

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ORTA SEREBRAL ARTER İNFARKTLARINDA PATOLOJİK
ESNEMENİN LEZYON LOKALİZASYONUyla İLİŞKİSİ VE
PROGNOSTİK ETKİSİ**

Dr. AŐlı AKSOY GÜNDOĞDU

**Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2013**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ORTA SEREBRAL ARTER İNFARKTLARINDA PATOLOJİK
ESNEMENİN LEZYON LOKALİZASYONUyla İLİŞKİSİ VE
PROGNOSTİK ETKİSİ**

Dr. AŐl AKSOY GÜNDOĞDU

**Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR**

**ESKİŞEHİR
2013**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Aslı AKSOY GÜNDOĞDU'ya ait "Orta Serebral Arter İnfarktlarında Patolojik Esnemenin Lezyon Lokalizasyonu İlişkisi ve Prognostik Etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 04.06.2013

Jüri Başkanı Doç. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Nöroloji Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Ceyhan KUTLU
Nöroloji Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Serhat ÖZKAN
Nöroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .../.../.....
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yön veren tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR'e, uzmanlık eğitimime katkıları bulunan çok değerli hocalarım başta Sayın Prof. Dr. Gazi ÖZDEMİR olmak üzere, Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz Erdiñ, Sayın Prof. Dr. Nevzat UZUNER, Sayın Prof. Dr. Demet ÖZBABALIK ADAPINAR, Sayın Doç. Dr. Ceyhan KUTLU, Sayın Doç. Dr. Serhat ÖZKAN ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Gülnur TEKGÖL UZUNER'e, tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Arş. Gör. Hülya YILMAZ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Aksoy Gündoğdu, A. Orta Serebral Arter İnfarktlarında Patolojik Esnemenin Lezyon Lokalizasyonu ile İlişkisi ve Prognostik Etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2013. Patolojik esneme, yorgunluk veya sıkıntı dışında belli bir nedenle tetiklenen kompulsif, sık, tekrarlayıcı esneme olarak tanımlanır. İyatrojenik nedenli, nörolojik, psikiyatrik, gastrointestinal veya metabolik hastalıklarla bağlantılı olabilir. İskemik inme seyrinde de görülebilmektedir. Bu çalışmadaki amacımız orta serebral arter infarktı olan hastalarda gözlenebilen patolojik esnemenin; hastaların demografik, klinik bulgularıyla, lezyon lokalizasyonu ile bağlantısının ortaya çıkarılması ve hastaların takibi ile patolojik esnemenin prognostik rolünün olup olmadığının tespitidir. Bu çalışmaya 17 Nisan 2012 ve 13 Şubat 2013 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne semptom sonrası ilk 24 saat içinde başvuran, klinik ve nörogörüntüleme yöntemleri ile orta serebral arter iskemik inmesi tanısı konan 18 yaş üzerindeki 80'i (%49,7) kadın, 81'i (%50,3) erkek olmak üzere toplam 161 hasta alındı. Hastalar 6 saat boyunca gözlemlendi. Patolojik esneme 69 hastada (%42,9) saptandı. Tüm hastalarda uygun nörogörüntüleme yöntemleri ile lezyon lokalizasyonu belirlenmeye çalışıldı. 112 (%69,6) hastanın kortikal, 107 hastanın (%66,5) subkortikal hasarı mevcuttu. Kortikal lezyonu olanlarda patolojik esneme görülme oranı anlamlı derecede daha yüksek bulundu. 65 hastanın (%40,4) insula, 54 hastanın (%33,5) operkulum bölgesinde infarkt saptandı. İnsula ve operkuler bölge infarktlarıyla patolojik esneme arasında istatistiksel anlamlı bir bağlantı saptandı. Yüksek NIHSS değerleri olan hastalarda daha yüksek oranda patolojik esneme görüldüğü saptandı. Patolojik esneme, ciddi inme (NIHSS \geq 10) ile acil servise gelen hastalarda hafif-orta düzeyde inme hastalarına (NIHSS $<$ 10) göre daha sık gözlemlendi. Orta serebral arter infarktlarında görülebilen patolojik esnemenin; inme ciddiyeti, kortikal etkilenim, özellikle insula ve operkuler bölge tutulumuyla bağlantılı olduğu, ancak inme prognozuyla ilgili bir belirteç olmadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İskemik inme, orta serebral arter infarktı, patolojik esneme, inme prognozu

ABSTRACT

Aksoy Gündoğdu, A. Pathological Yawning in Patients With Middle Cerebral Artery Infarcts, its Relationship With Lesion Localisation and Prognostic Value. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Neurology. Specialisation Thesis of Medicine, Eskişehir 2013.

Pathological yawning is compulsive, frequent, repetitive yawning triggered with specific reason besides fatigue or boredom. It is associated with iatrogenic, neurologic, psychiatric, gastrointestinal or metabolic disorders. It can be seen in the course of ischemic stroke. We aimed to evaluate the relationship between pathological yawning and the clinical outcome, lesion localization, risk factors of patients with middle cerebral artery stroke, who were initially seen in Eskişehir Osmangazi University Department of Emergency Medicine and Neurology Stroke Unit within 24 hours of stroke onset between 17 April 2012 and 13 February 2013. We included patients over 18 years old. 80 of 161 patients were female (49,7%) and 81 of them were male (50,3%). We observed patients for the presence of pathological yawning for 6 hours. 69 of 161 patients had pathological yawning (42,9%). Cerebral MRI and CT were assessed in all patients and yielded 112 cortical (69,6%) and 107 (66,5%) subcortical lesions. Pathological yawning was more frequent in patients with cortical lesions versus subcortical lesions and it was statistically significant. Insular and opercular lesions were detected in 65 (40,4%) and 54 (33,5%) patients respectively. Patients with insular and opercular lesions experienced more pathological yawning than patients with other lesion locations. Pathological yawning is related to higher NIHSS scores. Patients with severe stroke (NIHSS \geq 10) presented with more pathological yawning than mild to moderate strokes (NIHSS $<$ 10). Pathological yawning due to middle cerebral artery infarction is associated with severe stroke, presence of cortical involvement, insular and opercular lesions. However no relationship was found regarding long term outcome and mortality.

Key Words: Ischemic stroke, middle cerebral artery infarct, pathological yawning, stroke prognosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnme Tanımı	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Patofizyoloji	4
2.4. Etiyoloji ve Sınıflandırma	6
2.5. İskemik İnmede Risk Faktörleri	11
2.6. İskemik İnmede Klinik	23
2.7. İskemik İnmede Prognoz	28
2.8. Esneme Tanımı, Fizyolojisi	30
2.8.1. Patolojik Esneme	32
2.8.2. Nörolojik Hastalıklarda Patolojik Esneme	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	50
EK-1 NIHSS HESAPLAMA TABLOSU	
EK-2 MODİFİYE RANKİN SKALASI	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE-İ	Angiotensin Convertng Enzyme-Inhibitor
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
AF	Atrial Fibrilasyon
AICA	Anterior inferior serebellar arter
AIDS	Acquired Immune Deficiency Virus
ALS	Amyotrofik Lateral Skleroz
ASA	Anterior Serebral Arter
BBT	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
CRP	C Reaktif Protein
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ELAM-1	Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule-1
GABA	Gamma Amino Bütirik Asit
GA	Geçici İskemik Atak
GKS	Glaskow Koma Skalası
HDL	High Density Lipoprotein
HMG-CoA	3-Hidroksi 3-metil-glutaril-Koenzim A
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IL-6	İnterlökin-6
INR	International Normalized Ratio
İCA	İnternal karotis arter
LACİ	Laküner infarktlar
LDL	Low Density Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein(a)
MetS	Metabolik Sendrom
MI	Myokard İnfarktüsü
MR	Manyetik Rezonans

mRS	Modifiye RankinSkalası
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NMDA	N-metil-D-aspartik asid
OSA	Orta serebral arter
PACI	Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları
PİCA	Posterior inferior serebellar arter
PİK	Primer İntraserebral Kanama
POCI	Posterior sirkülasyon infarktları
PSA	Posterior Serebral Arter
PVN	Paraventiküler nükleus
RAS	Retiküler aktive edici sistem
SAK	Subaraknoid kanama
SCA	Superior serebellar arter
SNRI	Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
TACI	Total anterior sirkülasyon infarktları
TEE	Transözofageal ekokardiyografi
TG	Trigliserid
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör- α
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
tPA	Tissue Plasminogen Activator
USG	Ultrasonografi
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Kardiyoembolik inme nedenleri ve risk düzeyleri	9
2.2. İskemik ve hemorajik inmeli hastalardaki risk faktörlerinin görülme yüzdeleri	12
4.1. Hasta sayıları ve yüzdeleri	38
4.2. Patolojik esnemesi olan ve olmayan hastaların iskemik inme için risk faktörleri ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması	39
4.3. Patolojik esneme ve lokalizasyon arasındaki ilişki	40
4.4. Patolojik esnemenin hasta prognozuyla ilişkisi	41

1. GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklar, toplumda sosyoekonomik önemi giderek artan bir sağlık sorunudur. İnme, erişkin yaş grubunda mortalite ve uzun dönem sakatlığın önemli bir sebebidir. Akut inme tedavisindeki gelişmelere rağmen hala ağır sakatlığa yol açmaktadır ve tüm dünyada kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sırada gelen ölüm sebebidir (1).

Tıkaçıcı tip beyin damar hastalıkları nörolojik hastalıklar içinde %80-85 oranı ile en sık görülen ve en çok ölüme sebep olan hastalıklardır. Gelişmiş ülkelerde ortalama yaşam süresinin artması ile bu grup hastalıkların görülme sıklığı artmıştır. Bu sebeple risk faktörlerinin tespiti, primer ve sekonder profilaksi, erken tanı, inme ve rehabilitasyon ünitelerinin devreye girmesi mortalite ve morbiditeyi azaltmada nöroloji pratiğinde çok önemli bir çalışma alanı oluşturmaktadır (2).

İnme prognozu hakkındaki bilgiler hastalar, hasta yakınları ve doktorlar açısından büyük önem taşımaktadır. İnme sonrası fonksiyonel prognoz ve mortalite hakkında yayınlanmış pek çok çalışma mevcuttur. Dünya çapında günümüze dek yapılan çalışmalarda toplum tabanlı prognoz verisi yeterli değildir. İnmede prognoz, sağkalım, rekürrens verisi sağlayan ve bu verileri karşılaştıran çalışmalar; klinisyenlere inme rekürrensi ve inmeye bağlı ölüm için yüksek riskli hastaları belirleyebilmeleri, araştırmacılara planlayacakları klinik çalışmalar için strateji geliştirebilmeleri ve halk sağlığı politikası geliştirenlere de iskemik inmenin toplumsal etkisini daha net belirleyebilme imkanını tanımaktadır (3).

Esneme, sık gözlenen ve filogenetik olarak eski davranışsal bir olaydır. Sağlıklı bireyler günde yaklaşık 20 kez esnerler. Esneme sıklığı yaş, sirkadian ritim, ve bireysel bazı özelliklere göre değişebilir. Fizyolojik esneme günde 0-28 arasında değişen sayılarda gözlenebilir (4). Yorgunluk veya sıkıntı dışında belli bir nedenle tetiklenen kompulsif, sık, tekrarlayıcı esneme ise patolojik esneme olarak tanımlanır. İyatrojenik nedenli olabileceği gibi çeşitli nörolojik, psikiyatrik, gastrointestinal veya metabolik hastalıkla da bağlantılı olabilir. İskemik inme seyrinde görülebilen patolojik esneme ile ilişkili günümüze dek literatürde yayınlanmış yeterli çalışma bulunmamaktadır. Dışarıdan kolaylıkla gözlenebilen bir fenomen olan patolojik esnemenin iskemik inme prognozu üzerine etkisi tespit edilmesi halinde, hastaların

linik olarak iyi veya kötü yönde ilerleyecekleri öngörülebilecek, böylece hastaların bu durum göz önüne alınarak takip ve tedavileri düzenlenebilecektir.

