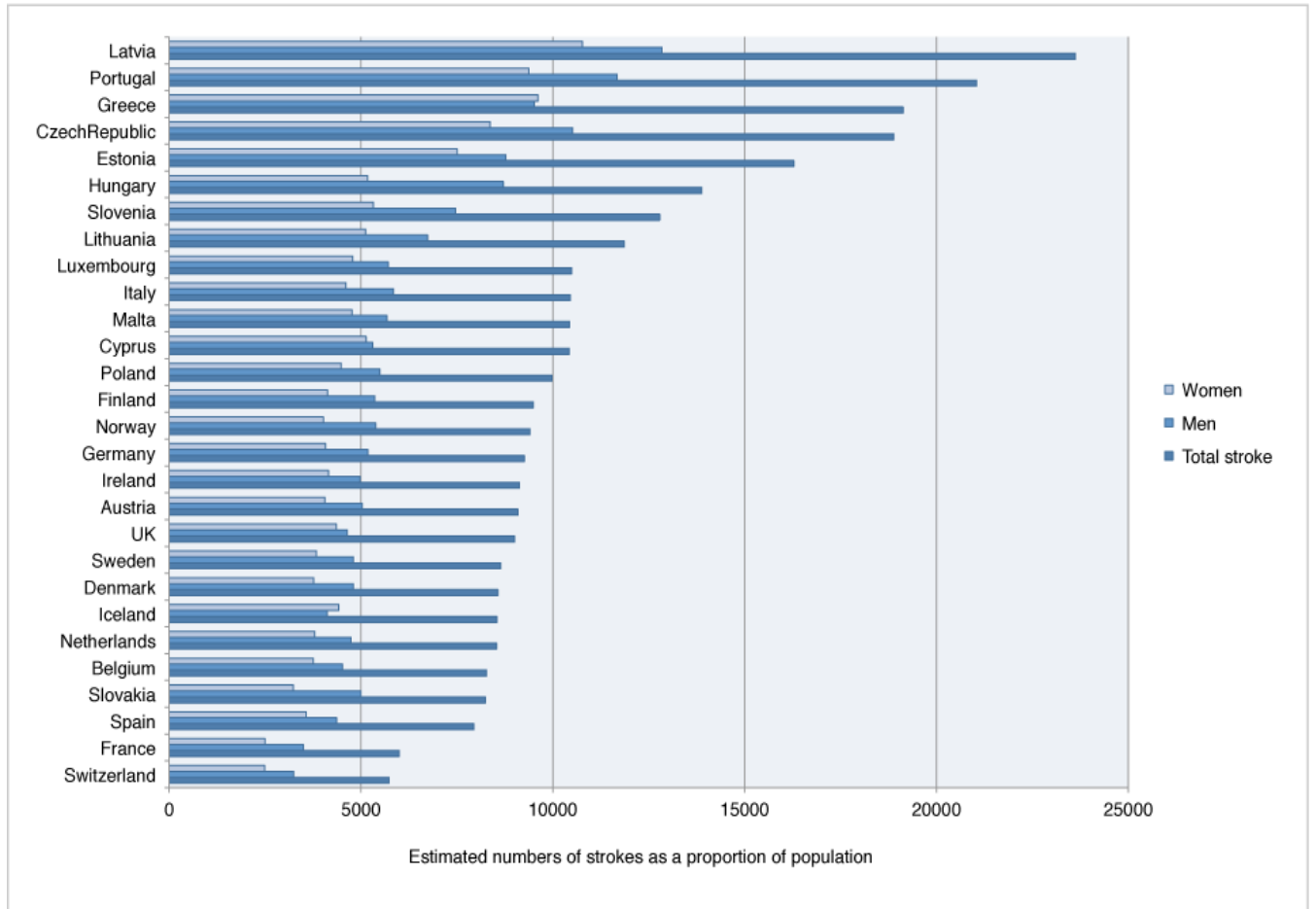
Birleşik Krallıklar’da her yıl 150.000 kişi inme geçirmektedir (61). 40.000 kişi ise inme sebebiyle her yıl hayatını kaybetmektedir (62). İnsidans ve ölüm oranları göz önünde bulundurulduğunda inme, kanser ve kalp krizinden sonra en çok ölüme sebep olan 3. etmendirdir (63).

İnmeden ölüm oranları incelendiğinde erkeklerde % 9 ve kadınlarda % 13 oranında ölümler inme sebebiyle gerçekleşmektedir (64). Birleşik Krallıklarda inme, kalıcı sakatlıklara en çok sebep olan hastalıktır. 300.000 üzerinde vaka inme sonrası kalıcı sakatlıkla yaşamaktadır (65).

Avrupa Birliğindeki Ülkelerdeki İnme İnsidansı

Dünya Sağlık Örgütüne göre 2000 yılında Avrupa Birliğinde 1.100.000 inme vakası gerçekleşti. Bu sayının yıl başında 1.500.000 artış göstermesi beklenmektedir (66).

İnmenin Avrupa'daki İnsidansı



(Figür 3 : Avrupada ki İnme insidansı ve cinsiyete göre inme insidansı (/100.000 'da)

(Woman: Bayan, Man: Erkek, Total Stroke: Tüm İnmeler)

(Atrial fibrillation : Preventing a Stroke Crisis)

(<http://www.preventaf-strokecrisis.org/report/chapter2> ' dan alınmıştır..)

İnmenin Tipleri

İnme sendromunu 3 ana başlık altında inceleyebiliriz. Bunlar :

1. İskemik İnme
2. Hemorajik İnme
3. Transient (Geçici İnme)

İskemik İnme

İnme tipleri arasında en sık görülenidir. İnme vakalarının % 87'si iskemik inmelerden oluşmaktadır.

İskemik inmeler, kan damarlarındaki tıkanma sonucunda beyinde yeteri kadar perfüzyon sağlanamaması sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Bu tıkanıklığın sebebi damarlardaki yağ asitlerinin damar duvarında birikmesidir. Bu birikmeyi iki şekilde görebiliriz :

- Serebral tromboz
- Serebral embol; Bu durumda oluşan ana pıhtının lokasyonu vücudun herhangi başka bir bölümüdür. Oluşan ana pıhtının, asıl lokasyonundan kopmasıyla kan yoluna girerek beyin herhangi bir damarını tıkamaması sonucunda emboli gelişir. Unutulmaması gereken diğer bir önemli emboli sebebi ise atriyal fibrilasyon'dur (67,68).

İskemik inmelerde bulgular hızla gelişir. Hastalar kısa sürede kötüleşebilir. İskemik inme öncesi hastalarda TİA görülebilir.

Global iskemide, tüm beyin etkilenir. Hastalar 4-8 dakika içinde geri dönülemez nörolojik hasar alabilir. Kan akışı ciddi bir şekilde etkilenmiştir (Figür 4).

Fokal iskemide, genelde, tüm beyini etkilemez. Beynin belli bir miktarda perfüzyonunun sağlandığı kollateral kan akışı vardır (18).

İskemik İnmenin Tipleri ve Bu Tiplerin Oluşum Sebepleri

1. Global İskemi	2. Fokal İskemi
• Komplet	Multifokal
Kalp krizi	Emboli
Aotik oklüzyon	Serebral kan akışındaki problemler
Sefalik arter oklüzyonu	Proksimal MCAO
• İnkomplet	Fotokimyasal Tromboz
Kanama	Reperfüzyon
İntrakranyal Hipertansiyon	

Figür 4 : İskemik inmenin Patofizyolojik oluşumu ve bu oluşuma sebep olan etmenler
VO, damar tıkanıklığı ; CBF, serebral kan akışı ; MCAO, orta serebral arter tıkanıklığı

(Traystman, Richard J. "Animal models of focal and global cerebral ischemia." *ILAR journal* 44.2 (2003): 85-95. 'dan alınmıştır.)

İskemik Kaynaklı Serebrovasküler Hastalıkların Nadir Sebepleri

İskemik serebrovasküler hastalıkların birçok göz önünde olan sebeplerine karşı daha nadir gelişen nörolojik hastalıkların da iskemiye sebep olan sonuçları vardır. Bu hastalıklar:

1. Fibromüsküler displazi

İdiyopatik gelişen segmental şekilde damarları etkileyen ateromatöz ve inflamatuvar etkiye sahip olmayan genellikle bayanlarda görülen bir damar hastalığıdır. Nadir görülmekle birlikte gelişen arteriyal görüntüleme teknikleri sebebiyle günümüzde daha sık görülmektedir.

Fibromüsküler displazi ilk olarak renal arterde görülmüşse de zamanla en sık karotis arter olmak üzere vertebral ve serebral arteri de etkilediği görülmüştür.

2. Mayomayo Hastalığı

Japocada “sis” anlamına gelen bu hastalık Wills poligonu çevresi ve distalindeki anostomatik damar ağı ve her iki internal karotis arterin terminal intrakranyal parçalarının segmental darlık ve oklüzyonları ile karakterizedir.

3. Binswanger Hastalığı

Binswanger hastalığı küçük damarları tutan bir vasküler demans türüdür. Hipertansiyon kaynaklı hastalarda ak maddede bozulmalar ve küçük damarlarda aterosklerotik oluşumların ve inmelerin gerçekleşmesidir.

4. Ailesel Subkortikal İnfarkt

Binswanger hastalığıyla aynı tablo gözükmesine karşın bu hastalarda hipertansiyon yoktur.

Aterotrombotik İnme

Serebrovasküler hastalıkların temel etyolojileri kronik hipertansiyon ve aterosklerozdur. Aterosklerotik süreç vücudun diğer bölümlerine göre daha hafif olsa da benzer bir gelişim sergiler. Aterosklerotik etki damarlarda genç yaştan itibaren oluşsa da klinik etkiler orta ve ileri yaşlarda görülmeye başlar. Bu etkiyi hızlandıran bazı faktörler vardır. Bunlar hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi hastalıklardır. Özellikle yüksek-dansiteli lipoproteininin düşük (HDL) ve düşük-dansiteli lipoproteininin (LDL) yüksek olduğu durumlar, serebral arterlerde aterotrombotik olay gelişmesini destekler. Sigara kullanımı ise serebral kan akımını ve HDL miktarını düşürerek aterotrombotik etki oluşturur (18,69).

En sık ateromatöz plakların oluştuğu bölgeler:

- İnternal karotis arterin başlangıcı
- Verterbral arterin servikal kısmı
- Medial serebral arter kökü ve bifurkasyon bölgesi
- Proksimal posterior serebral arterlerin mezensafalonu besleyen kesimi.
- Proksimal anterior serebral arterlerin öne yöneldikleri ve korpus kollosum üzerinden döndüğü kısımları

Ateromatöz plakların daha nadir oluştuğu bölgeler :

- Wills halkasından sonraki serebral arterlerin ilk major dallanmaları
- Serebellar arterler
- Oftalmik arterler

Aterotrombotik İnmenin Klinik Tablosu

Serebral arterlerdeki tutulumu bağlı olarak, hastaların klinik tabloları değişkenlik gösterir. Hastaların yarısında minor bulgular ve birçok fokal nörolojik disfonksiyon atakları inmeye öncülük eder (18-70-73).