Bu çalışmada amaç, iskemik inmeli (orta serebral arter infarktı olan) hastalarda gözlenebilen patolojik esnemenin; hastanın demografik, klinik bulgularıyla, lezyon lokalizasyonu ile bağlantısının ortaya çıkarılması ve hastaların takibi ile patolojik esnemenin prognostik rolünün olup olmadığının tespit edilebilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnme Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü' nün yaptığı tanıma göre inme, en geniş anlamıyla serebral işlevlerdeki fokal bozukluğa ilişkin 24 saatten uzun süren ya da vasküler kökenli bir neden dışında belirgin bir neden olmaksızın ölüme yol açan, hızlı gelişen klinik belirtilerdir. Tanım serebral infarkt, primer intraserebral kanama (PİK) ve subaraknoid kanamayı (SAK) kapsamaktadır (5). Geçici iskemik atak, tüm belirtileri ilk 24 saatte düzelen beyin iskemisi durumudur. Ancak günümüzde 15 dakikadan fazla süren fokal nörolojik defisiti olan vakaların çoğunda manyetik rezonans difüzyon sekans görüntülemesinde beyin infarktüsünü düşündüren patolojik bulgular elde edilmiştir (6).

Görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ve yaygın kullanımı ile inme ve GİA terimleri yeniden tanımlanmıştır. Semptomların 24 saatten fazla sürmesi veya semptomların hızla kaybolduğu hastalarda klinik açıdan anlamlı beyin lezyonlarının görüntülenmiş olması halinde inme olarak sınıflandırılmaktadır. GİA için “beynin fokal rahatsızlığı ya da retinal iske mi ile ve bir saatten kısa süren semptomlarla seyreden ve infarkta ilişkin oluşan hiçbir göstergenin olmadığı kısa bir fonksiyon bozukluğu epizodudur.” tanımı yapılmıştır. “Beyin atağı” terimi toplumu inmenin kalp krizi kadar acil bir durum olduğu konusunda bilinçlendirmek amacıyla kullanılmaktadır (7).

2.2 Epidemiyoloji

İnme, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ölüm nedenleri içerisinde koroner arter hastalıkları ve kanserden sonra 3. sırada yer almaktadır ve şiddetli, uzun süreli dizabilitenin önde gelen nedenidir. ABD'de 2007 yılında inme ile ilişkili tahmini doğrudan ve dolaylı maliyetin 62,7 milyar dolar civarında olduğu düşünülmektedir.(8).

İnme etkisinin büyüklüğü, inmeye özgül insidans, prevalans ve mortalite gibi halk sağlığı terimleriyle ölçülür. İnme insidansı, belli bir popülasyonda belli bir zaman aralığı içinde görülen yeni inme olgularının sayısıdır. İnme insidansı gelişmiş ülkelerde genel popülasyonda 125-175/100000 arasında iken, bu oran Türkiye'de 176/100000 olarak bildirilmiştir (9). Yaşlanma inme için en önemli bağımsız risk faktörüdür. 55 yaş üzerinde her dekad için inme oranı cinsiyet ayırt etmeksizin iki

kattan fazla artış göstermektedir. Örneğin 45 yaş altı kişilerde inme oranı 0,1-0,3/1000 kişi/yıl; 75-84 yaş arası kişilerde ise 12-20/1000 kişi/yıl olarak değişmektedir. Yaş standardizasyonu yapıldıktan sonra 55 ve üstü yaşlarda total inme insidansı 4,2-6,5/1000 olarak görülmektedir. Yaşlı nüfus oranının hem gelişmiş hem gelişmekte olan ülkelerde artış göstermesi, inmenin ilerleyen yıllarda daha da önemli bir sağlık sorunu olacağına işaret eder (10). İnme prevalansı ise yine belli bir popülasyonda özel bir zaman dilimindeki toplam olgu sayısıdır. Bu sayı inme insidansına ve yaşayabilen hastalara bağlıdır. Prevalans yaşla birlikte artmaktadır. Yaşın standardize edildiği çalışmalarda 65 yaş ve üzerinde 1000 kişilik popülasyonda inme prevalansı 46,1-73,3 oranındadır. Erkeklerde inme prevalansı 58,8-92,6/1000, kadınlarda ise 32,2-61,2/1000 olarak bulunmuştur (11). Yapılan tüm epidemiyolojik çalışmalarda yaş, cins, ırk, ve değişik coğrafik bölgelerde farklı inme oranları tespit edilmiştir.

Ülkemizde yapılan, 2000 yılında yayınlanan, 3100 hastayı içeren Türk Çok Merkezli İnme Çalışması sonuçlarına göre iskemik inme oranı %71,2, hemorajik inme oranı %28,8 olarak kaydedilmiştir. Mortalite oranı ise %24 olarak bulunmuştur (12). Ege İnme Veri Tabanı'nda iskemik infarkt oranı %77, hemorajik infarkt oranı %19, subaraknoid kanama oranı %4 olarak bildirilmiştir (13). İskemik inme alt tipleri olarak geniş arter infarktı %74,4 (embolik %38,3, trombotik %36,1), küçük arter infarktı (laküner) %22 ve belirlenemeyenler de %3,16 oranlarında bulunmuştur (12).

İnmeli hastalarının %25'i tam iyileşme gösterirken, %15'i ölmekte, %30'u hafif nörolojik semptomlarla, %15'i orta derecede ve %15'i ağır semptomlarla yaşamlarına devam etmektedirler. İnme mortalitesinin 1993'ten 2003 yılına doğru %0,7 oranında düştüğü açıklanmıştır (14). Mortalitedeki bu düşüş tıbbi tanı olanaklarının artışı ve tedavi seçeneklerindeki gelişmelerle bağlantılı olabilir. Son dekadlarda inme ile ilişkili hospitalizasyon oranlarında artış olduğu izlenmiştir. İnme nedeniyle hospitalize edilmiş hastalarda ölüm oranı %12,7'den %7,6'ya gerilemiştir (15). İnme ilişkili mortalite oranı azalırken inme insidansında artış görülmesi, dizabilite ile yaşayan inme geçirmiş kişi sayısında artışa neden olmaktadır. Ve bu artış, inme geçiren kişinin ailesi, toplum ve sağlık sistemi üzerinde gittikçe artan bir yük oluşturmaktadır (16).

2.3 Patofizyoloji

İnsan beyni vücut kütlelerinin %3'ünden azını oluşturduğu halde istirahat halinde yaklaşık olarak vücuttaki oksijenin %20'sini, glukozun da yaklaşık %25'ini tüketmektedir. Bu yüksek metabolik gereksinim ve kan akımı, elektriksel uyarıların iletimi ve hücre zarları arasındaki iyon farklılıklarının korunmasında kullanılan enerjinin üretimi için yeterli substratların sağlanması açısından gereklidir. Normal istirahat halindeki bir insanda serebral kan akımı istirahatteki kalp debisinin yaklaşık %15-20'sidir (17). Beyin, iskemik toleransı sınırlı olan bir dokudur. Kan akımı 100 gr beyin dokusu için dakikada 18 ml'ye düştüğünde beyin hücrelerinin fonksiyonu bozulur. Kan akımı dk'da 8 ml'ye düştüğünde ise hücre ölümü gerçekleşir. Beyinde bir damar tıkanıdığı zaman, merkezdeki çekirdek bölgede kan akımı kritik seviyenin altına düşer ve bu doku hızla nekroza gider. İskemik çekirdeği çevreleyen bölgelerde ise kollateral damarlarca sağlanan ve periferde doğru gidildikçe artış gösteren kan akımı bölgeleri mevcuttur. Stres altındaki bu alanın, eğer iskemik durum düzeltilemez ise birkaç saat içerisinde nekroza gitme potansiyeli vardır. Kan akımının azaldığı ancak kalıcı hasarın henüz oluşmadığı beyin bölgesine kurtarılabılır doku (penumbra) adı verilir ve bu doku günümüzdeki tedavi yaklaşımlarının temel hedefini oluşturmaktadır (18).

Serebral kan akımı azaldıkça ortaya çıkan iskemi; beyin enerji metabolizmasında bozulmaya, aerobik glikoliz kaybına, intraselüler sodyum ve kalsiyum birikimine, eksitotoksik nörotransmitterlerin salınımına, lokal asidoz ile birlikte laktat seviyelerinde yükselmeye, serbest radikal üretimine, hücre şişmesine, lipaz ve proteazların fazla aktivasyonuna ve hücre ölümüne neden olur (19). Akut dönemde aşırı glutamat salınması nedeniyle N-metil-D-aspartik asid (NMDA) ve non-NMDA reseptörleri aktive olur. Hücre içine NMDA reseptörlerinden yoğun kalsiyum (Ca^{+2}) girişi sonucunda Ca^{+2} bağımlı enzimlerin aktivasyonu ve serbest radikal oluşumu sonucunda gecikmiş hücre ölümü gerçekleşir. Serbest radikaller nükleik asitlere, lipidlere ve proteinlere bağlanarak hücreleri zedeler. Hücrelerde zedelenme ile kan beyin bariyeri bozularak beyin ödeme, kanamaya ve inflamatuvar hücrelerin beyin parankimine geçişine neden olur.

Nöron kaynaklı NO artışı nörotoksiktir, endotel kaynaklı NO ise rezidüel kan akımını artırarak koruyucu rol oynar. Reperfüzyon sırasında endotel kaynaklı NO ve

peroksinitrit oluşumu kan beyin bariyeri hasarına yol açabilir. Kalsiyumun hücre içindeki artışı lipaz, proteaz, endonükleazların aktivasyonu, mitokondriyal yüklenme ve serbest radikal oluşumunu arttırarak nöron ölümünü tetikler. Ölüm reseptörlerinin uyarılması ve mitokondriyal yolun aktivasyonu, kaspaz 3,7 gibi yürütücü kaspazların aktif formlarına dönüşmesine ve çeşitli nükleer, sitoplazmik ve membranöz proteinlerin parçalanmasına neden olur. Katepsin ve kalpain gibi proteazların sınırlı aktivasyonu apoptozu tetiklerken şiddetli aktivasyonu nekroz gelişimine neden olur. Matriks metalloproteazlar damar bazal laminasındaki bağ dokuyu yıkarak kan beyin bariyeri hasarını artırır. İskemik bölgeye lökosit infiltrasyonunun olması ise geç iskemik hasarın ilerlemesine yol açar (20).

İskemik kor alanı çevreleyen, sınırlı süre zarfında kurtarılabilecek durumda olan penumbranın infarkta dönüşmesinde birçok faktör rol oynar. Bunlardan en önemlisi hemodinamik bozukluktur. Otoregülasyonun bozulduğu, dolayısıyla bölgesel kan akımının perfüzyon basıncına bağımlı hale geldiği iskemik alanda, kan basıncındaki küçük değişiklikler veya kan vizkozitesinde artış penumbranın infarkta dönüşmesine yol açar. Serebral iskemisi sonrası endotelde lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), ve bazı inflamatuara aracı moleküllerin (tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6)) salınımı artar. Damar içinde inflamatuara hücre aktivasyonunun oluşumu, lökositlerin damar duvarına yapışmasına ve agregasyonuna neden olarak, kan akımının daha da azalmasına ve penumbranın infarkta dönüşmesine yol açar (21).

2.4. Etiyoloji ve Sınıflandırma

Etiyolojiye yönelik ilk sınıflandırmalar genellikle lezyonun patolojisine göre iskemik ve hemorajik olarak iki ana grup oluşturularak yapılmıştır. İnmeler nörogörüntüleme, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkikler göz önüne alınarak; serebral iskemisi (%60-80), intraserebral hemoraji (%10-15), subaraknoid kanama (%3-10) olmak üzere 3 ana grupta toplanmıştır (22). Bogousslavsky ve arkadaşları tüm inmelerin %89'unun iskemik, bunların içinde de %42'sinin aterosklerotik nedenli inmeler olduğunu göstermişlerdir (23).

İnme heterojen bir hastalıktır. Serebral infarktların etiyolojiye göre sınıflandırılması, akut iskemi tedavisinin düzenlemesi ve prognoz tahmininin yanı sıra, ikincil koruma açısından da çok önemlidir.

Bamford ve arkadaşları 1991 yılında klinik bulguları gözeterek iskemik serebrovasküler hastalıkları:

1. Total anterior dolaşım infarktları (TACI),
2. Parsiyel anterior dolaşım infarktları (PACI),
3. Posterior dolaşım infarktları (POCI),
4. Laküner infarktlar (LACI) olarak sınıflandırmışlardır.

TACI: Yüksek kortikal disfonksiyon (afazi, aleksi, agnozi, apraksi, diskalküli, vizioşpasyal bozukluklar vs.), motor/duysal ve homonim hemianopsi bulguları görülür.

PACI: Sadece yüksek kortikal disfonksiyon bulguları veya üç TACI komponentinden ikisini veya sınırlı kontrlaterale motor/duysal disfonksiyon bulgularını içerir.

POCI: Lateral medüller sendrom, geniş beyin sapı tutulumu, baziller tepe sendromu, serebellar infarkt, lokal beyin sapı tutulumu, iyi tanımlanamayan posterior sirkülasyon sendromları bu grup içinde yer almaktadır.

LACI: Pür motor, pür duysal, dizatri, ataksik hemiparezi ve beceriksiz el sendromu bu gruba dahildir (24).

Bu sınıflandırma akut dönemdeki klinik bulgular göz önüne alınarak, görüntüleme yöntemlerinden bağımsız olarak yapılmaktadır. Olası etiyolojik nedenler gözetilmemesi nedeniyle günümüzde çok kullanılmamaktadır (22).

1993 yılında “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” (TOAST) çalışması’nda kullanılan sınıflandırma ise klinik bulguların yanı sıra etiyolojik nedenleri de gözetir. İskemik inmelere klinik alt grupların belirlenmesi, inme tedavi stratejilerinin seçimi, erken ve geç dönem prognoz hakkında bilgi vermesi açısından oldukça önemlidir. Bu sınıflandırma 5 kategoriden oluşmaktadır:

1. Büyük damar hastalığı (tromboz veya emboli),
2. Kardiyembolizm,
3. Küçük damar hastalığı (lakün),
4. Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme,

5. Nedeni belirlenemeyen iskemik inme (kriptojenik) şeklindedir (25).

İskemik inme sınıflandırmasında uzun yıllardır en sık kullanılan yöntem TOAST sınıflaması olmuştur. Ayrıca günümüzde radyolojik, kardiyolojik ve hematolojik incelemeler daha kolay ulaşılabilmektedir. Bu nedenle hastalarda birden çok etiyolojik nedenle birden karşılaşma olasılığı artmıştır. Esası TOAST sınıflamasına dayanan “Causative Classification System For Ischemic Stroke” (CCS) sınıflaması, birden çok etiyolojik nedeni olan hastalarda izlenecek kriterler içermektedir. Böylece altta yatan en muhtemel neden ortaya konulabilmektedir (26).

1-Büyük Damar Hastalığı:

Ekstrakraniyal karotis, vertebral, subklaviyan, brakiosefalik arterler, intrakraniyal karotis ve vertebral arterler, orta serebral arter, baziler arter, anterior ve posterior serebral arterler serebral sirkülasyonun büyük damarlarını oluşturur. Büyük damarların hastalıkları aterosklerotik ya da aterosklerotik olmayan hastalıklar olmak üzere ikiye ayrılabilir. Aterosklerotik olmayan hastalıklar içinde diseksiyonlar, Moyamoya Hastalığı, serebral vazokonstriksiyon sendromları, infeksiyöz ve kalıtsal nedenler sayılabilir (27).

Tüm iskemik inmelerin yaklaşık yarısı geniş arter ateroskleroza bağlıdır. Ekstrakraniyal ve/veya intrakraniyal damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde oluşan aterom plaklarının rüptürü ve bunu takip eden tromboz ile inme ortaya çıkmaktadır. Klinik tablo tutulan damara göre değişmekle beraber sıklıkla yüksek kortikal fonksiyon bozuklukları, duyuşal ve motor etkilenmeler, nadiren de beyin sapı ve serebellar fonksiyon bozuklukları görülebilir (25).

Aynı arter sulama alanında daha önceden geçirilmiş inme veya GİA öyküsü, periferik arter hastalığı bulgularının olması, görüntüleme sınır bölgelerde (watershed alanlar) infarkt saptanması ve aynı arter sulama alanında farklı dönemlere ait infarkt bulguları (akut, subakut, kronik), inme etiyolojisinde aterosklerotik bir sürecin rol oynadığını düşündürebilir (28). İnmenin büyük damar hastalığına bağlı olduğunu söyleyebilmek için muhtemel kardiyoemboli kaynağı olmaması, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve kraniyal manyetik rezonansda (MR) bir arter sulama alanına uyan infarkt çapının 1,5 cm'den büyük olması, Doppler ultrasonografi (USG) ve anjiyografide semptomdan sorumlu damarda %50'den fazla

stenoz veya oklüzyon tespit edilmesi gereklidir. Bu tetkiklerin normal olduğu hastalarda ise geniş arter aterosklerozuna bağlı inme tanısı konulamaz (22).

2-Kardiyoembolizm:

Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturan kardiyoembolizmde, arteriyel oklüzyon nedeni kalpten kaynaklanan embolilerdir (25). Transtorasik/transözofajial ekokardiyografinin ve uzun dönem ritm monitörlerinin günümüzde daha sık kullanılması ile kardiyoembolik nedenler daha sık saptanmaya başlamıştır. Emboliye yol açan kalp hastalıkları yüksek ve düşük riskli olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır.

Tablo 2.1. Kardiyoembolik inme nedenleri ve risk düzeyleri

Yüksek Risk	Düşük Risk
Atrial fibrilasyon	Patent foramen ovale
Hasta sinüs sendromu	Atrial septal anevrizma
Sol atrial trombüs	Mitral anulus kalsifikasyonu
Sol atrial mikroma	Mitral valv prolapsusu
Mitral stenoz	Kalsifiye aort stenozu
Protez kapak	Akinetik-diskinetik ventrikül duvar segmenti
Endokardit	Subaortik hipertrofik kardiomyopati
Sol ventriküler trombüs	Konjestif kalp hastalığı
Sol ventriküler mikroma	
Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü	
Dilate kardiomyopati	

Orta yaş ve üzerinde en sık görülen kardiyoemboli nedeni miyokard infarktüsü, ileri yaşlarda ise nonvalvüler atriyal fibrilasyondur (29). Kardiyoembolik tipte inmeler genellikle kliniği ani gelişen, bazen bilinç bozukluğunun, epileptik nöbetlerin eşlik ettiği inmelere dir. Bulgular hızla düzelebilir. Bu durum kardiyoembolik infarktın rekanalizasyonu ile açıklanabilir. Kardiyoembolik infarktta BBT veya MR'da, geniş arter aterosklerozunda olduğu gibi, bir arter alanına uyan

geniş kortikal infarktlar görülebilse de, değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyonun varlığı ayırıcı tanıda yol göstericidir (22).

3-Küçük Damar Hastalığı (Lakün):

Genellikle, hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu inme tipi tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur. Lezyonlar subkortikal yerleşimlidir. Bazal ganglion, talamus, korona radiata, internal kapsül ve beyin sapını besleyen küçük çaplı delici (penetran) arterlerde tıkanıklık sonucu bu bölgelerde infarkt gelişir (25).

Küçük damar oklüzyonu tanısı için BT/MR'da saptanan infarkt çapının 1,5 cm'den küçük olması gereklidir. Küçük damar hastalığı denebilmesi için emboliye yol açabilecek bir kalp hastalığı veya ipsilateral arterde %50'den fazla stenoza yol açan büyük damar hastalığı bulunmamalıdır (22).

Lakünler tek veya çoklu, semptomatik veya asemptomatik olabilirler. Tanımlanan en az 20 tip laküner sendrom mevcuttur (30). Bunlar arasında en sık görülenler saf motor hemiparezi, saf duyuşal inme, duyuşal motor inme, ataksik hemiparezi, dizatri-beceriksiz el sendromudur. Çok sayıda lakün veya stratejik bölge lakünleri kognitif yetide azalmaya neden olabilir, vasküler demansa yol açabilirler. Laküner inmeler, inme alt tipleri arasında rekürrens riski en düşük ve nörolojik iyileşme bakımından en iyi prognoza sahip olanlardır (28).

4-Diğer Belirlenen Nedenlere Bağlı İskemik İnme:

Tüm iskemik inmelerin %5'inden daha az oranda görülürler. Bu grupta santral sinir sisteminin birincil ve ikincil vaskülitleri, fibromusküler displazi, Moyamoya Hastalığı, CADASIL (Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati Subkortikal İnfarktlar ve Lökoensefalopati), serebral amiloid anjiyopati, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır. Anjiyografi, leptomeningeal biyopsi ve ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testlerle tanı konulur. Ancak öncelikle potansiyel kardiyembolizm ve geniş arter ateroskleroza dışlanmalıdır (22).

Diğer inme nedenleri arasında sayılan diseksiyonlar her yaşta görülebilse de genelde genç ve orta yaşlarda inme nedeni olarak düşünülmektedir. Spontan servikal arter diseksiyonlarının insidansı 2,6-5/yıl/100000'dır (31). Genç erişkinlerdeki inmelerin %2-14'ünden ekstrakranial, nadiren de intrakranial arterlerin spontan ya da

travmatik diseksiyonları sorumludur. Yakın tarihli bir meta-analizde <40 yaş inmelerinin %10 nedeni olarak karotis ve vertebral arterlerin diseksiyonu sorumlu bulunmuştur.

Diseksiyonlar spontan veya travmatik nedenlerle oluşabilirler. Spontan diseksiyonların etiolojisinde fibromuskuler displazi, Ehler Danlos Sendromu, Marfan Sendromu, osteogenezis imperfekta gibi hastalıklar bulunabilmektedir. Karotis arter diseksiyonunun klinik bulguları arasında Horner Sendromu ve boyun ağrısı, amorozis fugaks, retinal infarktlar, optik nöropati ve GİA sayılabilir. Vertebral arter diseksiyonunda ise çoğunlukla servikokranial ağrı, lateral medüller sendrom ya da serebellar infarkt gibi vertebro baziller iskemi semptomları görülebilir (32).

5-Nedeni Belirlenemeyen İskemik İnme (Kriptojenik):

İskemik inmelerin yaklaşık %15-40'ında belirli bir neden ortaya konulamaz. Bu duruma yol açan nedenlerden biri tüm araştırmalar yapılmış olmasına rağmen inmeden sorumlu etiolojik faktörün bulunamamasıdır. Bu grup kriptojenik inme hastalarını oluşturur. İnme nedeninin aydınlatılamamasında diğer bir neden ise incelemelerin çeşitli nedenlerle eksik kalmış olması, tam yapılamamasıdır. Genel durum bozukluğu olan veya teknik nedenlerle kardiyak vasküler değerlendirilmesi tam yapılamayan hastalar bu grupta sınıflandırılır. İnme nedeninin aydınlatılamamasının son nedeni ise hastada birden fazla etiolojik faktörün saptanmasıdır (28).