Medial serebral arter ve karotis arter tutulumlu aterotrombotik inmelerde geçici ataklar, monooküler körlük veya hemipleji, konuşma ve dil kullanım bozuklukları oluşabilir.

Vertebobaziler tutulumlu aterotrombotik inmelerde vertigo, diplopi, uyuşma, unilateral veya bilateral görme bozuklukları ve dizartri oluşabilir.

Aterotrombotik inme ataklarının süresi genelde birkaç dakika sürse de saatlerce uzayan ataklar da vardır. Tek bir inme atağı olabileceği gibi inmeler epizodik şekilde de gerçekleşebilir (18).

Aterotrombotik İnmenin Belirgin Karakteristik Gelişimi

Hastaların yarısında aterotrombotik inme uyku sırasında gelişir. Hasta uyanana kadar inme geçirdiğinin farkına varmaz ve uyandığında ise vücudunun bir bölgesini kontrol edemediğini farkeder (18).

Nadir olarak görülse de aterotrombotik inme yavaş bir şekilde de gelişebilir. Belli bir bölge tutulumu zamanla yayılarak inme gerçekleşebilir. Bu tip vakalarda hekimler değerlendirmelerini beyin tümörü vb. tanılardan yana yapabildiği için, ayırıcı tanılara dikkat edilmesi gerekmektedir (18).

Baş ağrısı genellikle bu tip inmelere eşlik etmez. Ama bazı vakalarda kranyal ağrılar oluşabilir.

Bu baş ağrıları:

- Karotis arter tıkanmalarında : Baş ağrısı unilateral olur.
- Baziler arterler tıkanmalarında: Baş ağrısı, başın arka kısmı ya da hem alın hem oksipital bölgede olur.
- Vertebral arter tıkanmalarında: Baş ağrısı ipsilateral olarak kulak arkasında veya kaş üstünde olur.

Baş ağrıları, aterotrombotik inmelerde, hemorajik kanamalara göre daha hafiftir. Hastalarda baş ağrısının karakterize bir lokasyonu vardır. Ense sertliği ise görülmez (18).

Vaskular bir hastalık bulgusu genelde aterotrombotik inme ile görülmektedir. Anjina pectoris öyküsü, elektrokardiogramda geçirilmiş bir miyokard infarktüsü yada sol ventrikül hipertrofisi bulguları, aorta, iliak ve karotid arterlerde üfürüm duyma bu bulgulara örnektir (18)

Aterotrombotik İnmelerde Görüntüleme Tetkikleri

- Ultrasonografi: Servikal arter değerlendirmelerinde kullanılabilir. Damarlardaki kan akışı ve lümen durumu gözlenir. Transkranyal doppler kullanılarak internal karotis arter ve vertebrobaziler arterler limitli olarak kontrol edilebilir.
- Manyetik Rezonans (MRG) ve Bilgisayarlı tomografi (BT) : Bu iki uygulama da medikal olarak uygulanabilse de MRG iskemik inmelerde daha sensitiftir. BT ise kanama hemen görüntülenebilmesine rağmen kanama alanı daha sonra görüntülenebilmektedir.
- Bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile tüm major arterler görüntülenebilmektedir. Bu yöntem arter düzensizliklerini ve aterosklerotik tıkanmaları görüntülemeye kullanılır

(18).

Aterotrombotik İnmede Seyir ve Prognoz

Aterotrombotik inmelerde hastanın klinik seyri tam olarak bilinmemektedir. Hastaların durumu geçici veya kalıcı şekilde aniden kötüleşebilir. Baziller arterdeki bir tıkanma da başlarda baş dönmesi ve disfaji gözlenirken aniden hastanın durumu komayla sonuçlanabilmektedir.

İnmenin mortalite oranı zamanla artmaktadır. Minnesota`da yapılan bir araştırmada iskemik inme geçirmiş hastalarda 5 günlük sağkalım % 94 iken, bir aylık sağ kalım %84 olarak belirlenmiştir (74). Başka bir çalışma da ise 3 yıllık sağ kalım oranı % 54 iken 7 yıllık sağkalım oranı % 40`dır (18).

Başka bir çalışmada ise ilk ay mortalite oranı %19 iken ilk yılın sonundaki mortalite oranı %23 olarak gözlenmiştir. İnme sonrası hayatta kalan hastaların % 65`i bağımsız yaşama kapasitesine sahip olarak görülmüştür (18).

Birçok çalışmada kalp hastalıklarından ölüm, inme sonrası en sık neden olarak gözlenirken, yutma güçlüğüne bağlı pnömoni oluşumu da sıklıkla belirtilmiştir (18).

Serebral trombozun büyüklüğü ve lokasyonu prognoza etki etden faktörlerdendir. Medial serebral arter alanında oluşan büyük çaplı trombozlarda herniyasyon çabuk gelişir ve hasta birkaç gün içinde ölebilir. Bu durumu görüntüleme yöntemleriyle fark edilerek belli önlemler almak mümkündür (18).

Derin komalara sebep olan baziler arter trombozları, beyin sapına yayılarak erken mortaliteye sebep olabilir (18).

İnme tipi farketmeksizin koma veya stupor durumuna bağlı olarak hastaların sağ kalım oranı, hava yolu açıklığının sağlanması, beyindeki ödemin kontrolü, elektrolit dengesinin sağlanması gibi faktörlere bağlıdır (18).

Embolik İnfarkt

İnmenin en sık karşılaşılan sebebi olan emboliler genelde kalpten kopan bir trombüs kaynaklı gelişir. Bu yüzden embolik kaynaklı inmelere kardiyembolik infarkt da denir.

Emboliler genelde intrakranyal bir damarın bifurkasyo kesiminde gelişmekle birlikte damar lümeninin daraldığı herhangi bir noktada da gelişebilir. İnfarktın görünümü soluk, kırmızı ya da bunların karışımı bir görüntü şeklinde olabilir.

Hemarojik inmeler çoğunlukla embolizmi işaret eder. Beynin herhangi bir lokasyonunu tutsa da genel olarak medial serebral arteri tutmaktadır. Serebral hemisferler eşit etkilenirken, büyük embolik pıhtılar karotis arteri tıkayabilmektedir.

Embolik materyallar lümeni tıkayabileceği gibi parçalanarak küçük damarları da etkileyebilirler. Parçalanmış embolilerde dikkatli bir incelemeyle bile embolinin son lokasyonu bulunamayabilir.

Embolik infarkt geçirmiş hastalarda kalp hastalıkları düşünülmeli ve dikkatli bir şekilde hastalar incelenmelidir. Tanımlanmış en sık embolik infarkta sebep olan kardiyolojik durum atrial fibrilasyondur. Framingham Kalp Çalışması da göstermiştir ki atrial fibrilasyona sahip hastalarda inme sıklığı 6 kat daha fazladır. Romatizmal kalp hastalıkları da inme riskini arttıran kalp hastalıklarındandır.

Diğer emboli kaynakları ise karotis ya da vertebral arterler üzerinde gelişen pıhtıların koparak intrakranyal damar dallarına ulaşmasıdır. Ayrıca çıkan aortadaki aterom plakları da son zamanlarda sık görülmeye başlanmıştır.

Paradoksal emboli kalbin sağ ve sol tarafları arasında anormal bir komünikasyon olmasıyla ortaya çıkar. Vücudun herhangi bir yerinde oluşan emboli direk olarak serebral kan akımına karışır. Pulmonar hipertansiyon bu durumu kolaylaştıran etmenlerdendir.

Serebral Embolizm Nedenleri

1.Kalp Kaynaklı

- Atrial fibrilasyon ve diğer aritmiler (Romatizmal, aterosklerotik, konjenital, ya da sifilitik kalp hastalıkları)
- Mural trombüs ile birlikte miyokard infarktüsü
- Akut ve subakut bakteriyel endokardit
- Mitral stenoz, Miyokardit
- Kardiyak cerrahi komplikasyonları
- Kapakçık protezleri
- Bakteriyel olmayan trombotik endokardiyal vejetasyonlar
- Mitral kapak prolapsusu
- Miksoma
- Konjenital kalp hastalıklarıyla beraber paradoksal embolizm

2.Kalp Dışı Kaynaklı

- Aorta ve karotis arter ateroskleroza
- Karotis ve vertebrobasiler arter diseksiyonları
- Pulmoner ven trombozu
- Boyun ve toraks cerrahi komplikasyonları
- Sağdan sola kardiyak şant varlığı

3.İdiopatik Emboli Gelişimi

(Adams RD, Victor M, Ropper HA. Principles of Neurology,'Cerebrovascular Diseases'. 9th ed. USA: Mc Grawhill, New York,2011` den yararlanılarak yazılmıştır.)

Embolik İnmelerde Klinik Gelişim

Embolik inmelerde klinik tablo çok hızlı ve ani şekilde gelişir. İnmenin gerçekleşmesi saniyeler içinde olur. Genel olarak embolik inme gerçekleşmeden herhangi öncül bir inme epizodu gerçekleşmez.

Embolik inmelerde gelişen klinik semptomlar embolinin bulunduğu lokasyona göre değişkenlik gösterir. Diğer bölgelere oranla, emboli medial serebral arterin dallarından geçerek motor ve duyuşal afazi, monopleji ya da dizartrinin eşlik ettiği brakiyofasial güçsüzlük tablosu oluşturabilirler. Anterior serebral arter tutulumunda bacakta güçsüzlük, posterior serebral arter tutulumunda ise hemianopi görülür.

Embolik inmelerin vertebrobaziler tutulumunda ise ani başlangıçlı koma veya total pareziye sebep olabilir.

Emboliler sadece geçici ciddi nörolojik defisitlere de sebep olabilirler. Emboli parçalandığında semptomlarda azalma gösterir.

Aritmilerde ve miyokard infarktüsü de kendini genelde embolik inme ile gösterir. Yapılması gereken paraklinik işlemler:

- Ekg
- Ekokardiyografi
- Holter monitörizasyonu
- Aort arkusunun ultrasonografi ile incelenmesi
- Transözefageal ekokardiyografi
- BT veya MRG (hemorajik inme gelişimine karşı)
- Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) (endokardit kaynaklı embolik inmelerde)

İnme Sonrası Hastaların Nörolojik Durumu

İnme geçirmiş hastaların hayatta kalmasıyla hastalarda ciddi bir sakatlık durumu gelişir. İnme sonrası eğer hasta hayatta kalmışsa bir miktar düzelme görülür. Özellikle laküner inmelerde hastalar tam iyileşme gösterebilir. Fakat bu iyileşme aylarca multidisipliner bir tedavi sonrası olur. Küçük inmelerde iyileşme günler içinde başlar ve bir haftaya yakın bir sürede iyileşme gerçekleşebilir (18).

Ağır defisitli hastalarda uzun süren medikal tedavi ve fizik tedavi sonrasında hasta hala konuşamaz, anlayamaz ve ekstremitelerini kullanamaz durumda kalabilir (18).