2.5. İskemik İnmede Risk Faktörleri

Akut iskemik inme tedavisindeki ilerlemelere karşın, inmede günümüzde halen en etkili yaklaşım birincil korumadır. Bundan dolayı risk faktörlerinin tespit edilip bunlardan korunmaya çalışılması, toplum sağlığı ve ülke ekonomisi açısından önemlidir. Bazı risk faktörlerinin değiştirilmesi mümkün değildir. Ancak risk faktörlerinin bir kısmı tıbbi tedavi ve/veya cerrahi uygulamalarla rahatlıkla kontrol altına alınabilmektedir. İskemik ve hemorajik inme tiplerinde görülen risk faktörleri farklı oranlarda bulunsada iki tip için de en yüksek oranda saptanan risk faktörü hipertansiyondur. Tablo 2.2'de iskemik ve hemorajik inmeli hastalardaki risk faktörlerinin görülme yüzdeleri verilmiştir (33) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. İskemik ve hemorajik inmeli hastalardaki risk faktörlerinin görülme yüzdeleri

	İskemik (%)	Hemorajik (%)
Hipertansiyon	62,4	79,2
Kardiyopati	59,4	22,5
Obezite	50	50,6
Ateroskleroz	41	38,6
Sigara	41	34,9
Horlama	30	30,4
Hiperlipidemi	25	25
Diyabetes Mellitus	23	11,9
Yüksek hematokrit	17,2	13,8

İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırılması

1- Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

- a) Yaş
- b) Cinsiyet
- c) Irk
- d) Aile öyküsü

2- Değiştirilebilen Risk Faktörleri

a) Kesinleşmiş Faktörler

1. Hipertansiyon
2. Diyabetes Mellitus, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı
3. Kalp hastalıkları
4. Dislipidemi
5. Sigara
6. Asemptomatik karotis stenozu
7. Orak hücreli anemi

b) Kesinleşmemiş Faktörler

1. Alkol kullanımı
2. Obezite
3. Beslenme alışkanlıkları
4. Fiziksel inaktivite

5. Hiperhomosisteinemi
6. İlaç kullanımı ve bağımlılığı
7. Hormon tedavisi
8. Hiperkoagülabilitate
9. Fibrinojen
10. İnflamasyon
11. Enfeksiyon
12. Migren
13. Uykuda solunum bozuklukları

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Yaş: İleri yaş, inme için en güçlü risk faktörüdür. Tüm inmelerin yaklaşık yarısı 70 yaş üstü bireylerde görülmektedir (34). İnme insidansının, yaş artışı ile progressif bir şekilde yükseldiği gözlenmiştir. 55 yaşından sonraki her dekatta bu risk 2 katına çıkmaktadır (35).

Cinsiyet: Erkeklerde inme görülme sıklığının kadınlardakinden daha fazla olduğu bilinmektedir. Ancak gelişmiş ülkelerde inme insidansı, 35-44 yaşları arasında ve 85 yaş üstü kadınlarda erkeklere göre biraz daha fazla bulunmuştur. İnmeye bağlı ölümler de kadınlarda daha fazladır (13). Türkiye çalışmasında yaş ve cinsiyet birlikte ele alındığında, 40 yaş altında hemoraji her iki cinste de eşit sıklıkta görülürken infarkt kadınlarda daha sıktır. 40-64 yaşlar arasında hem infarktın, hem de hemorajinin erkeklerde daha sık rastlanmasına karşın, 64 yaş üstünde infarkt ve hemorajinin kadın cinsinde daha sık rastlandığı görülmüştür (12). Ege inme veri tabanı'na göre iskemik inmeler 40 yaş altı ve 75 yaş üstü erkek hastalarda daha fazla bulunmuştur (13).

İrk: Hispaniklerde ve siyah ırkta inme sıklığı daha fazladır. Ayrıca Japon'larda, Çin'lilerde ve Kore'lilerde beyaz ırka göre intraserebral kanama daha çok görülür. Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da intraserebral kanama sıklığı %20 iken, Japonya da bu oran %40'dır (34). Yapılan çalışmalarda inme insidansındaki bu artış, bazı risk faktörlerinin o toplumda daha fazla görülmesi ile açıklanamayacak kadar yüksek bulunmuştur (22).

Aile öyküsü: Aile öyküsü varlığı artmış inme riski ile paralellik göstermektedir. Aile öyküsünün inme üzerine etkisinde genetik faktörlerin yanı sıra ailede paylaşılan

sosyokültürel yaşam koşulları da etkili olmaktadır (13). İkiz çalışmalarında monozigot ikizlerde inme riski dizigotik ikizlere kıyasla 5 kata varan oranda yüksek bulunmuştur (36). Ailesinde yüksek inme riski taşıyanlar, düşük riskli aile öyküsü olanlara göre diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak 4 kat daha fazla inme geçirmeye ve bunun daha erken yaşlarda oluşmasına adaydırlar. Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi risk faktörleri de hem genetik hem çevresel faktörleri içermektedir. Birçok koagülopati otozomal dominant geçişlidir. Lupus antikoagülan ve antikadiyolipin antikorları yaklaşık %10 olguda ailesel olabilir (37). Arteriyel diseksiyon, Moyamoya Sendromu ve fibromuskuler displazi vakalarının %10-20 kadarı genetik ve ailesel özellik taşımaktadır (38). Kalıtsal dislipoproteinemiler, CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), Marfan Sendromu, Sturge-Weber Sendromu, Fabry Hastalığı, Nörofibromatozis Tip I ve II, kalıtsal kardiyak hastalıklar (Ailesel atrial miksoma, kalıtsal kardiyomyopatiler, kalıtsal kardiyak iletim hastalıkları gibi), kalıtsal hematolojik bozukluklar (Protein C, S veya antitrombin eksikliği gibi) ve protrombin gen mutasyonlarında ailesel geçişle beraber artmış inme riski bulunduğu düşünülmektedir (39).

Değiştirilebilen Risk Faktörleri

a) Kesinleşmiş Faktörler

1- Hipertansiyon:

Hipertansiyon, hem iskemik hem de hemorajik inme için önemli bir risk faktörüdür. Kan basıncı ne kadar yüksekse inme riski de o kadar artmaktadır (40, 41). Arteriyel hipertansiyon sistolik kan basıncının 140 mmHg'nin üzerinde, diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanır. Optimal kan basıncı değerinin sistolik için 120 mmHg, diyastolik için ise 80 mmHg'nin altında olması amaçlanmaktadır (43). İskemik inmeli olguların %62,7'sinde, hemorajik inmeli olguların %79,2'sinde hipertansiyon saptanmıştır (33). Kan basıncı 140/90 mmHg'nin üzerinde ölçülen hipertansif hastalarla hipertansiyonu olmayan hastalar karşılaştırıldığında inme geçirme riski hipertansif hastalarda 3-4 kat daha fazladır. Kan basıncı 130-139/85-89 mmHg arasında ölçülen sınırdaki hipertansif hastalarda hipertansiyonu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında inme riski 1,5 kat artmıştır. Hipertansif serebral mikroanjyopatiler laküner tip iskemik inme ve primer

intraserebral kanamaların en az 2/3'ünden direkt olarak sorumludur (41). Farklı antihipertansiflerle yapılan birçok çalışmada inme riskinde azalma olduğu sonucuna varılmıştır. Antihipertansif tedavi inmenin ikincil korunmasında da etkilidir. İnme geçirmiş hastalarda hipertansiyonun tedavisi ile tekrarlayan inme riski de azalır. Antihipertansiflerle yapılan çalışmaların meta-analizinde tekrarlayan inme riskinin %24 oranında azaldığı gösterilmiştir (43).

2- Diyabetes mellitus:

Hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı ile karakterize diyabeti olan hastalarda, diyabeti olmayan bireylere göre inme riskinin yaklaşık 4 kat arttığı tahmin edilmektedir. Diyabetli hastalarda inme sonrası mortalite ve morbidite daha yüksektir. Arteriyel hipertansiyona diyabetin eklenmesi inme riskini daha da artırır (7). Diyabetes mellitus'un iskemik inmede bağımsız bir etkisi mevcuttur ve rölatif risk artışı 1,8 ile 6 kat arasında değişmektedir. Diyabeti olanlarda olmayanlara göre tromboembolik inme riski 2 kat artış göstermektedir (44).

3- Kalp hastalıkları:

Kardiyoembolizm genellikle yineleyici inmeye neden olur. Sıklıkla tedavi şansının olması nedeniyle inme etiyojisinde önemli bir yeri vardır (45). Semptomatik ve asemptomatik kardiyak hastalıklar, serebrovasküler hastalıklarla güçlü bir ilişki içinde bulunmuştur (46). Ejeksiyon fraksiyonu düştükçe inme insidansında önemli oranda artış gözlenmektedir. EF <%29 olan hastalarda inme için RR değeri 1,86 olup, EF'deki her %5'lik düşüş inme riskini %18 oranında arttırmaktadır (47). Gençlerde görülen en önemli kardiyoembolizm nedenleri mitral stenoz, kapak replasmanı ve bu hastalarda görülebilen infektif endokardit, kardiyak tümörler, Libman-Sack endokarditi ve dilate kardiomyopatilerdir (22). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kalp hastalıklarına ikincil gelişen kardiyoembolizm sık gözlenir. Romatizmal mitral stenozda yıllık emboli riski %2-5 olup atrial fibrilasyon varlığında bu risk 17 kat artmaktadır. Son yıllarda patent foramen ovale ile iskemik inme arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Genel popülasyonda sıklığı %25 civarında olan patent foramen ovale için interatrial septal anevrizma ile birlikte olduğunda inme riskinin arttığı düşünülmektedir (22, 45). Orta yaş ve üzerinde ise en sık görülen kardiyoembolizm nedeni MI ve eşlik eden tablolardır. MI sonrası inme gelişme riski ilk 2 hafta içinde çok yüksektir. Ön duvar

infarktüslerinde ve düşük EF bulunan hastalarda risk daha da artmaktadır. İleri yaşlarda en önemli kardiyembolik risk taşıyan hastalık nonvalvüler atriyal fibrilasyondur. Yaş arttıkça görülme sıklığı da artan bu hastalığın prevalansı 80-89 yaşları arasında %8,8'dir. Nonvalvüler atrial fibrilasyonu olan hastalarda inme görülme sıklığı yılda %2-12 olmakla birlikte, daha önce geçirilmiş inme ve GİA öyküsü olanlarda, ileri yaşta, kadınlarda ve hipertansiyonu olan hastalarda bu risk daha da artmaktadır (22). Tüm yaş gruplarında kardiyembolik inmeler için en önemli risk faktörleri yapısal kalp kapak hastalıkları ve atriyal fibrilasyon başta olmak üzere aritmilerdir. Atriyal fibrilasyon inme riskini 5 kat artırmaktadır (48). Atriyal fibrilasyonlu hastalarda warfarin tedavisi kullanılarak INR değerinin 2-3 arasında tutulması inme sıklığını yaklaşık %67 oranında azaltmaktadır (34).

4- Dislipidemi:

Birçok çalışmada serum kolesterol düzeyi ile aterosklerotik damar hastalıkları arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir (49). Arteriyel sistemdeki lipid anormalliklerinin ilk belirtisi erken yaşlarda gözlenebilen yağ çizgileridir. Bu yağ çizgileri türbülant akımın olduğu bölgelerde fibröz plaklara dönüşür. Orta ya da ileri yaşlarda plağın yüzeyi damarın stenozuna ve damarın o segmentinden geçen kan akımının azalmasına yol açar (50). Plak yüzeyinde zedelenme sonucunda o bölgede tromboz gelişebilir ve emboli atabilir. Hiperlipidemisi olan olgularda ateroskleroza bağlı damar stenozu veya tromboemboli mekanizmaları nedeniyle iskemik inme gelişme riski daha yüksektir.

Ülkemizde 40 nöroloji merkezinin katıldığı 3100 inme olgusunun hastane tabanlı verilerinin analiz edildiği çalışmada iskemik inme olgularının %41,5'inde, hemorajik inmeli olguların ise %78,7'sinde serum kolesterol yüksekliği saptanmış ve hiperkolesteroleminin hem iskemik hem de hemorajik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (33).

Düşük HDL seviyesi ile (<30-35 mg/dl) erkeklerde iskemik inme riskinde artış saptanmıştır. Her iki cinsiyette de LDL düzeyi düşük olduğunda daha az iskemik inmeye rastlanmıştır (51, 52, 53). Yüksek trigliserid (TG) seviyeleri de metabolik sendromun bir parçasını oluşturarak inme için risk yaratabilmektedir (54).

HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin (statinler) iskemik inmenin primer korunmasında etkisi onaylanmıştır. Statinlerin bu etkisinin, aterosklerotik plak

oluşumunu yavaşlatması ve plak formasyonunu stabilize edip rüptürünü önlemesine bağlı olduğu düşünülmektedir (pleiotropik etki) (52, 55).

Lipoprotein(a) ile koroner arter hastalığı ve inme içi risk faktörü olarak gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda Lp(a) düzeyi özellikle inrakranyal aterosklerozla ilişkili bulunmuştur. Lp(a) ile ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA₂) yüksekliğinin de bağımsız bir risk faktörü olduğuna ilişkin çalışmalar mevcuttur ancak düzeyinin niasin veya diğer ajanlarla düşürülmesinin yararı henüz gösterilememiştir (22).

5- Sigara:

Sigara içimi inme için kuvvetli bir risk faktörüdür. Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra bile riski yaklaşık 2 kat arttırdığı ortaya konulmuştur (56, 57). Otuziki çalışmanın meta-analizinde sigaranın iskemik inme için relatif riski 1,9, subaraknoid kanama için relatif riski 2,9 olarak bulunmuştur (58). Sigaranın inme sıklığını artırmadaki rolü net değildir. Sigara kullanımı trombosit kümelenmesinde artışa, damar kompliyansında ve kan oksijen kapasitesinde azalmaya, kardiyak aritmilere, HDL kolesterol seviyesinde düşüşe neden olmaktadır. Ayrıca ani kan basıncı yüksekliğine bağlı arter rüptürüne de neden olabileceği öne sürülmüştür.

Sigara ve oral kontraseptifler arasında sinerjistik etki bulunmaktadır ve birlikte kullanıldıklarında iskemik inme riski 7,2'ye, hemorajik inme riski 3,7'ye çıkmaktadır (59). Birçok çalışmada pasif sigara içiminin de inme için bir risk oluşturduğu, yine de aktif içicilere göre daha düşük risk taşıdığı saptanmıştır. Sigaranın kesilmesi ile inme riskinde hızlı bir azalma olmakla beraber sigara içmeyenlerin oranına ulaşamamaktadır (37).

6- Asemptomatik karotis stenozu:

Altmışbeş yaş üstü erkeklerde ve kadınlarda %50'nin üzerinde asemptomatik karotis stenozu görülme sıklığı sırası ile %7-10 ve %5-7'dir. Bu yaş grubunda %75-99 arasında stenoz görülme sıklığı erkeklerde %1,2, kadınlarda ise %1,1 oranında bulunmuştur. Asemptomatik karotis stenoz oranı %50-99 arasında olan olguların yıllık ipsilateral inme geçirme riski %1-3,4 arasında bulunmuştur (59). Yapılan bir çalışmada intraserebral kanamalı olguların histopatolojik incelemelerinde ekstrakranial arter duvar yapılarında aterosklerozun tüm aşamalarının yoğun bir

şekilde gözlemlendiği bildirilmiştir (60). Bu çalışma damar duvarlarında artan hyalinizasyonun hipertansiyonun yarattığı strese karşı direnci azalttığı sonucunu desteklemektedir. Asemptomatik karotis hastalığı olan kişilerde, semptomların ortaya çıkışı stenozun şiddeti ve ilerleyişiyle, kollateral dolaşımın yeterliliğiyle, aterosklerotik plağın özelliği ve stenoz alanında trombus oluşturma eğilimiyle ilişkilidir.

Asymptomatic Carotid Atherosclerosis (ACAS) çalışması'nda endarterektomi yapılan vakalarda, medikal tedavi görenlere göre 5 yıllık mutlak risk azalması %5,9'dur. Bu durumda %60-99 oranında darlığı olan ve beklenen yaşam süresi 5 yıldan fazla olan vakalara operasyon önerilmektedir (61). Medical Research Council Asymptomatic Surgery Trial (ACST) çalışması'na göre karotis endarterektomisi ile medikal tedavi karşılaştırıldığında yıllık inme riskinin %2,4'den %1,3'e indiği gösterilmiştir (62). Geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalar ile asemptomatik karotis arter darlığı bulunan hastaların endarterektomiden fayda gördüğü sonucuna varılmıştır. Bu fayda yaklaşık 2 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. İleri derece asemptomatik karotis stenozu bulunan hastalarda profilaktik endarterektomi, cerrahi girişimin morbidite ve mortalitesi <%3 olan merkezlerde, seçilmiş hastalara uygulanmalıdır. Müdahale edilecek hasta seçiminde komorbid durumla, yaşam beklentisi ve diğer kişisel faktörler de dikkate alınmalıdır. Anjiyoplasti-stent uygulaması, endarterektomi işleminde cerrahi girişim için yüksek risk taşıyan hastalarda bir alternatif olarak kabul edilebilir (59). SAPPHIRE çalışması sonucunda karotis stentleme işleminin endarterektomiye üstün veya aşağı olmadığı sonucuna varılmıştır (63).

7- Orak hücreli anemi:

Orak hücreli anemi otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Serebrovasküler hastalıklar orak hücreli anemide mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Orak hücreli anemisi olan olguların 20 yaşına kadar olan inme prevalansı %11'dir. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP) çalışması'nda sık kan transfüzyonları uygulanan grupta, inme riskinin %10'dan %1'e düştüğü gösterilmiştir. Orak hücreli anemisi olan hastalarda transkranial doppler USG kullanılarak serebral kan akımının hızında artış saptanması ile inme riskinin %10 oranında arttığı gösterilmiştir (59).

b) Kesinleşmemiş Faktörler

1- Alkol kullanımı:

Hafif ve orta düzeyde alkol tüketimi, HDL kolesterolünü artırarak, trombosit agregasyonunu ve fibrinojen miktarını azaltarak inmeden koruyucu rol oynayabilmektedir (64, 65). Copenhagen City Heart çalışması sonuçlarına göre günde 3-5 kadeh şarap tüketimi inme ile ilişkili mortalite riskini azaltmaktadır (66). Ancak yüksek miktarlarda alkol tüketimi hipertansiyon, hiperkoagülabilité ve kardiyak aritmilere yol açmakta, serebral kan akımını da azaltmaktadır (67). The Stroke Onset çalışması'nda alkol alımını takip eden ilk 1 saat içinde iskemik inme için relatif risk en yüksek oranda tespit edilmiştir (68).

2- Obezite:

Vücut kitle indeksi 30 kg/m²'nin üzerinde olanlar obez olarak sınıflandırılmaktadır. Obezite prevalansı gelişmiş ülkelerde %18'e kadar ulaşmaktadır. Yetişkin Amerikan halkının %65,7'si fazla kilolu, %30,4'ü obezdir (59). Erkeklerde bel çevresinin 102 cm, kadınlarda ise 88 cm'nin üzerinde olması abdominal obezite olarak kabul edilmektedir. Özellikle trunkal ve abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperinsülineminin bir arada bulunduğu metabolik sendrom tüm yaşlardaki kadın ve erkeklerde vasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür (22). Northern-Manhattan çalışması'nda, metabolik sendromlu hastalarda diğer sosyodemografik faktörler ve risk faktörleri dışlandığında obezitenin iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (69).

3- Beslenme alışkanlıkları:

Koroner kalp hastalığı ile diyet arasında güçlü bir ilişki bulunmuş olmasına rağmen iskemik inme ile diyet arasındaki ilişki hâlâ çelişkilidir (22). Akdeniz tipi beslenme vasküler hastalıklardan korunmada önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda vitamin destekli sebze ve meyve tüketimi ile koroner arter hastalığı arasında kuvvetli ters ilişki varken, iskemik inme ile vitamin destekli sebze ve meyve tüketimi arasındaki ters ilişkinin önemsiz olduğu bulunmuştur (70). Diyete C veya E vitaminlerinin eklenmesinin de inme riskini düşürmediği ortaya çıkmıştır. Bazı çalışmalar diyetdeki sodyum miktarının azaltılması ve potasyumun artırılmasının inme riskini azalttığı yönünde ipuçları verse de bu ilişkinin hipertansiyondan bağımsız olup olmadığı net değildir (22).

4- Fiziksel inaktivite:

Düzenli fiziksel aktivitenin inme riskini azalttığı yönünde veriler mevcuttur. Fiziksel aktivitenin koruyucu etkisi, kan basıncını düşürmesi, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolüne dayanmaktadır. Plazma fibrinojen ve platelet aktivitesinin azalmasına, plazma doku fibrinojen aktivatörlerinin ve HDL kolesterol seviyelerinde de artışa neden olmaktadır (71). Bütün bu mekanizmalar fiziksel aktivitenin inme riskini azaltmasını açıklar niteliktedir. Egzersizin orta şiddette, haftanın her günü, ≥ 30 dakika olacak şekilde yapılması önerilmektedir (72).

5- Hiperhomosisteinemi:

Plazma homosistein düzeyi standardize edilmemiş olmakla birlikte, genellikle 5-15 $\mu\text{mol/l}$ düzeyi normal olarak kabul edilmekte ve ≥ 16 $\mu\text{mol/l}$ ise hiperhomosisteinemi olarak tanımlanmaktadır (22). Yaşa bağlı olarak homosistein plazma seviyesi hafif artma eğilimi göstermektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranlar saptanmaktadır (73). Yaşlılıkta, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve diyabette homosistein seviyesi yükselmekte ve inme riski artmaktadır. Homosistein yüksekliğinin inme riskine etkisi, kardiyovasküler riske etkisinden daha güçlü bulunmuştur. Bir çalışmada B vitamin kompleksi verilen grupta homosistein düzeyleri daha düşük saptanmış ve inme riskinin de azaldığı görülmüştür. Bir diğer çalışmada ise folik asit replasmanının inme insidansını azalttığı bildirilmiştir (37). Çok sayıda inmeli hastanın 15 aylık takibi sonucunda total homosistein düzeyi ile inme rekürrensi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (74).

6- İlaç kullanımı ve bağımlılığı:

Sınırlı sayıdaki çalışmalar ilaç kötüye kullanımı ve bağımlılığının inme riskini yaklaşık 7 kat arttırdığını bildirmektedir. Amfetamin, kokain ve eroin gibi bağımlılık yapan maddelerin kullanımı hem hemorajik hem iskemik inmeye yol açabilmektedir (22). İnme, yasa dışı ilaç kullanımı ve sayısız semptomimetik ilaç kullanımı ile oluşabilmektedir. İlaç kullanımı ile ilgili inme mekanizmaları multifaktöriyel olup yabancı cisim embolizasyonu, vaskülit, vazospazm, arteriyel hipertansiyon veya hipotansiyon, endotelial hasar, artmış ateroskleroz, hiper veya hipokoagülabilité, kardiyak aritmiler, MI, AIDS, enfektif endokardit şeklinde sıralanabilir. İnme yasa dışı ilaç kullanımını takiben saatler içinde gelişebilir. Genç

atletlerde anabolik androjen steroid kötüye kullanımı veya rekombinant eritropoetin kullanımını sonucu olarak da inme gelişebilmektedir (34).

7- Hormon tedavisi:

Eski oral kontraseptiflerle yapılan çalışmalarda, östrojen içeriği 50 µg ve üzerinde olan birinci jenerasyon oral kontraseptiflerin inme sıklığını artırdığına yönelik bilgiler elde edilmiştir (75). Düşük doz östrojen içeren preparatların kullanımında inme riskinin artmadığı sonucuna varılmıştır (76). Düşük doz kullanımında bile, eğer Faktör V Leiden veya protrombin gen mutasyonu gibi kalıtsal trombofili eşlik ediyorsa serebral venöz tromboz riski olduğu saptanmıştır (77). Oral kontraseptif kullanan 35 yaş üstündeki, sigara kullanan, hipertansif, diyabetik, migreni olan, öncesinde tromboembolik olay geçirmiş olan bayanlar inme için yüksek riskli gruba girmektedirler (78). Düşük doz östrojen içeren transdermal preparatlar ise inme riskini arttırmamaktadır (79).

Hormon replasman tedavisi ile ilgili ilk çalışmalarda östrojen oranı yüksek olması nedeniyle ilk 6 ayda tekrarlayan inme ve ölüm riskinde artış saptanmıştır. Progesteronun risk değerlendirmesinde etkisi olmamıştır. Erken yaşlarda hormon tedavisine başlayan bayanlarda risk tespit edebilmek için henüz yeterli veri toplanamamıştır ancak az sayıda postmenapozal kadının takiplerinde inme açısından çok küçük bir risk artışının olduğu görülmüştür (80).