Eğer klinik düzelme 2 hafta içinde başlamamışsa motor ve dil işlevlerinde düzelme için prognoz pozitif yönlü değildir. Bazı fonksiyonlar zamanla düzelirken bazı fonksiyonların düzelme olasılığı zamanla düşer. Kontrolsüz öfke, düşük farkındalık, konfüzyon vb. semptomlar zamanla kaybolmaktadır. Lateral medüller enfarktli hastalardaki yutma gücü 4-8 hafta sürebilmektedir. Yürüme, afazi, dizatri gibi semptomlar bir yıla kadar uzasa da 6 ayı geçen semptomların kalıcı olabileceği düşünülmelidir (18).

İnme geçirmiş hastalarda genellikle kaslar ilk günlerde gevşektir. Tendon reflekslerinde azalma görülebilmektedir. İnme sonrası spastisite gelişir. Üst ekstremitelerde fleksör-addüktör bir postür gelişirken alt ekstremitelerde ekstansör bir postür gelişir. Spastisitenin erken dönemde gelişmesi ve yakalama refleksinin gelişimi gelecekteki kas kullanımı için pozitif bir prognostik değer olarak düşünülebilir (18).

Lentiküler nükleusu ve ya talamusu tutan bir inme durumunda internal kapsül zarar görmüşse hemikoreatetoz, hemitremor veya hemiataksi görülebilir. Hastalarda nadiren sfinkter bozukluğu kalmakla birlikte rektum ve mesane fonksiyonları geri döner (18).

İnme`de Biyolojik Göstergeler

- Serum kolesterol ve trigliserit seviyeleri: İnme geçirmiş birçok hastada serum kolesterol ve trigliserit seviyeleri yüksektir. Bazı hastalarda bu seviyelerin normal olduğu gözlenebildiği için tanı noktasında bu değerler ayrı bir gösterge olarak kullanılamamaktadır (18).
- C-reaktif protein ve sedimentasyon hızı: Bu markerlarda yükselmeler görülmemektedir (18).

İnmenin Akut Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

Bütün Hastalar İçin	Seçilmiş Hastalar İçin
Elektrokardiyogram	Toraks X-ray
Troponin	Karaciğer Fonksiyon Testleri
Tam Kan Sayımı	Arter Kan Gazı
Elektrolitler	BOS analizi
Glucoz Seviyesi	Lipid Profili
INR-PT-aPTT	Toksikoloji Taraması
Renal Fonksiyon Testleri	β -hCG
Görüntüleme Yöntemleri (CT-MRG)	Elektroensefalogram

(PT, protrombin zamanı; INR, international normalized ratio; aPTT, active parsiyel tromboplastin zamanı; β -hCG, beta-human koryonik gonadotropin)

(Saenger, Amy K ve ark. çalışması kullanılarak yeniden şekillendirilmiştir.) (75, 76).

- Lumbar ponksiyon, inme geçirmiş hastalarda nadir olarak uygulanan bir işlemdir. İnmede, hastaların kanları beyin omurilik sıvısına (BOS) geçmez (18).

Teşhis sırasında ayırıcı tanı olarak da değerlendirilen, inme benzeri klinik tablo gösteren klinik durumlar vardır. Bunlar:

- Hastanın Nöbet Geçirmesi
- Hipoglisemik Durumlar
- Aşırı İlaç Kullanımı
- Hiponatremi
- Migren
- Beyin Tümörü
- Subdural Hematomlar (75,76)

Bu klinik tablolar dikkatli bir şekilde değerlendirilip inme tanısı konmalıdır.

İnmeli Hastalarda Biyobelirteçlerin Gerekliliği ve Önemi

İnmenin birçok risk faktörü ve buna bağlı olarak inme gerçekleşirken bize, inmenin olası pozitif tanısını verebilecek birçok biyolojik belirteç vardır. Özellikle görüntüleme tekniklerinin yeterli olmadığı vakalarda biyobelirteçlerin varlığı tanının konmasında kolaylık sağlamada önemli rol oynar. İnmenin biyolojik belirteçlerindeki sensitivite ve spesifite eksikliği bu belirteçlerin tam anlamıyla güvenilir olmadığını da ortaya koyar. Yukarıda da belirtildiği gibi bir çok klinik tablo inmeyi taklit edebilmektedir. Biyobelirteçler yararlı olabileceği gibi şu ana kadar kesin tanının konmasında tek başlarına bir değer sahibi değildirler. İnmenin teşhisi konusunda bu belirteçler arasında bazı umut verici sonuçlar görülmektedir. Bu biyolojik belirteçlerin tanısız olarak kullanılabilirliği ve uygulama maliyetleri vb. önemli konular hala tartışılmaktadır (75,76).

İnmenin Tanısı ve Prediksiyonu için Olası Biyobelirteçler

Fosfolipaz A2 ile bağlantılı lipoprotein

Fosfolipaz A2 ile bağlantılı lipoprotein (Lp-PLA2) okside olmuş fosfolipidleri hidrolize ederek okside yağ asitlerini ve proinflamatuvar lizofosfatidilkolini salan bir 50-kDa'luk kalsiyum-bağımsız serin lipazdır (75,77).

Lp-PLA 2, düşük dansiteli lipoproteine bağlanarak kan akımında sirküle olur. Glikolizasyonun yaygınlığına bağlı olarak Lp-PLA 2 yüksek dansiteli lipoprotine bağlanabilir. Bu sayede antiaterojenik olduğu düşünülmektedir. Amerikan gıda ve ilaç dairesi koroner kalp hastalıkları ve inmede uzun dönemli prognostik faktör olarak Lp-PLA2 kullanımını onaylamıştır. Lp-PLA2 birçok klinik çalışmada iskemik inmenin bağımsız prediktörü ve kardiyovasküler riskin bağımsız inflamatuvar belirteci olarak ortaya çıkmıştır (74).

N-metil-D-Aspartik asid (NMDA) Reseptör Peptidleri ve Antikorlar

N-metil-D-Aspartik asid glutamate transmitterlerine bağlanır ve diğer tüm hücreler üzerinde heterojendir. NMDA'nın alt tiplerinde NR2B peptidlerinin fragmentasyonunun serebral iskemi veya nörotoksisiteyle birlikte geliştiği tahmin edilmektedir. NMDA reseptör antikorlarının üretimi iskemik olay sonrası immun sistem ile olmaktadır (76).

AMAÇLAR

Bu çalışmanın amacı inme geçiren hastalarda koroner anjiyografiye göre daha az invaziv olan eforlu elektrokardiyogram işlemiyle koroner arter daralmasının düzeyinin değerlendirilmesi ve biyomarkerlar ile ilişkisinin ortaya konmasıdır.

İnme geçirmiş hastalarda koroner arter darlığı birçok yöntemle değerlendirilebilir. Elektrokardiyografi, stres ekokardiyografi, miyokart perfüzyon sintigrafisi, koronar anjiyografi, eforlu elektrokardiyogram, bilgisayarlı tomografi, elektron beam tomografi bunlardan bazılarıdır. Koroner anjiyografi, koroner arter daralmasının tanısında altın standart olarak değerlendirilse de tanısal değeri özellikle distal segmentlerde azalmıştır. Bu çalışmada amaçlanan ise son derece invaziv olan koroner anjiyografi yöntemi yerine inme geçiren hastalarda kardiyak etkilenme düzeyinin eforlu elektrokardiyogram yardımı ile belirlenip risk faktörleri ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

METOD VE MATERYALLER

Bu çalışma hastaların biyokimyasal kan değerleri (HDL, LDL, HBA1C, CRP (C reaktif protein) Sedimentasyon oranı), yaş, cinsiyet, bt ve mr anjiyografi kullanılarak belirlenen carotis veya vertebral arter darlığı göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Çalışmaya 121 hastayla başlanmıştır. Bu hastalardan 21'i eforlu elektrokardiyogram işlemi gerçekleştirilememesi gerekçesi ile çalışmadan çıkarılmıştır. Bu çalışma 2014-2015 yılları arasında Bezm-i Alem Üniversite Hastanesin Nöroloji Servisi'nde inme tanısı ile yatışı gerçekleşen hastalar ile gerçekleştirilmiştir.

Biyokimyasal Kan değerleri

1. HDL (Yüksek Yoğunluklu Yağ Asitleri)

Hastaların HDL oranları hastanenin verdiği oranlar dahilinde kontrol edilmiş olup sonuçlar normal veya düşük şeklinde kaydedilmiştir. HDL normal oranları 35-70 mg/dL şeklinde gösterilmiş olup bu değerlerin altında olan hastalar HDL seviyeleri düşük diye belirtilmişlerdir. Bu faktör nöro-kardiyak içerik açısından değerlendirilmiştir.

2. LDL (Düşük Yoğunluklu Yağ Asitleri)

Hastaların LDL oranları hastanenin verdiği oranlar dahilinde kontrol edilmiş olup sonuçlar normal veya yüksek şeklinde kaydedilmiştir. LDL normal seviyesi < 130 mg/dL şeklinde gösterilmiş olup bu değerin üstünde olan LDL seviyeleri yüksektir olarak kaydedilmiştir. Bu faktör nöro-kardiyak içerik açısından değerlendirilmiştir.

3. HBA1C

Hastaların HBA1C oranları hastanenin verdiği oranlar dahilinde kontrol edilmiş olup sonuçlar normal ve ya yüksek şeklinde kaydedilmiştir. HA1C normal seviyesi <5.5 mg/dL şeklinde gösterilmiş olup bu değerin üstünde olan HBA1C seviyeleri yüksek olarak kaydedilmiştir. Bu faktör nöro-kardiyak içerik açısından değerlendirilmiştir.

4. CRP (C Reaktif Protein)

Hastaların CRR değerleri oranları hastanenin verdiği oranlar dahilinde kontrol edilmiş olup sonuçlar normal veya yüksek şeklinde kaydedilmiştir. CRP normal seviyesi <1 şeklinde gösterilmiş olup bu değerin üstünde olan CRP seviyeleri yüksek olarak kaydedilmiştir. Bu faktör nöro-kardiyak içerik açısından değerlendirilmiştir.

5. Sedimentasyon Oranı

Hastaların sedimentasyon oranları hastanenin verdiği oranlar dahilinde kontrol edilmiş olup sonuçlar normal veya yüksek şeklinde kaydedilmiştir. Sedimentasyon normal seviyesi <30 mg/dL şeklinde gösterilmiş olup bu değerin üstünde olan sedimentasyon seviyeleri yüksek olarak kaydedilmiştir. Bu faktör nöro-kardiyak içerik açısından değerlendirilmiştir.

Karotis ve/veya Vertebral Arter Darlığı

Hastaların karotis ve/veya vertebral arter darlık değerleri hastanede incelenen teknikler dahilinde kontrol edilmiş olup sonuçlar normal veya darlık mevcut şeklinde kaydedilmiştir. Bu faktör nöro-kardiyak içerik açısından değerlendirilmiştir.

Yaş Grupları

Hastalar, yaş gruplarına göre katagorilendirilerek kaydedilmiştir. Birinci grup 30-40 yaş hastalar için, ikinci grup 40-50 yaş hastalar için, üçüncü grup 50-60 yaş arası hastalar için ve dördüncü grup ise 60 ve üstü hastalar için kullanılmıştır. Çalışma planlanırken 80 yaş üstü ve 18 yaş altı hastaların alınmaması planlanmıştır. Alınan hastalar dahilinde 30 yaş altı ve 75 yaş üstü hasta tespit edilmemiştir.