8- Hiperkoagülabilite:

Hemostaz değişiklikleri özellikle iskemik inme sıklığında artışa yol açar. Tespit edilebildiği ölçüde hiperkoagülabilite tüm inmelerin %1'inden, genç inmelerin %2-7'sinden sorumlu bulunmuştur. Kriptojenik inmelerin büyük bir kısmının hiperkoagülabilite ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Hiperkoagülabilite birincil ve ikincil olabilir. Tromboza eğilim yaratabilecek kalıtsal hastalıklar özellikle venöz dolaşımı etkiler. Birincil hiperkoagülabilite nedenleri antitrombin III, protein C, protein S eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu, aktive protein C rezistansı, protrombin G20210 mutasyonu, afibrinojenemi, hipofibrinojenemi, disfibrinojenemi, hipoplazminojenemi, anormal plazminojen, plazminojen aktivatör eksikliği, lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikor varlığı şeklinde sıralanabilir. İkincil hiperkoagülabilite nedenleri malignite, gebelik, lohusalık, oral kontraseptif kullanımı, ovaryan hiperstimülasyon sendromu, nefrotik sendrom, polistemia vera,

esansiyel trombositopeni, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, diyabetes mellitus, heparin ilişkili trombositopeni, homosistinüri, orak hücreli anemi, trombotik trombositopenik purpura ve kemoteropatik ilaç kullanımındır (34).

9- Fibrinojen:

Fibrinojen tromboz esnasında trombositleri çapraz bağlayarak aterosklerotik plakların önemli bir komponentini oluşturur (34). 1984 ve 1997'de yayınlanan iki çalışmada fibrinojen yüksekliği, inme risk faktörü olarak belirlenmiştir. 1999'da yapılan ARIC çalışması'nda ise fibrinojen yüksekliğinin yaş, hipertansiyon, hematokrit seviyesi, obezite ve diyabet ile ilişkili bulunması nedeniyle bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir (22). 5113 hastalık bir meta-analizde fibrinojen düzeyi ortalamanın üzerinde olan hastaların 5 yıllık takibinde iskemik inme riskinde hafif bir artış saptanmıştır (81).

10- İnflamasyon:

Serebral damarların endotelial yüzeyindeki hasar intraluminal tromboz ve inme için bir risk faktörü oluşturmaktadır (82). Akut inflamatuvar cevabın plak destabilizasyonu yaparak semptomların açığa çıkmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (22). Birçok çalışmada inflamatuvar belirleyiciler inmede risk faktörü olarak araştırılmaktadır. Akut faz reaktanı olan CRP'nin seviyesi ile inme riski arasında ilişki olduğu bulunmuştur (59). CRP düzeyi 1,08 mg/dl'nin üzerinde olanlarda inme için rölatif risk 2, CRP düzeyi 4,19 mg/dl'nin üzerinde olanlarda ise 3 olarak hesaplanmıştır (83). CARE çalışması'nda pravastatin kullanımının CRP'yi düşürerek inme riskini azalttığına ilişkin veriler elde edilmiştir (84). Aterosklerotik plaktaki inflamatuvar hücreler tarafından salınan matriks metalloproteinazlar (MMP9, MMP2, MMP3) fibröz kılıfta rüptüre neden olmaktadır. Semptomatik plaklarda asemptomatiklere kıyasla daha fazla buldukları kanıtlanmıştır. Semptomatik plaklarda interlökin 18 düzeyinin ve nonkardiyoembolik inmelerde CD 40 ligand düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (22).

11- Enfeksiyon:

Enfektif hastalıklar inme için bir risk faktörü oluşturabilmektedir. Özellikle iskemiden önceki 3 günlük sürede yaşanan enfeksiyonlar en yüksek riski teşkil etmektedir. Akut solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonları iskemik inme riskini bağımsız olarak arttırabilmektedir (85). Yapılan bazı histopatolojik çalışmalarda

aterosklerotik karotis plaklarının içinde zorunlu hücre içi patojen olan klamidya pnömonia bulunmuştur (86). Sitomegalovirus, helikobakter pilori, hemofilus influenza, mikobakterium pnömonia, Epstein-Barr virüs, Herpes simpleks virüs tip I ve II olmak üzere birçok patojen mikroorganizma aterosklerotik plağın oluşumunda, ilerlemesinde ve trombüs gelişiminde rol oynayabilir. Seropozitif patojen sayısı arttıkça vasküler olay riski de artmaktadır. Antibiyotik tedavinin iskemik inme riskini azalttığına dair kanıt bulunmaması nedeniyle bugün için inme riskini azaltmak amacıyla antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (59).

12- Migren:

Migren ile inme arasındaki ilişki özellikle genç kadınlarda ve auralı migreni olanlarda gösterilmiştir (87). “Physicians Health Study” çalışması’nda migreni olan olgularda migreni olmayanlara göre inme ve özellikle iskemik inme riskinde artış saptanmıştır (88). “Women’s Health Study” çalışması’nda, auralı migren öyküsü olan 55 yaş altındaki kadınlarda, iskemik inme için mutlak risk artışı yılda her 10000 kadında 3,8 ek vakaya karşılık gelecek şekilde saptanmıştır (89). Popülasyon tabanlı bir çalışmada migrenli hastalarda migreni olmayanlara oranla 7 kat daha fazla, özellikle beyin arka dolaşımında lokalize sessiz infarktların oluştuğu ve bunun atak sıklığı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (90).

13- Uykuda solunum bozuklukları:

Obstrüktif uyku apnesi olan olgularda inme daha sık görülmektedir. Horlamanın iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu çeşitli epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konmuştur. Horlama genellikle hipertansiyon kontrolünü güçleştirerek inme riskini arttırmaktadır (91). Obstrüktif uyku apnesi hafif düzeyde olanlarda inme riski artışı 2,4 kat iken ciddi düzeyde olanlarda 3,6 kat olarak hesaplanmıştır (92). Uykuda solunum bozukluğu olan olgularda hipertansiyonda ani artışlar görülmektedir. Yaşanan apneik süreçlerde nokturnal oksijen saturasyonu düşerek kardiyak aritmilere ve dolayısıyla inmeye yol açabilmektedir (93).

2.6. İskemik İnmede Klinik

Beyin damar hastalıklarına bağlı inmelerin yaklaşık %80’i iskemik tiptedir. Beyni besleyen damarların anatomik varyasyonları, Willis poligonunun fizyolojik özelliği ve kollateral sirkülasyonun varlığı tıkaçıcı tip beyin damar hastalıklarında

ortaya çıkan klinik tabloların çok çeşitli olmasına yol açmaktadır. Tıkanan beyin damarının beslediği beyin bölgesinin fonksiyonuna göre farklı bulgular oluşur. “Nörovasküler Sendromlar” olarak bu tabloların tipik klinik özellikleri ani başlangıç göstermeleridir. Embolik inmelerde bu özellik daha belirgindir. Trombotik olgularda da klinik tablo saniyeler ve dakikalar içinde yerleşmektedir. Klinik tablo yerleştikten sonra beyin ödemi başlayarak, 4-5 günde maksimuma ulaşır ve sonra yavaş yavaş azalır (2, 24). Geleneksel klinik sınıflandırmalar inme sendromlarını temel olarak anterior ve posterior sirkülasyon inmeleri olarak ayırmıştır (5).

Geçici İskemik Atak (GİA)

GİA, 24 saatten kısa süren, geçici, ani başlangıçlı, ilerleyici olmayan, beyin, retina veya kohlea fokal iskemisine bağlı oluşan nörolojik defisit olarak tanımlanır. Genellikle 5-20 dakika arasında sonlanır. Bulgular tamamen düzelmektedir. Klinik bulgulara eşlik eden bir BBT veya MR lezyonu olmamalıdır (92). İskemik inmelerin yaklaşık %75-80’i karotis dolaşımında, %20-25’i vertebrobaziler dolaşımında meydana gelmektedir. GİA, inme için prognostik bir belirteçtir. GİA geçiren %21 hastada ilk 1 ayda, %51 hastada ilk 1 yılda inme meydana gelmektedir. Bir çalışmada GİA geçiren hastaların 3 ay takibi sonucunda inme riski %10,5 olarak hesaplanmıştır. Bu oran inme sonrası rekürrens oranına eşit bulunmuştur. Bu inmelerin %50’si 48 saat içinde gelişmektedir (95).

Karotis sisteminde görülen GİA’larda klinik semptomlar; ipsilateral amorozis fugaks, dizartri, afazi, kontrilateral güçsüzlük, uyuşukluk, beceriksizlik, homonim hemianopsi veya bunların kombinasyonlarıdır. Vertebrobaziler sistemde ise binoküler vizüel kayıp, diplopi, vertigo, ataksi, dizartri, disfaji, işitme kaybı, drop atak, unilateral veya bilateral kuvvetsizlik, uyuşukluk, beceriksizlik görülmektedir. GİA ayırıcı tanısında fokal nöbet, migren atağı, vazovagal senkop, subdural hematoma, hipoglisemi, intraserebral hematoma, tümör, demyelinizan hastalık, anksiyete, konversiyon bozukluğu düşünülmelidir (96).

GİA patogenezinde kardiyak kaynaklı emboliler, ekstrakranial arterlerden kaynaklanan aterotromboembolizm, küçük penetran arterlerin oklüzyonu, hemodinamik yetersizlik, hiperkoagülabilité ve nonaterosklerotik vaskülopatiler gibi nedenler rol oynamaktadır.

Tedavi için öncelikle tespit edilen risk faktörleri ortadan kaldırılmalıdır. Bu amaçla hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus kontrol altına alınıp sigara bıraktırılmalıdır. Tekrarlama ve inme oluşumunu önlemek için hastaya uygun görülen sekonder koruma stratejileri uygulanmalıdır (92).

Karotis Sistem Bulguları (Anterior Sirkülasyon)

Karotis İnterna (İCA) Tıkanması: Hastaların %30-40'ında tıkanıklık olmasına rağmen hiçbir klinik bulgu ortaya çıkmaz. Bu durum Willis poligonu ve diğer kollaterallerin iyi çalıştığı durumlarda mümkündür. Ekstrakraniyal İCA tıkanıklığının en sık nedeni aterosklerozdur (97). İCA orijinindeki tıkanıklık iki mekanizma ile retinal ve serebral fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. İlki, tıkalı alandan kaynaklanan trombo-emboli orta veya ön serebral arterde tıkanıklığa yol açabilir. Olguların 2/3'ünün nedeni bu mekanizmadır. İkincisi, 1/3 olguda gözlenen, distalde oluşan perfüzyon yetersizliğidir. perfüzyon yetersizliğinden, ASA-OSA veya OSA-PSA sulama alanları arasında kalan sınır bölgeler (watershed alan) en çok etkilenmektedir. Sınır bölgelerin tıkanıklıklarında proksimal kol ve bacaklarda güç kaybı, dominant hemisferde ise transkortikal afazi görülmektedir. İCA tıkanmalarının karakteristik bulguları olan kontrlateral hemiparezi ve ipsilateral görme kaybına; hemihipoestezi, homonim hemianopsi, afazi, agnozi, amorozis fugaks, santral retinal arter tıkanması ve iskemik optik nöropati eşlik edebilir. Karotis oskültasyonu ile üfürüm duyulabilir (2).

Anterior Serebral Arter (ASA) Tıkanması:

Kortikal dalları ile medial orbital yüzey, frontal kutup, serebral hemisferin lateral yüzeyinde superior kenar boyunca uzanan şerit şeklinde bir bölge ve korpus kallosumun ön beşte dördü de dahil olmak üzere frontal lob medial yüzeyinin ön dörtte üçünü sulamaktadır. Willis poligonu civarından kaynaklanan derin dallar kapsula interna ön bacağına, kaudat nükleus başı alt bölümünü ve globus pallidus ön bölümünü sularmaktadır. Bu derin dalların en büyüğü ise Heubner arteridir (98).

ASA kökünün, anterior komunikan arterle birleşmeden önceki bölümünde (A1 parçası) tıkanması yeterli kollateral akım sayesinde tolere edilebilmektedir. ASA infarktı karakteristik klinik bulguları özellikle alt ekstremiteler belirgin kuvvet kaybı, abuli, akinetik mutizm (bilateral meziofrontal hasarlanmada), bozulmuş hafıza ve emosyonel labilite, transkortikal motor afazi (dominant hemisferik lezyonlarda),

lezyona doğru baş ve gözlerin deviasyonu, gegenhalten paratonisi, diskriminatif ve proprioseptif duyu kaybı, sfinkter inkontinansıdır. Ön korpus kallosum tutulumunda sol kol apraksisi ve ön diskonneksiyon sendromu görülebilmektedir. Perikallosal dal tutulumu; apraksi, agrafi, sol elin taktik anomisine neden olabilmektedir. Heubner arteri internal kapsül ön bacağına beslediği için duyu kaybı olmadan yüz ve kolda belirgin güçsüzlüğe yol açmaktadır (34).

Anterior koroidal arter sendromunda kapsüla interna ön bacağının tutulumu ile hemiparezi, talamusun posterolateral çekirdeği ve talamokortikal liflerin tutulumu ile hemihipoestezi, lateral geniklat cisim veya genikulokalkarin trakt tutulumu yaparak hemianopsi ortaya çıkmaktadır. Dil ve kognitif fonksiyonların görece korunması önemlidir (34).

Orta Serebral Arter (OSA) Tıkanması:

OSA kortikal dalları yoluyla 4. ve 6. motor alan, lateral bakış merkezi, Broca motor konuşma alanı, primer ve sekonder duysal korteks, anguler ve supramarginal girus, Wernicke dil alanını içerecek şekilde frontal lob, parietal lob, temporal lob ve insulayı beslemektedir. OSA derin penetran ve lentikülostriat dalları ile putamen, kaudat nükleus, dış globus pallidus, internal kapsül arka bacağı ve korona radiata'yı sulamaktadır (98).

OSA ana dalın oklüzyonu, baş ve gözlerin lezyon yönüne deviasyonuna, hemianestezi ve hemianopsiye yol açmaktadır. Dominant hemisferde global afazi, nondominant hemisferde ise ihmal ve dikkat azalması oluşabilir. Optik radyasyo tutulursa homonim hemianopsi görülmektedir. Üst divüzyon oklüzyonunda klinik, ana dal tıkanmasına benzemektedir. Güç kaybı yüz ve kolda bacağına oranla daha belirgindir.

OSA kökten tıkanmış zaman klinik olarak kontrateral hemipleji, infarkt tarafında konjuge göz deviasyonu, hemihipoestezi ve homonim hemianopsi görülmektedir. Dominant hemisfer tutulur ise global afazi, nondominant hemisfer tutulmuşsa ihmal ortaya çıkmaktadır. OSA üst dal infarktları sıklıkla yüz ve kolu baktan daha fazla etkiler, Broca tipi afazi görülebilir. OSA alt dal sendromlarında dominant hemisfer tutulmuş ise Wernicke tipi afazi, nondominant hemisfer tutulmuş ise kişilik değişiklikleri ortaya çıkmaktadır. Homonim hemianopsi de görülebilir.

Lentikülostriat dal oklüzyonu internal kapsül tutulumu yaparak laküner infarkta neden olabilir. Bu vakalarda ise saf motor hemiparezi sendromu görülmektedir.

Sol taraflı anguler girus tutulumunda aleksi ile agrafi görülebilir. Gertsman Sendromu dominant hemisferin parietal lezyonlarında oluşur ve parmak agnozisi, akalküli, sağ-sol karıştırma, agrafi kliniğiyle seyredir. Anosognozi ve hemiparezinin inkarı sıklıkla sağ hemisferik inmelerle ilişkilidir. Nondominant hemisferin infarktları yarı dikkatsizlik, taktil söndürme, vizüel söndürme, anosognozi, apraksi, bozulmuş prosodi, akut konfüzyonel ajite deliryuma neden olabilmektedir (34).

Vertebrobaziller Sistem (Posterior Sirkülasyon)

Serebellum, posterior inferior serebellar arter (PICA), anterior inferior serebellar arter (AICA) ve superior serebellar arter (SCA) tarafından beslenir ve tutulan bölgeye göre klinik ortaya çıkar. Vermis ve vestibüloserebellum infarktında şiddetli vertigo bulguları, ataksi ve nistagmus görülür. Lateral serebellar hemisfer tutulduğunda vertigo, gövde ataksisi, dismetri, bulantı, kusma, konjuge ve diskonjuge bakış kısıtlılığı, myozis ve dizartri görülebilir. İnfarkt geniş ise bilinç bozukluğu, hidrosefali ve herniasyon gelişebilmektedir (99).

Beyin sapının farklı bölümlerinin tutulumu ile Wallenberg, medial medüller, lateral pontin, medial pontin, locked-in, Foville, Millard-Gubler, Weber, Benedikt ve Claude Sendromları ve bu sendromların farklı klinik tabloları ortaya çıkmaktadır (2).

Baziller arterin tepe bölgesinin tıkanmasıyla orta beyin, talamus, temporal, oksipital loblarda infarkt ortaya çıkar. Kliniğinde somnolans, ajite deliryum, hafıza kaybı, unilateral veya bilateral bakış paralizisi, konverjans-retraksiyon nistagmusu, bozulmuş konverjans, pupil değişiklikleri, motor ve duyuş bulgular görülür (100).

Oksipital bölgenin unilateral kortikal infarktlarında kontrlateral homonim hemianopsi, superior homonim kuadransopisi, anomi ve saf aleksi bulguları görülür. Bilateral hemisferik infarktlarda ise kortikal körlük, altudinal homonim hemianopsi, Balint veya Anton Sendromu görülür.

Posterior serebral arterin talamusu besleyen penetran dallarının tıkanmasıyla çeşitli klinik tablolar ortaya çıkar. Sol pulvinar çekirdek tutulmuş ise afazi, akinetik mutizm, global amnezi ve Dejerine-Roussy Sendromu görülebilir. Vazomotor değişiklikler, talamik ağrı, geçici kontrlateral hemiparezi, koreoatetoid ve balistik hareketler şeklinde klinik bulgular görülebilir (2).

2.7. İskemik İnmede Prognoz

İnmede klinik prognoz sıklıkla survi (ölüm), kötüleşme (sempptom ve bulgular), özürlülük (fonksiyonel aktivitelerin kısıtlanması), handicap (rol fonksiyonlarında kısıtlanma) ve yaşam kalitesi (fiziksel, psikolojik ve sosyal açıdan iyilik) ifadeleriyle belirtilmektedir (101, 102).

İnme hastalarında prognozu etkileyen yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, rehabilitasyona başlama zamanı, miyokard infarktüsü veya diyabetes mellitus gibi komorbid durumlar, inme tipi, inme lokalizasyonu, plejinin ağırlığı, oturma dengesi, görsel-uzamsal defekt varlığı, mental değişiklikler, inkontinans, düşük fonksiyonel aktivite skorları, iletişim bozukluğu, depresyon, başlangıçta koma varlığı, aile etkilenmesi ve desteği gibi pek çok faktör bildirilmiştir (103).

Literatürde kısa dönem prognozda genellikle inme sonrasındaki 3 aylık dönem, uzun dönem prognozda ise 1 yıl ve sonraki dönem değerlendirilir. İskemik inme için kısa dönem prognozunu GİA öyküsü, lipid düşürücü ilaç kullanımı, fiziksel aktivite iyi etkilerken; geçirilmiş inme, ileri yaş, kognitif kayıp varlığı, antikoagülan kullanımı veya antipsikotik tedavi kullanılması kötü yönde etkilemektedir (104). Etiyolojik alt tiplere göre tekrarlayan inme için erken riski belirlemeye yönelik kapsamlı bir çalışmada büyük damar hastalığı olanların erken inme rekürrensi için en riskli grup olduğu bildirilmiştir. Bu bilgiler acil karotis görüntülemesi yapılması ve erken dönemde uygun müdahale yönteminin seçilmesinin önemini desteklemektedir (105).

İnme sonrasında ilk birkaç saat veya gün içindeki erken nörolojik kötüleşme sık gözlenen bir durumdur. Hastaneye kabulden sonraki ilk 24 saat içinde hastaların yaklaşık yarısında ortaya çıkmaktadır. Bu durum infarkt veya hemorajinin genişlemesi, akut lokal rekürrens, yeni ancak uzak beyin hasarı, sistemik olaylar, beyin ödemi, hidrosefali ve diğer nedenlere bağlı olabilir. Hastane tabanlı bir çalışmada erken nörolojik kötüleşmesi olan hastaların; hastaneye daha erken ulaşan, AF öyküsü olan, sigara içmeyen, inmesi ağır olan (sıklıkla total anterior sirkülasyon inmeleri), kötü NIHSS puanı veya GKS olan, intraserebral hematomu olan, serum üre değerleri ve lökosit sayıları daha yüksek saptanan bireyler olduğu bildirilmiştir (106). İnfarkt volümünün ≥ 50 cm³ ölçüldüğü ve infarkt alanı içinde hemorajik dönüşümün oluştuğu hastalarda taburculukta ve 6. ayda prognozlarının daha kötü

seyrettiği bildirilmiştir (107). Hastalara özellikle trombolitik tedavi olmak üzere herhangi bir akut inme tedavisi prosedürü uygulanması akut inme ağırlığını düşürerek survi için prognozu iyileştirebilmektedir (108).

İki uzun süreli izlem çalışmasında, inmeden sonraki ilk 6 ayda iyileşme hızının %35-80 olduğu bildirilmiştir (109, 110). Tüm inme tipleri için ilk iki dekatta GİA, AF, stres, sigara öyküsü, göğüs ağrısı öyküsü, prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Hasta ilk başvurduğunda saptanan yüksek vücut kitle indeksi ve antihipertansif tedavi kullanımı ise özellikle ikinci ve üçüncü dekad için anlamlı risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Oxfordshire Community Stroke Projesi'nde ilk kez inme atağı geçiren 675 hastanın 1. yıl sonunda %35'inin mRS verilerine göre başkalarına bağımlı olduğu gösterilmiştir (24). Minnesota İnme Çalışması'nda inme sonrası hastaneye yatan hastaların 6. ayda %20-30'unun öldüğü, %20-30'unun orta-ağır özürlü olarak yaşadığı, %20-25'inin kısmi özürlü olarak yaşadığı ve diğerlerinde anlamlı özürsüzlük saptanmadığı bildirilmiştir (111). Bamford ve ark.'ın toplum tabanlı çalışmasında inme sonrası birinci yılda hastaların %31'inin kaybedildiği bildirilmiştir. Ağır iskemik inmesi olan hastalarda (TACI) 6. ayda genel prognozun hastaların %97,6'sında ölüm veya ciddi bağımlılık şeklinde olduğu bildirilmiştir. Laküner infarktı olan hastalarda diğer inme tiplerine kıyasla izlenen uzun süreli sağkalım daha olumludur (112).

İnme sonrası yıllık ölüm riski yaklaşık %4,8 olup bu oran genel popülasyonun yaklaşık iki katıdır. Yapılan bir çalışmada ilk kez inme geçiren hastalar 10 yıl boyunca gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre inme sonrası ilk 30 gün içinde ölüm riski yaklaşık %22 civarındayken, bu süre içinde tekrar inme geçiren hastalarda %41'e çıkmaktadır. İlk yıl içinde ölüm oranı sonraki yıllara kıyasla daha yüksektir. İnmeye bağlı ölüm riski zaman geçtikçe azalmaktadır (113). Ancak inme sonrası 20 yıla kadar olan mortalite sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur (114). İskemik inmenin erken döneminde ölüm riski en yüksektir. İlk 30 gün içinde fatalite oranları %8-20 arasındadır. İnmenin ortaya çıkışında belirlenebilecek ve klinisyen tarafından erken mortalite tahmininde kullanılan özellikler bilinç durumunda bozulma, başlangıçtaki klinik sendromun şiddeti, hiperglisemi ve yaştır (7).