Cinsiyet

Hastaların cinsiyetleri erkek ve kadın diye iki grupta değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

Eforlu Ekg

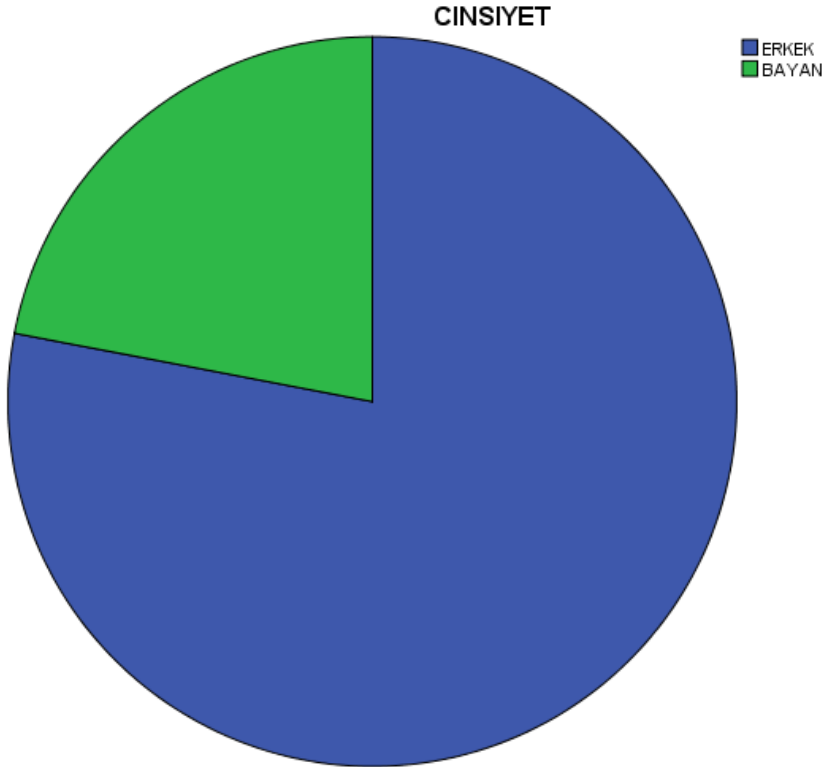
Bezm-i Alem Vakif Universitesi hastanesinin Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda 121 hastaya eforlu ekg işlemin uygulanmış ve işlem sonucunda 21 hastada Eforlu ekg işlemine uygun bulunmamıştır. Sonuçlar pozitif veya negatif olacak şekilde değerlendirilmiştir. Eforlu ekg ve diğer kardiyolojik markerlar pearson korrelasyonlarıyla değerlendirilmiş ve sonuçlar p değeri gözönünde bulundurularak yazılmıştır.

BULGULAR

1. Cinsiyet

Cinsiyete göre katagorileştirilen sonuçlarda çalışmaya alınan hastaların %78'i erkek iken kadın hasta sayısı oranı %22 olarak tespit edilmiştir.

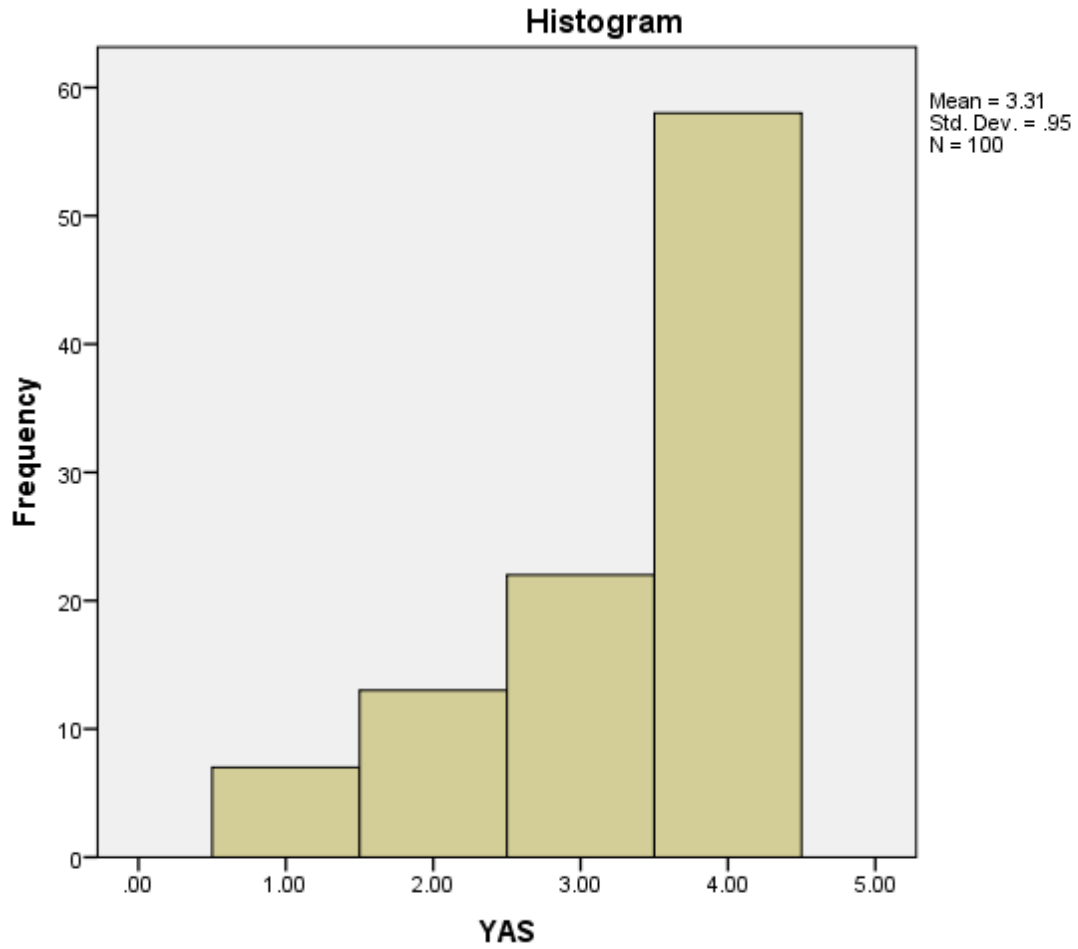
CINSİYET					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	ERKEK	78	78.0	78.0	78.0
	BAYAN	22	22.0	22.0	100.0
Total		100	100.0	100.0	



2. Yaş Grupları

Hastalar, yaş grublarına göre kategorilendirilerek kaydedilmiştir. % 58 hasta 60 ve üstü bir yaşta, % 22 hasta 50- 60 yaş arasında, % 13 hasta 40-50 yaş arasında, % 7 hasta 30- 40 yaş arasında bulunmuştur. Hastalık yoğun olarak 60 ve üstü yaşlarda görülmüştür.

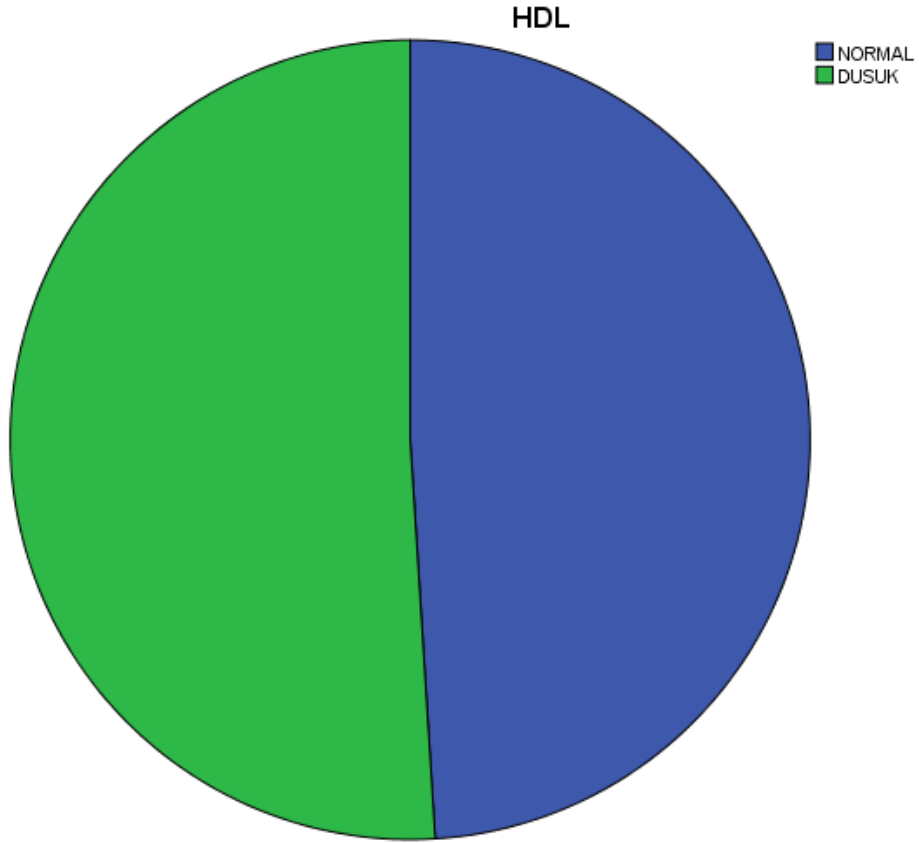
YAŞ				
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
30-40	7	7.0	7.0	7.0
40-50	13	13.0	13.0	20.0
Valid 50-60	22	22.0	22.0	42.0
60-70	58	58.0	58.0	100.0
Total	100	100.0	100.0	



3. HDL

HDL hastaların % 51 inde düşük bulunurken % 49 unda normal bulunmuştur.

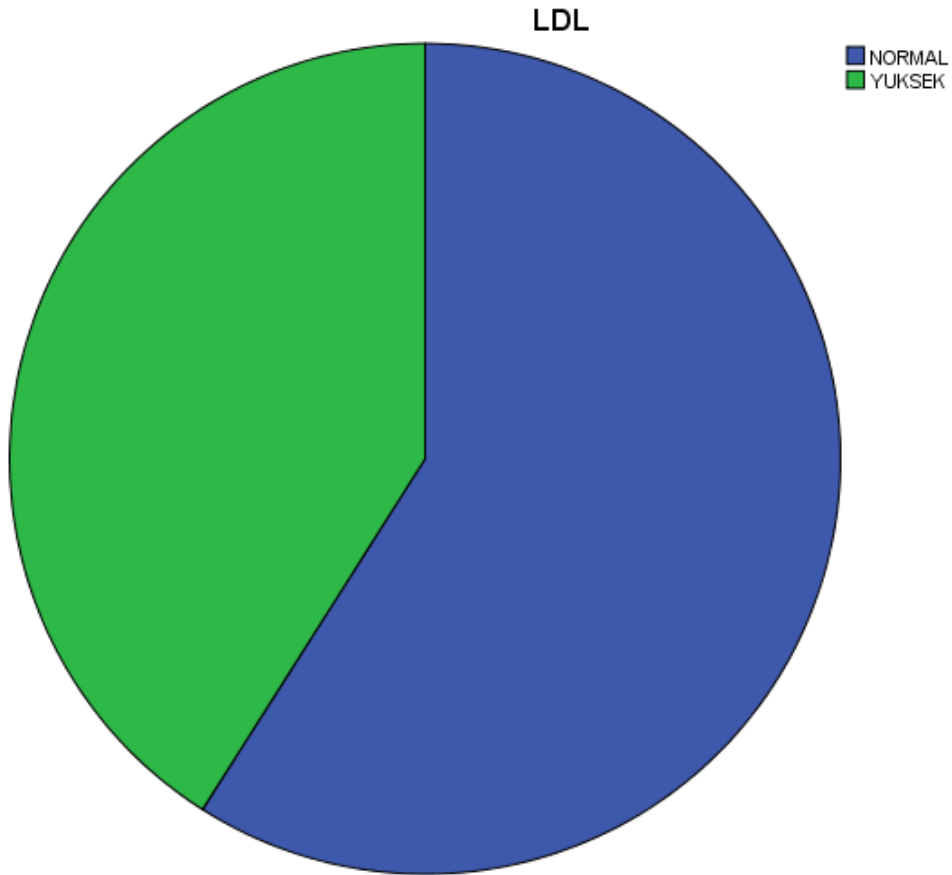
HDL				
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
NORMAL	49	49.0	49.0	49.0
Valid DÜŞÜK	51	51.0	51.0	100.0
Total	100	100.0	100.0	



4. LDL

LDL hastaların % 59'unda normal bulunmuşken % 41'inde yüksek bulunmuştur.

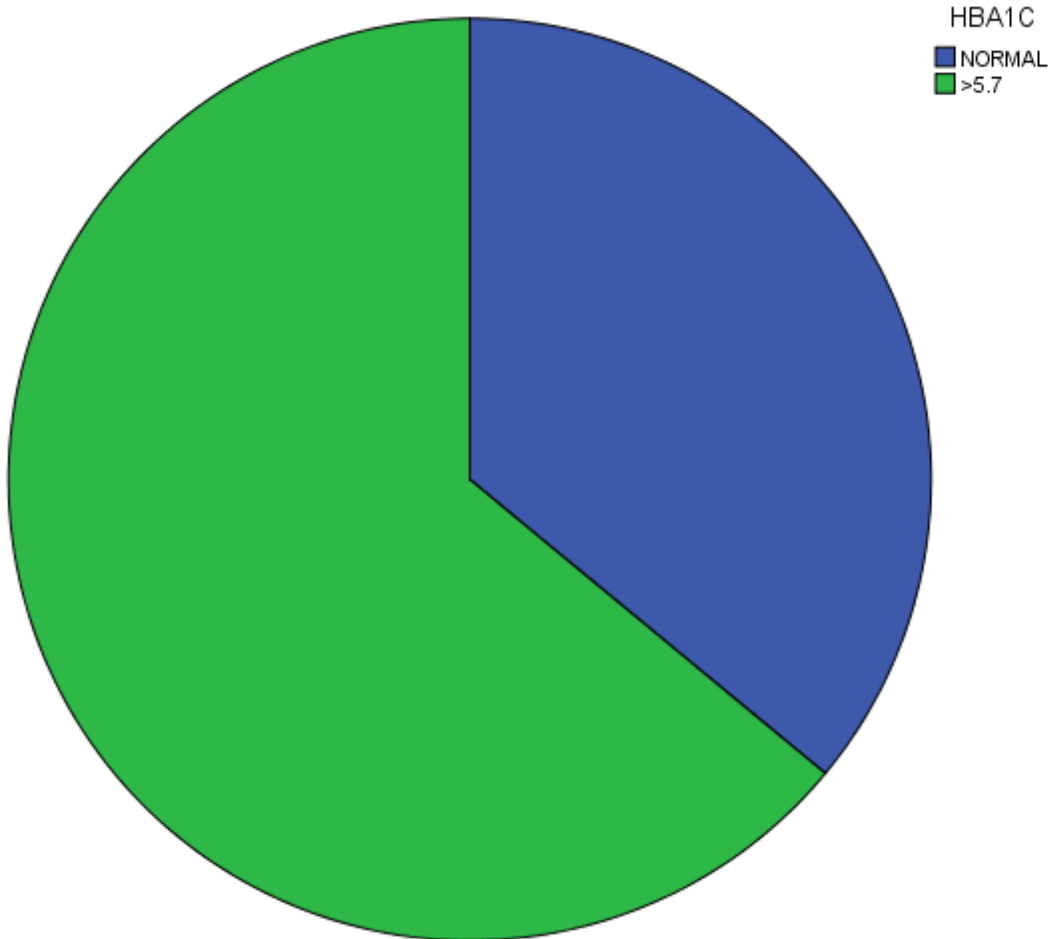
LDL				
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
	NORMAL	59	59.0	59.0
Valid	YÜKSEK	41	41.0	100.0
	Total	100	100.0	100.0



5. HbA1C

HbA1C hastaların % 36'sında normal % 64'ünde yüksek olarak bulunmuştur.

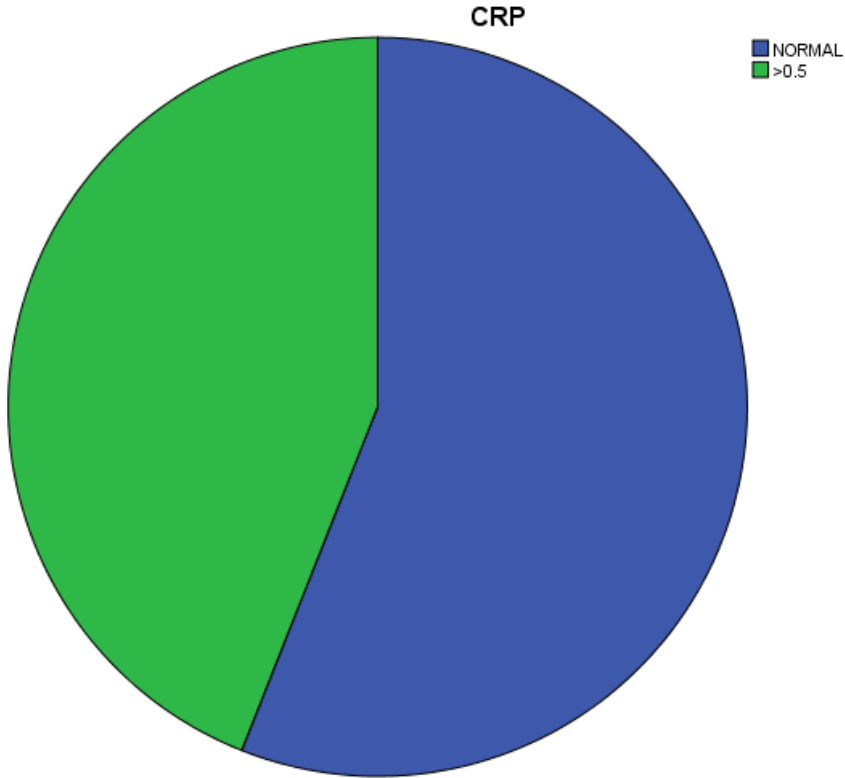
HbA1C				
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
NORMAL	36	36.0	36.0	36.0
Valid >5.7	64	64.0	64.0	100.0
Total	100	100.0	100.0	



6. CRP (C Reaktif Protein)

Hastaların % 56'sında CRP normal bulunmuşken % 44'ünde yüksek bulunmuştur.

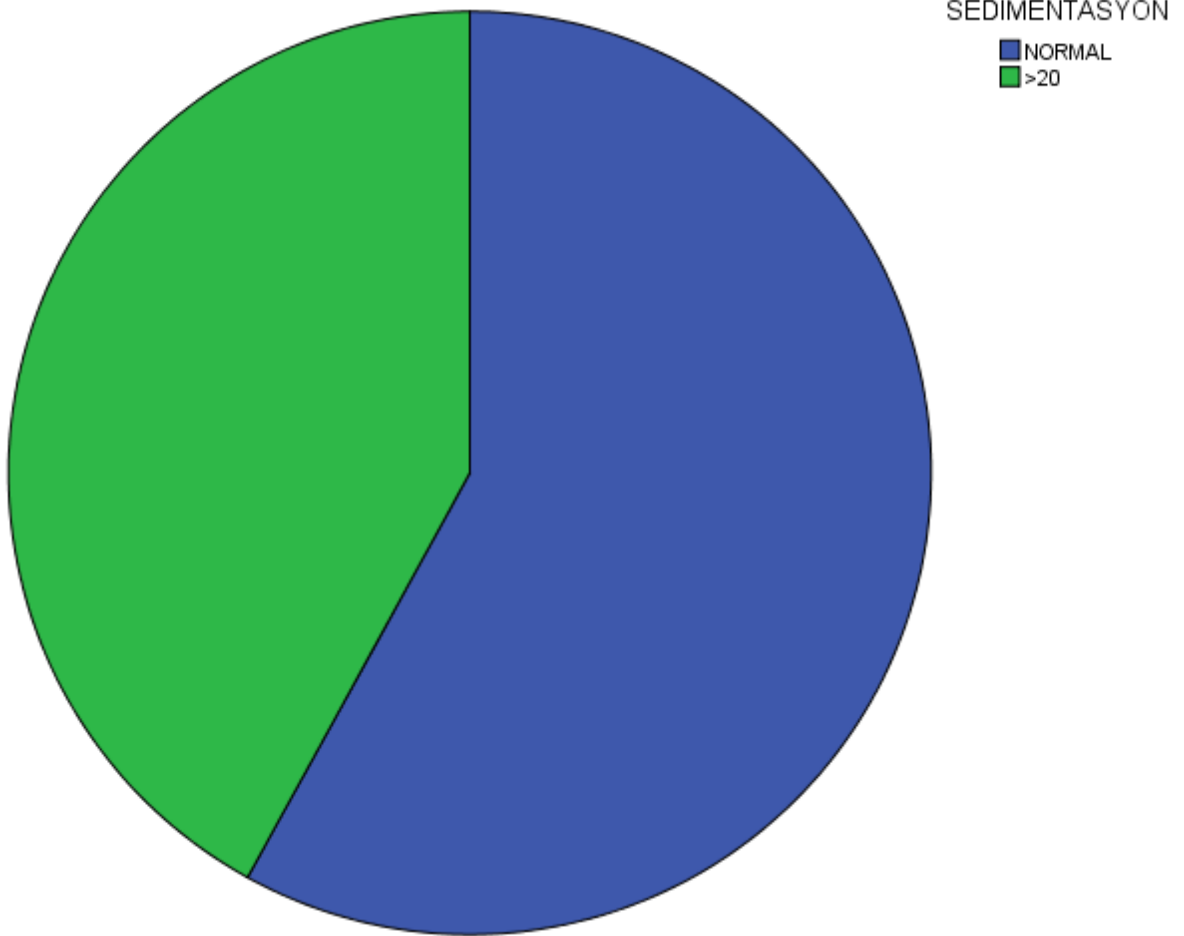
CRP				
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
NORMAL	56	56.0	56.0	56.0
Valid >0.5	44	44.0	44.0	100.0
Total	100	100.0	100.0	



7. Sedimentasyon Oranı

Hastaların % 58'inde sedimentasyon oranı normalken yüzde 42'sinde bu oran yükselmiş olarak tespit edilmiştir.

SEDİM				
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
NORMAL	58	58.0	58.0	58.0
Valid >20	42	42.0	42.0	100.0
Total	100	100.0	100.0	

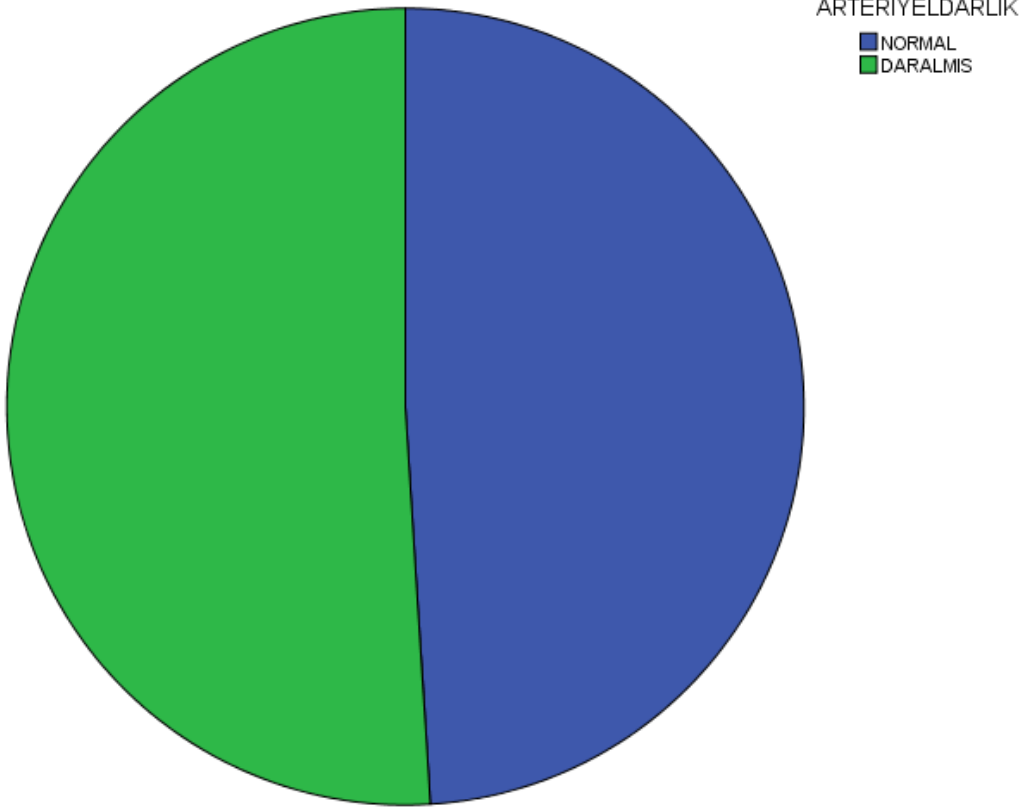


8. Karotis ve/veya Vertebral Arter Darlığı

Hastaların % 51'inde karotis ve/veya vertebral arter darlığı saptanmışken % 49'unda herhangi bir daralma tespit edilmemiştir.

CAROTIS VE VERTEBRAL ARTER DARLIĞI

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
NORMAL	49	49.0	49.0	49.0
Valid DARALMIS	51	51.0	51.0	100.0
Total	100	100.0	100.0	

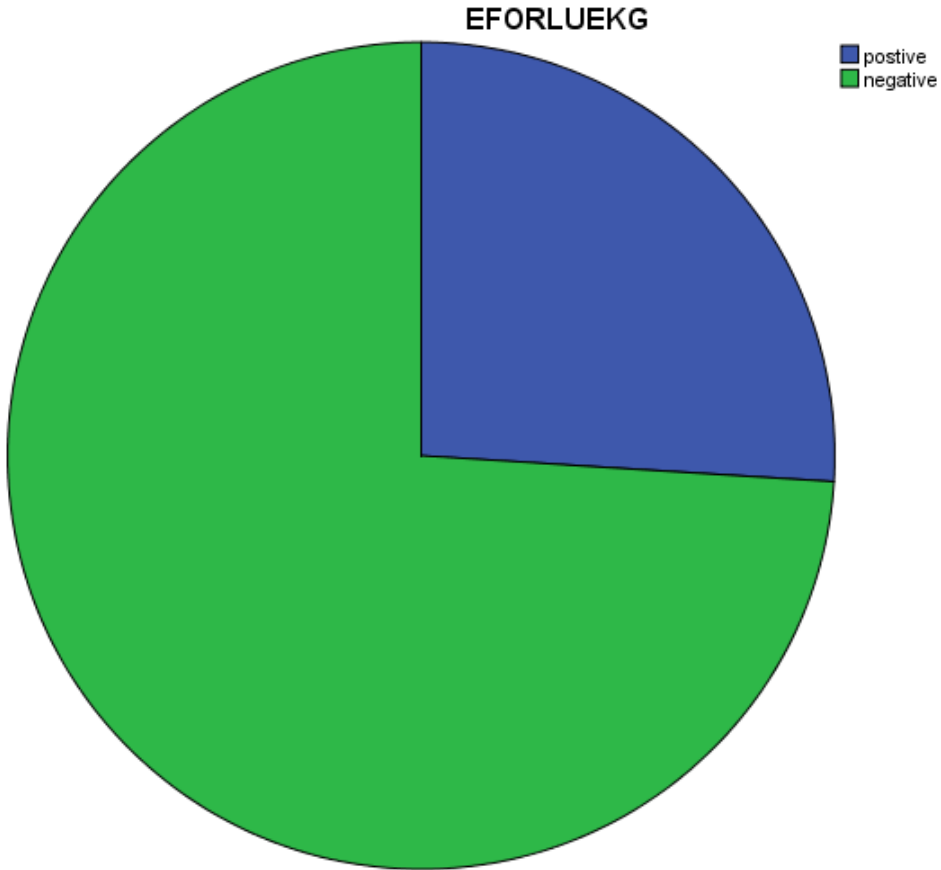


9. Eforlu Ekg

Çalışmaya alınan 121 hastanın 21 tanesi eforlu ekg işlemini gerçekleştiremedi. Eforlu ekg işlemini başarıyla bitiren hastaların 26'sının eforlu ekg işlemi iskemi açısından anlamlı olarak tespit edilmiştir.

EFORLU EKG

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
postive	26	26.0	26.0	26.0
Valid negative	74	74.0	74.0	100.0
Total	100	100.0	100.0	



KORELASYONLAR

1. Eforlu Ekg ile LDL ilişkisi

100 hastayla yapılan çalışmada LDL ile Eforlu Ekg anlamlı şekilde ilişkili bulunmamıştır ($p > 0.05$)

Correlations			LDL	EFORLUEKG
LDL	Pearson Correlation		1	.031
	Sig. (2-tailed)			.763
	N		100	100
EFORLUEKG	Pearson Correlation		.031	1
	Sig. (2-tailed)		.763	
	N		100	100

2. HBA1C ve Eforlu Ekg Karşılaştırılması

100 hastayla yapılan çalışmada HBA1C ile Eforlu Ekg anlamlı şekilde ilişkili bulunmamıştır ($p > 0.05$)

Correlations			EFORLUEKG	HA1C
EFORLUEKG	Pearson Correlation		1	-.017
	Sig. (2-tailed)			.866
	N		100	100
HA1C	Pearson Correlation		-.017	1
	Sig. (2-tailed)		.866	
	N		100	100

3. HDL ve Eforlu Ekg Karşılaştırması

100 hastayla yapılan çalışmada HDL ile Eforlu Ekg anlamlı şekilde ilişkili bulunmamıştır.
($p > 0.05$)

		EFORLUEKG	HDL
EFORLUEKG	Pearson Correlation	1	.057
	Sig. (2-tailed)		.570
	N	100	100
HDL	Pearson Correlation	.057	1
	Sig. (2-tailed)	.570	
	N	100	100

4. CRP ve Eforlu Ekg Karşılaştırılması

100 hastayla yapılan çalışmada CRP ile Eforlu Ekg anlamlı şekilde ilişkili bulunmamıştır.
($p > 0.05$)

		EFORLUEKG	CRP
EFORLUEKG	Pearson Correlation	1	.112
	Sig. (2-tailed)		.267
	N	100	100
CRP	Pearson Correlation	.112	1
	Sig. (2-tailed)	.267	
	N	100	100

5. Sedimentasyon Oranı ve Eforlu Ekg Karşılaştırılması

100 hastayla yapılan çalışmada Sedimentasyon oranı ile Eforlu Ekg anlamlı şekilde ilişkili bulunmamıştır.
($p > 0.05$)

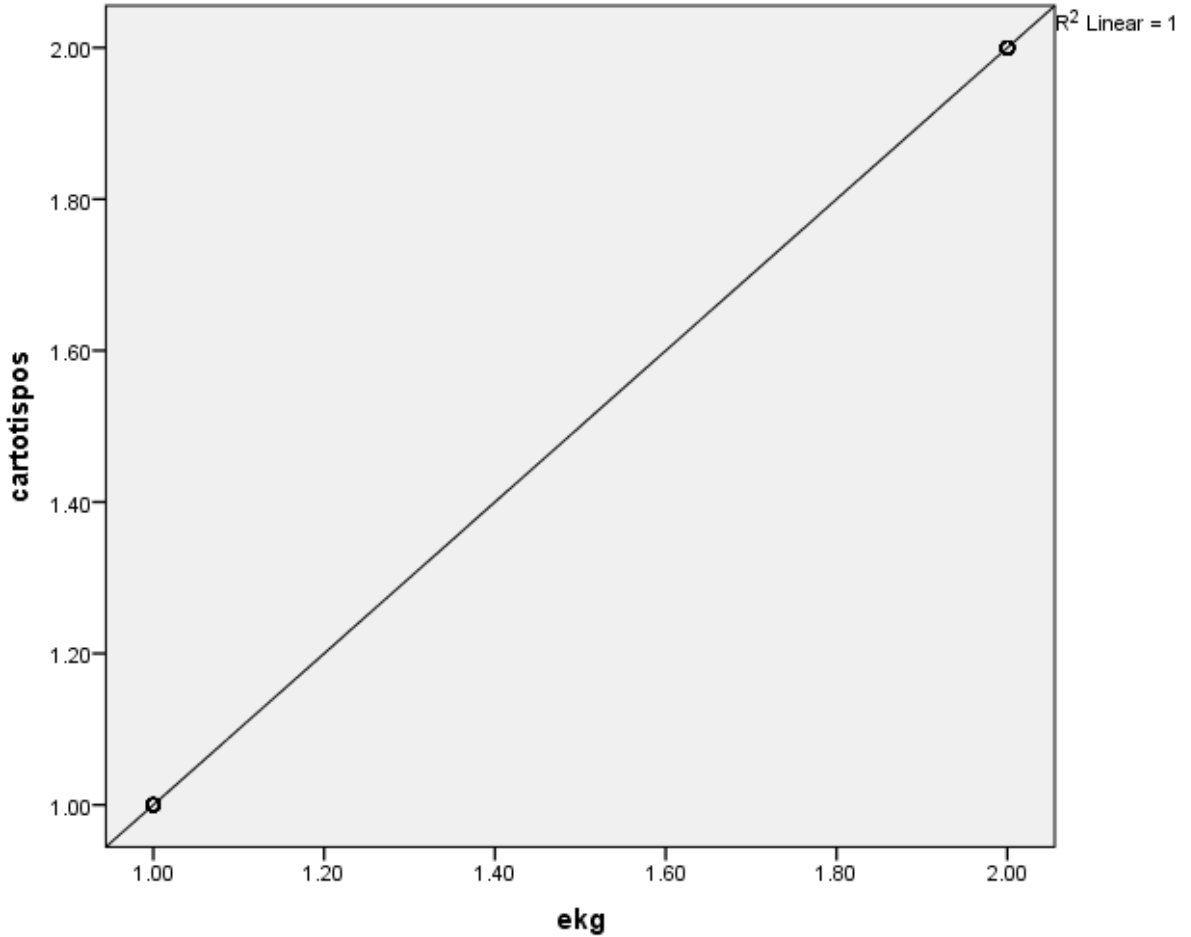
		EFORLUEKG	SEDIM
EFORLUEKG	Pearson Correlation	1	.181
	Sig. (2-tailed)		.071
	N	100	100
SEDIM	Pearson Correlation	.181	1
	Sig. (2-tailed)	.071	
	N	100	100

6. Karotis ve/veya Vertebral Arter Darlığı ve Eforlu Ekg Karşılaştırılması

100 hastadan 51 carotis ve/veya vertebral arter tıkanıklığı belirlenmiş hastaların eforlu ekg ile karşılaştırılması lineer olarak pozitif bulunmuştur. Bu açıdan eforlu ekg ve carotis darlığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. ($p < 0.05$)

Correlations		
	cartotispos	ekg
C/V ARTER	Pearson Correlation	1
	Sig. (2-tailed)	1.000**
	N	.000
E.EKG	Pearson Correlation	51
	Sig. (2-tailed)	1.000**
	N	.000
	51	51

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



TARTIŞMA

İnme, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser ile birlikte dünyada en çok ölüme sebep olan ilk 3 etmenden biridir. Uzun süreli sakatlıkların ise önde gelen sebeplerindendir. Alınan önlemler ve acil müdahalelerdeki başarılarından dolayı dünyanın belli bölgelerinde inme vakalarındaki ölüm oranında bir azalma görülmektedir. İnmenin insidansı yaşa göre değerlendirildiğinde 55-64 yaş arasında binde 1.7- 3.6, 64-74 yaş arasında binde 5-9 ve 75 yaşın üstünde binde 14-19 olarak bulunmuştur.

İnme risk faktörleri yaş, aile hikayesi, ırk, geçirilmiş hastalık hikayesi (inme), yüksek kan basıncı seviyesi, diyabet, karotis arter hastalığı, atrial fibrilasyon, obezite şeklinde sıralanabilir. Çalışmada hastaların yaşı, cinsiyeti, HDL, LDL, HBA1C, CRP, Sedimentasyon Oranı, Karotis/Verbterral Arter Darlığı ve bunların Eforlu Ekg ile karşılaştırılması yapıldı.

Çalışmaya alınan hastalardan % 58 hasta 60 ve üstü bir yaşta % 22 hasta 50- 60 yaş arasında % 13 hasta 40-50 yaş arasında % 7 hasta 30- 40 yaş arasında bulunmuştur. Hastalık yoğun olarak 60 yaş ve üstü hastalarda görülmüştür. Rastgele alınan hasta örneklerinde bulunan bu bulgular inme için ileri yaşın risk faktörü olduğunu destekler niteliktedir.

HDL seviyesi ve inme hastalığı değerlendirildiğinde HDL seviyesinin bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Tek başına inmede güçlü bir belirleyici olmasa da inmenin ciddi diğer risk faktörlerinin oluşumunda rol oynadığı için önemli bir faktördür⁽⁷⁸⁾. HDL seviyesi çalışmada hastaların % 51' inde düşük bulunurken % 49'unda normal bulunmuştur. HDL seviyesi koroner kalp hastalıklarında belirleyici bir faktör olmasına rağmen çalışmada eforlu ekg sonucuyla ile anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

İnmenin gelişiminde cinsiyete göre değişik patofizyolojik olaylar mevcuttur. Bunların sebebi östrojen, progesterone ve testosteronun cinsiyete göre vücutta atroskleroz oluşumu, vasküler reaktivasyon vb bir çok değişik etkilerinin bulunmasıdır. Ciddi inme oranı kadınlarda daha yüksek olmasına rağmen risk faktörleri bu konuda belirleyici unsur olmaktadır. Tip 2 diyabetli erkeklerde inme geçirme riski kadınlardan fazlayken, metabolik sendromlu kadın hastalarda inme riski erkeklerden daha fazladır (79-80). Çalışmada inme geçirmiş hastalarda cinsiyete göre katagorileştirilen sonuçlarda çalışmaya alınan hastaların %78'i erkek iken kadın hasta sayısı oranı %22 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada eforlu ekg sonuçlarıyla cinsiyet türü arasında anlamlı bir ilişkisi saplanamadı.

LDL seviyesi hastalarda aterosklerotik olaylarla bağlantılı olduğundan inme ile bağımsız risk faktörü şeklinde bir ilişkisi vardır. Düşük LDL seviyelerinin yeni inme geçirmede yada hastalığın düşük tekrarlama oranında olumlu sonuçlar verdiği görülmektedir (81). Bazı çalışmalarda kolesterol seviyesinin düşürülmesi ile hemorojik inme riskini totalde düşürmesine rağmen geçirilen inme türünün hemorojik olma oranını arttırdığı yönünde sonuçlar ortaya koymuştur(82). Çalışmamızda LDL hastaların % 59'unda normal bulunmuşken % 41'inde yüksek bulunmuştur. LDL seviyesiyle eforlu ekg sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

CRP hala koroner kalp hastalıkları ve inme konusunda araştırılan bir marker olmasına rağmen, bu hastalıkların gelişmesinde rol oyandığı bilinmektedir. 1980-1982 yılları arasında inme geçirmemiş 591 erkek ve 872 kadın hastayla yapılan çalışmada CRP oranı yüksek erkek hastalarda inme geçirme riski kadın hastalara göre iki kat daha fazla bulunmuştur (83). Çalışmamızda hastaların % 56'sında CRP normal bulunmuşken % 44'ünde yüksek bulunmuştur. Eforlu ekg ile CPR seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Hastalardaki HBA1C oranı diyabetle ilişkili olduğundan ve tanının bu yol ile konulması sebebiyle bu belirtecin normal sınırların üstünde olmasını, belirlenmiş yada yeni tespit diyabet hastalığı olarak değerlendirebiliriz. Diyabet inme gelişimini destekleyen bağımsız bir faktördür. Diyabetin inme riskini artırma durumu, daha çok inmeye doğrudan risk faktörü olan yüksek kan basıncının gelişiminde bir risk faktörü olduğundan kaynaklanmaktadır. Çalışmalarda diğer risk faktörleri elendiğinde diyabet hastalığının direkt olarak inmede ciddi bir risk oluşturmadığı bulunmuştur (84). Bu çalışmada HBA1C, hastaların % 36'sında normal % 64'ünde yüksek olarak bulunmuştur. HBA1C seviyesinin eforlu ekg sonuçları ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Karotis ve/veya vertebral arter darlığı, inme hastalığının en önemli risk faktörlerinden birisidir. İnme riski özellikle semptomatik hastalarda artmaktadır (85). İnme riskini azaltmak adına hastalara endarterektomi veya stent uygulaması yapılabilir. Karotis ve/veya vertebral arter darlığı ile Eforlu ekg arasında lineer bir bağlantı vardır ($p < 0.01$). Çalışmamızda karotis ve/veya vertebral arter darlığı gösteren hastalar, darlık mevcut olmayan hastalara göre anlamlı bir şekilde eforlu ekg'de pozitif efor testi sonucu vermiştir. Bu çalışma, inme geçiren hastalarda özellikle büyük arter aterotrombozu yönünde anlamlı darlık tespit edilen hastaların ileri kardiyak inceleme açısından eforlu ekg'nin uygulanması gerekliliğini destekler yönünde sonuçlar vermiştir. Ancak hasta sayısının görece az olması bu konuda geniş hasta sayıları ile yeni çalışmalar yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur.

SONUÇ

Minör stroke geçiren hastaların eforlu ekg ile ilişkisinin incelendiği bu çalışmada çalışmaya alınan hastaların %78'i erkek iken kadın hasta sayısı oranı %22 olarak tespit edilmiştir. İnceleme oranı erkeklerde daha dominant bulunmuştur. % 58 hasta 60 ve üstü bir yaşta, % 22 hasta 50-60 yaş arasında, % 13 hasta 40-50 yaş arasında % 7 hasta 30- 40 yaş arasında bulunmuştur. Hastalık yoğun olarak 60 ve üstü yaşlarda görülmüştür. HDL hastaların % 51 inde düşük bulunurken % 49 unda normal bulunmuştur. HDL seviyesi koroner kalp hastalıklarında belirleyici bir faktör olmasına rağmen çalışmada eforlu ekg sonucuyla ile anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. LDL hastaların % 59'unda normal bulunmuşken % 41 'inde yüksek bulunmuştur. LDL seviyesiyle eforlu ekg sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Hastaların % 56'sında CRP normal bulunmuşken % 44'ünde yüksek bulunmuştur. Eforlu ekg ile CPR seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. HBA1C, hastaların % 36'sında normal % 64'ünde yüksek olarak bulunmuştur. HBA1C seviyesinin eforlu ekg sonuçları ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. 21 hastanın eforlu ekg sonuçları pozitif çıkmıştır. Toplamda 51 carotis ve/veya vertebral arter tıkanıklığı belirlenmiş hastanın eforlu ekg ile karşılaştırılması lineer olarak pozitif bulunmuştur. Bu açıdan eforlu ekg ve carotis darlığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. ($p < 0.05$)

REFERANSLAR

1. Ralph L. Patogenenesis, classification and epidemiology of cerebrovascular disease. Rowland PL. Merritt's Neurology. Tenth Edition, USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2000;:217-274
2. Towfighi, Amytis, and Jeffrey L. Saver. "Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States historical perspective and challenges ahead." *Stroke* 42.8 (2011): 2351-2355.
3. American Heart Association. 2001 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Texas: American Heart Association, 2000. Heart and Stroke Statistical Update
4. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al, Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-146.
5. Di Carlo A, Launer LJ, Breteler MMB, et al. Frequency of stroke in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. ILSA Working Group and the Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology* 2000;54(Suppl 5):S28-33.
6. Launer, Lenore J., et al. "Frequency and impact of neurologic diseases in the elderly of Europe." *Neurology* (2000).
7. European cardiovascular disease statistics 2008. European Heart Network, Brussels.
8. Kumral E, Balkır K. İnme Epidemiyolojisi. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2. baskı, Güneş Kitabevi, İstanbul, 2002:38-47
9. Jiangping, Song, et al. "Assessment of Coronary Artery Stenosis by Coronary Angiography A Head-to-Head Comparison With Pathological Coronary Artery Anatomy." *Circulation: Cardiovascular Interventions* 6.3 (2013): 262-268.

10. Adams RD, Victor M, Ropper HA. Principles Of Neurology,'Cerebrovascular Diseases'. 6th ed. USA: Mc Grawhill, New York,1997:34:777-873
11. WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organisation MONICA Project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases): A major collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988;41:105-14
12. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları.Serebral dolaşımın fizyolojisi ve fizyopatolojisi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:72, 1993;3:25-27
13. Sorensen AG, Ay H. Transient Ischemic Attack Definition, Diagnosis, and Risk Stratification. *Neuroimaging clinics of North America*. 2011;21(2):303-313. doi:10.1016/j.nic.2011.01.013.
14. Merritt's Neurology 10th Edition by H. Houston Textbook of Neurology Merritt (Editor), Lewis P. Rowland (Editor), Randy Rowland By Lippincott Williams & Wilkins Publishers: (June 2000)
15. Wise RJ, Bernardi S, Frackowiak RS, Legg NJ, Jones T. Serial observations on the pathophysiology of acute stroke: the transition from ischaemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction. *Brain*. 1983;106 (Pt 1):197-222.
16. Johnston, S. C., et al. "Prevalence and knowledge of transient ischemic attack among US adults." *Neurology* 60.9 (2003): 1429-1434.
17. Lloyd-Jones, Donald, et al. "Heart disease and stroke statistics—2010 update A report from the American Heart Association." *Circulation* 121.7 (2010): e46-e215.
18. Adams RD, Victor M, Ropper HA. Principles Of Neurology,'Cerebrovascular Diseases'. 9th ed. USA: Mc Grawhill, New York,2011: Pg.746-845
19. Heyman, Albert, et al. "Risk of ischemic heart disease in patients with TIA." *Neurology* 34.5 (1984): 626-626.

20. Yanagihara, Takehiko, David G. Piepgras, and Donald W. Klass. "Repetitive involuntary movement associated with episodic cerebral ischemia." *Annals of neurology* 18.2 (1985): 244-250.
21. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al. Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*. 2000;284:2901–2906.
22. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2005;366:29–36
23. Josephson SA, Sidney S, Pham TN, et al. Higher ABCD2 score predicts patients most likely to have true transient ischemic attack. *Stroke*. 2008;39:3096–3098
24. Merritt's Neurology 10th Edition by H. Houston Textbook of Neurology Merritt (Editor), Lewis P. Rowland (Editor), Randy Rowland By Lippincott Williams & Wilkins Publishers: (June 2000)
25. Coutts, Shelagh B., et al. "An improved scoring system for identifying patients at high early risk of stroke and functional impairment after an acute transient ischemic attack or minor stroke." *International Journal of Stroke* 3.1 (2008): 3-10..
26. Sciolla, Rossella, and Fabio Melis. "Rapid identification of high-risk transient ischemic attacks prospective validation of the ABCD score." *Stroke* 39.2 (2008): 297-302.
27. Merwick, Áine, et al. "Addition of brain and carotid imaging to the ABCD 2 score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study." *The Lancet Neurology* 9.11 (2010): 1060-1069.
28. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al. Thresholds of focal ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg*. 1981; 54:773-782

29. . Garcia JH, Liu K, Yoshida Y et al. Brain microvessels:factors altering their patency after the occlusion of a middle cerebral artery (Wistar rat). *Am J Pathol* 1994; 145:728-40.
30. Siesjo BK Free radicals and brain damage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1989; 1:165-211
31. Del Zoppo GJ, Schmidt-Schonbein GW, Mori E. et al. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion. *Stroke.* 1991; 22:1276-1283
32. Siesjö BK: Cell damage in the brain: a speculative synthesis. *J Cereb Blood Flow Metab.*1981; 1:115-185
33. Rothman SM, Olney JW Excitotoxicity and the NMDA receptors. *Trends Neurosci.* 1987; 10:299-302
34. Becker KJ. Inflammation and acute stroke. *Curr Opin Neurol.* 1998;11:45-49.
35. Hademenos GJ, Massoud TF. Biophysical mechanisms of stroke. *Stroke.* 1997;28: 2067-77
36. DeGraba TJ. The role of inflammation after acute stroke, utility of pursuing anti-adhesion molecule therapy. *Neurology.* 1998;(Suppl 3):S62- S68.
37. Kroemer G, Pepit P, Zamzami N et al. The biochemistry of programmed cell death. *FASEB J.* 1995; 1277-1287

38. Adams DH, Shaw S. Leukocyte-endothelial interactions and regulation of leukocyte migration. *Lancet* 1994; 343: 831-836
39. Schor K, Braun M. Platelets as a source of vasoactive mediators. *Stroke*. 199; 21:IV32-IV35
40. Garcia JH, Liu K, Yoshida Y et al. Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat). *Am J Pathol* 1994; 144: 188-199.
41. Garcia JH, Yoshida Y, Chen H et al. Progression from ischemic injury to infarct following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Am J Pathol* 1993; 142:623-635
42. Hossmann YA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neuro*. 1994;36:557-565.
43. Pathophysiological events in Stroke
(<https://www.uic.edu/com/ferne/pdf/pathophys0501.pdf>)
44. Lo E, Moskowitz M, Jacobs T. Exciting, radical, suicidal: how brain cells die after stroke. *Stroke*. 2005; 36: 189-192
45. Lee, J, Grabb M, Zipfel G, Choi D. Brain tissue responses to ischemia. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000; 106: 723-731
46. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson LM, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CMM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C; on behalf of the Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during

- 1990– 2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2013;1:e259–e281
47. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C; on behalf of the Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [published correction appears in *Lancet*. 2014;383:218]. *Lancet*. 2014;383:245–254
48. Matchar DB, Duncan PW. Cost of Stroke. *Stroke Clin Updates*. 1994;5:9–12
49. Heart and Stroke Statistical Update Dallas, Texas: American Heart Association; 1995.
50. Heart and Stroke Statistical Update Dallas, Texas: American Heart. 1997.
51. Center for Disease Control and Prevention – Statistics
(http://www.cdc.gov/stroke/statistics_maps.htm)
52. CDC, NCHS. Underlying Cause of Death 1999-2013 on [CDC WONDER Online Database](#), released 2015. Data are from the Multiple Cause of Death Files, 1999-2013, as compiled from data provided by the 57 vital statistics jurisdictions through the Vital Statistics Cooperative Program
53. AHA: Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update
54. Carandang R, Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Kannel WB, Wolf PA. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *JAMA*. 2006;296:2939–2946.

55. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, Wolf PA. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke*. 2006;37:345–350
56. White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MSV, Rundek T, Wright CB, Sacco RL. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation*. 2005;111:1327–1331
57. Kleindorfer D, Khoury J, Kissela B, Alwell K, Woo D, Miller R, Schneider A, Moomaw C, Broderick JP. Temporal trends in the incidence and case fatality of stroke in children and adolescents. *J Child Neurol*. 2006;21:415–418.
58. Broderick J, Brott T, Kothari R, Miller R, Khoury J, Pancioli A, Gebel J, Mills D, Minnecci L, Shukla R. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke*. 1998;29:415–421
59. Agrawal N, Johnston SC, Wu YW, Sidney S, Fullerton HJ. Imaging data reveal a higher pediatric stroke incidence than prior US estimates. *Stroke*. 2009;40:3415–3421.
60. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html.)
61. Office of National Statistics Health Statistics Quarterly (12) Winter 2001 "Stroke incidence and risk factors in a population based cohort study"; Scottish Stroke Care Audit 2005/2006.
62. Stroke Statistics 2009. British Heart Foundation and The Stroke Association.
63. Wolfe, C "The Burden of Stroke" in Wolfe, C, Rudd, T and Beech, R (eds) *Stroke Services and Research* (1996) The Stroke Association and The Stroke Association.

64. 2005 Coronary Heart Disease Statistics. British Heart Foundation
65. Reducing Brain Damage: Faster access to better stroke care, National Audit Office Report. Department of Health, 2005
66. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006;13:581–98
67. Center for Disease Control and Prevention – Types of Stroke
(http://www.cdc.gov/stroke/types_of_stroke.htm)
68. Types of Stroke – Stroke Association
(http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/AboutStroke/TypesofStroke/IschemicClots/Ischemic-Stroke-Clots_UCM_310939_Article.jsp).
69. Ingall, Timothy J., et al. "Predictors of intracranial carotid artery atherosclerosis: duration of cigarette smoking and hypertension are more powerful than serum lipid levels." *Archives of neurology* 48.7 (1991): 687-691.
70. Fisher, C. M. "Cerebral ischemia--less familiar types." *Clinical neurosurgery* 18 (1971): 267.
71. Fisher, C. Miller. "Lacunar strokes and infarcts A review." *Neurology* 32.8 (1982): 871-871.
72. Fisher, C. M. "Late-life migraine accompaniments as a cause of unexplained transient ischemic attacks." *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* 7.1 (1980): 9-17.
73. Fisher, C. Miller. "Lacunes: small, deep cerebral infarcts." *Neurology* 50.4 (1998): 841-841.
74. Garraway, W. MICHAEL, JACK P. Whisnant, and I. Drury. "The changing pattern of survival following stroke." *Stroke* 14.5 (1983): 699-703.

75. Saenger, Amy K., and Robert H. Christenson. "Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation, and treatment." *Clinical chemistry* 56.1 (2010): 21-33.
76. Adams HP Jr, Del Zoppo GJ, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation* 2007;115:e478– 534.
77. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol* 2008;101:51F– 57F.
78. Wannamethee, S. Goya, A. Gerald Shaper, and S. Ebrahim. "HDL-cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men." *Stroke* 31.8 (2000): 1882-1888.
79. Holroyd-Leduc JM, Kapral MK, Austin PC, Tu JV. Sex differences and similarities in the management and outcome of stroke patients. *Stroke*. 2000;31:1833–1837.

80. Haast RAM, Gustafson DR, Kiliaan AJ. Sex differences in stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2012;32(12):2100-2107. doi:10.1038/jcbfm.2012.141.
81. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: Review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8:453-463.
82. Collaborative, Eastern Stroke Coronary Heart Disease. "Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia." *The Lancet* 352.9143 (1998): 1801-1807.
83. Rost, Natalia S., et al. "Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack The Framingham Study." *Stroke* 32.11 (2001): 2575-2579.
84. Barrett-Connor, Elizabeth, and Kay-Tee Khaw. "Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke?." *American journal of epidemiology* 128.1 (1988): 116-123.
85. Inzitari, Domenico, et al. "The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis." *New England Journal of Medicine* 342.23 (2000): 1693-1701.