2.8. Esneme Tanımı, Fizyolojisi

Esneme, sık gözlenen ve filogenetik olarak eski bir davranışsal olaydır. Kolayca gözlenebilir ve sayılabilir. Stereotipik ve sıklıkla tekrarlayıcıdır. Üç ayrı faza bölünür. 4-6 sn kadar süren uzun inspiratuar fazın ardından 2-4 sn süren kısa bir zirve fazı, son olarak hızlı ekspirasyon ile tamamlanmaktadır. Esneme sırasında farinks istirahat halindeki çapının yaklaşık 4 katına, larinks ise vokal kordların maksimal abduksiyon haline dek genişler. Ağız açılıp kapanmasına aynı zamanda yüz, boyun, respiratuar yoldaki interkostal kaslar ve diafram, hatta diğer kas gruplarına da yayılabilen gerilme hareketi eşlik edebilir. İstemsiz ortaya çıkan kompleks ve sinerjik hareketlerdir (115). İnsanlarda en erken esneme 12 haftalık embriyoda gözlenmekle beraber gebeliğin ikinci yarısında ilk yarıya oranla daha sık saptanmıştır (116). Sağlıklı bireyler günde yaklaşık 20 kez esnerler. Esneme sıklığı yaş, sirkadian ritm, ve bireysel bazı özelliklere göre değişebilir. Fizyolojik esneme günde 0-28 arasında değişen sayılarda gözlenebilmektedir (4). Sıklığında cinsiyete göre fark bulunmamıştır (117). Esneme başladığında durdurulamaz ancak istemli olarak modüle edilebilir. Neokorteks, beyin sapı retiküler formasyon ve hipokampus bölgeleri esnemenin ortaya çıkışı ve kontrolünde görevli anatomik yapılar arasında sayılmaktadır. Efektör merkezler; inspiratuar bulbar merkez, 5, 7, 10 ve 12. kranial sinirler, frenik sinir ve aksesuar respiratuar kasları içermektedir (118). Esneme merkezi olarak tek bir serebral yapı tanımlanmamıştır.

Birçok nörotransmitter, nöropeptit ve hormon esneme ile bağlantılı bulunmuştur. Dopamin, asetilkolin, glutamat, serotonin, nitrik oksit (NO), adrenokortikotropik hormon (ACTH), oksitosin esnemeyi tetiklerken, GABA ve opioidlerin inhibitör etkisi vardır. Dopamin, glutamat, oksitosin gibi mediatörler; hipotalamusun periventriküler nükleusundan (PVN), hipokampus, pons ve medulla oblongata'ya uzanan oksitoninerjik yollar vasıtasıyla esnemeyi tetikleyebilmektedir (119, 120, 121).

Esneme açlıkta veya yemek yedikten sonra ortaya çıkabilmektedir. Açlıkta ortaya çıkan hipoglisemi ve yemek sonrası uyuşukluk ve uyku hali bu durumda muhtemel nedenlerdir. Stresli durumlarda, sıkılınca, yol tutması veya rakım değişimlerinde de esneme görülebilmektedir. Esnemeyi ortaya çıkaran mekanizmalar hakkında birçok hipotez mevcuttur.

1. Solunumsal ve dolaşımsal hipotez: Bu hipoteze göre kan veya beyin oksijenlenmesi yetersizse, karbondioksit konsantrasyonu (CO_2) artıp oksijen (O_2) seviyesi düşer. Bu değişikliklerin esnemeyi tetiklediği düşünülmektedir. Esnemenin vazodilatasyon, artmış kalp atım hızı ve serebral kan akımına yol açarak kan dolaşımına önemli etkisi olduğu bilinmektedir (122, 123). Provine ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yüksek seviyede CO_2 maruziyetinin veya egzersiz yapmanın esneme sıklığını arttırmadığı gibi yüksek O_2 seviyesinin de tersi etkisi olmadığı gösterilmiştir (124). Hipoksiye kalp veya akciğer hastalığı olanlarda sık rastlanmasına rağmen, aynı hastalarda esneme sıklığında artış gözlenmemiştir (125). Ancak hipotalamusun PVN bölgesinin lokal hipoksisi ile esneme yanıtı elde edilmiştir (126). Hatta aynı bölgenin başka kimyasal ajanlarla veya elektriksel uyarımı ile de esneme yanıtı alınabilmektedir. Esnemenin kan ve beyin oksijenlenmesine katkısı henüz bilinmemektedir. Güncel veriler ile solunumsal ve dolaşımsal hipotez günümüzde desteklenmemektedir (120, 127).

2. “Arousal” hipotezi: Esnemenin uykululukla tetiklendiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Uykuya geçiş ve uyanma sırasında sıklığı pik yapmaktadır (123, 128). Esnemenin sirkadiyen dağılımının bireysel uyku-uyanıklık ritmini yansıttığı gösterilmiştir (129, 130). Fakat uyku ve uyuşukluk hallerinde ortaya çıkan esnemenin, uyanıklılığı arttırıcı etkisinin olmadığı çeşitli nörofizyolojik testler kullanılarak yapılan çalışmalarda açığa çıkarılmıştır (123, 131).

3. Termoregülasyon hipotezi: Hipotalamusun esneme ile bağlantısının gösterilmiş olması nedeniyle termoregülasyon hipotezi ortaya atılmıştır. Beyinde termoregülasyonu kontrol eden merkezler aynı zamanda esnemeyle de ilişkili bulunmuştur (119). Ratlarda yapılan bir çalışmada esnemenin prelimbik korteks ve hipotalamusun preoptik alanında ısı düşmesine yol açtığı gösterilmiştir (132). Esnemenin sık ortaya çıktığı uyku uyanıklık döngüsü sırasında beyin ve vücut sıcaklığında da değişim saptanmıştır. Burundan nefes alma, alın bölgesini soğutma veya ortam ısını düşürme ile bireylerde esneme engellenebilmektedir (133).

4. Sosyal/iletişim hipotezi:

Bu hipotez esnemenin bulaşıcı vasıfta olmasına dayanmaktadır. Bulaşıcı vasfı sağlamada ayna nöron sisteminin görev yaptığı düşünülmektedir (134, 135). Halsizlik, sıkılma, uyku hali, stres durumlarında ortaya çıkması da iletişim açısından

destekleyici olarak görülmektedir (136). Esnemenin uyanıklığın azaldığı durumlarda ortaya çıkması, serebral kan akışında hızlanma, termoregülasyon gibi homeostatik fonksiyonlarla bağlantısı olması nedeniyle grup içinde yayılımının sosyal açıdan fayda sağlayabileceği sonucuna varılmıştır (137, 138). Esnemenin bulaşıcı etkisinin sağlıklı bireylerde empatik yeteneklerle bağlantılı olduğu gözlenmiştir. Erişkin bireylerde esneme, başka birinin esnediğini görme, duyma veya esneme hakkında düşünme veya okuma ile bile tetiklenip, böylece toplum içinde yayılabilmektedir (134). Sosyal bağlantıların sorunlu olduğu otizm (139), şizofreni gibi hastalıklarda bu etkinin azaldığı gözlenmiştir (140). Esneme tek bir amaca hizmet etmektense birçok tür için multifonksiyoneldir.

2.8.1. Patolojik Esneme

Yorgunluk veya sıkıntı dışında belli bir nedenle tetiklenen kompulsif, sık, tekrarlayıcı esneme patolojik esneme olarak tanımlanmaktadır. İyatrojenik nedenli olabileceği gibi çeşitli nörolojik, psikiyatrik, gastrointestinal veya metabolik hastalıkla da bağlantılı olabilir.

Yol tutmasında kusma öncesinde yaşanan semptomlara aşırı esneme de eşlik edebilmektedir (141). İnsülin kullanan diyabetik hastalarda hipoglisemi ile aşırı esneme görülebilmektedir. Gastrointestinal sistemle ilişkili olarak, dispepsi, yavaşlamış sindirim ve irritabl kolon hastalığında sıklıkla aşırı esneme gözlenmektedir (125). Bu durumun otonomik parasempatik sistemin tetiklenmesiyle, hipokretin, ghrelin veya leptin düzeyleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (142). İyatrojenik nedenler arasında en sık rastlanana serotonerjik antidepresan ajanların (SSRI, SNRI) kullanımındadır (125, 143, 144). Klomipramin kullanımı ile de yan etki olarak benzer durum ortaya çıkabilmektedir (145, 146). Hızlı etkili bir dopaminerjik stimülan olan apomorfın hidroklorid enjeksiyonu ile esnemenin tetiklendiği gözlenmiştir. Bu durum bir yan etki olarak görülmemekle birlikte hipotalamus paraventriküler çekirdeğindeki dopaminerjik nöronlar vasıtasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (147, 148). Dopaminerjik antagonist olan pimozid kullanımında ise patolojik esnemenin düzeldiği görülmüştür (149). Bir çekilme semptomu olarak, aşırı kafein tüketenlerde ve opiat kullananlarda kullanımın kesilmesi ile ortaya çıkan patolojik esneme ataklarının birkaç gün boyunca sürdüğü gözlenmiştir (125).

2.8.2. Nörolojik Hastalıklarda Patolojik Esneme

Patolojik esnemenin görüldüğü nörolojik hastalıklar migren, Huntington Hastalığı, progresif supranükleer palsi, epilepsi, narkolepsi, serebral tümör, ensefalit, frontal lobun fokal lezyonu, mezo-diensefalik veya bulbar hasar, multipl skleroz, inme, myastenia gravis ve intrakraniyal hipertansiyon olarak sıralanabilir (125).

İntrakranial hipertansiyon inme, tümör, kafa travması gibi birçok nedenle ortaya çıkabileceği gibi; baş ağrısı, bilinç değişikliği konvülsiyonlar ve esneme atakları ile birliktelik gösterebilmektedir (125).

Migren atakları öncesinde, sırasında ve sonrasında spontan esneme ortaya çıkması sık görülen bir durumdur. Yapılan bir çalışmada migrenli hastalarda sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında apomorfın enjeksiyonu ile indüklenen esnemenin, migrenli hastalarda belirgin olarak daha çok sayıda ortaya çıktığı görülmüştür. Bu durumun migrenli hastalardaki santral dopaminerjik hassasiyet nedeniyle oluştuğu düşünülmüştür (148, 150, 151). Hatta aşırı esneme görülmesi migren atağı yaşanacağı yönünde uyarıcı bir semptom olarak da değerlendirilebilmektedir (152, 153).

Uyku bozukluğu veya somnolans eşlik etmediği durumlarda bile progresif supranükleer palsi ve Huntington Hastalığı'nda esneme sıklığında normal popülasyona göre artış saptanırken Parkinson Hastalığı'nda esneme sıklığında anormal derecede azalma olduğu gözlenmiştir (154, 155).

Epileptik nöbetlerle ilişkili olarak da patolojik esneme görülebildiği gösterilmiştir. Hem fokal hem de jeneralize nöbetlerde görülebildiği bildirilmiştir. Bu hastaların etiyojilerinde bazal ganglion ve temporal lob tümörü, hipokampal skleroz, gangliogliom, kavernöz anjiyom, disembriyoplastik nöroepitelyal tümör veya beyin atrofisi saptanmıştır. Hastaların bir kısmında etiyojik neden bulunamamıştır. Esneme preiktal, iktal veya postiktal dönemde ortaya çıkabilmekle beraber otomatizmal hareketler de eşlik edebilmektedir. Esnemenin bildirildiği epileptik nöbet tipleri temporal lob epilepsisi, idiyopatik jeneralize epilepsi, infantil spazm, absans nöbetleridir. Nöbet sırasında esnemeyi açıklayabilmek için; bilinç düzeyinde azalmaya sekonder beyin sapının aktivasyonu, epileptik deşarj ile beyin sapının direkt aktivasyonu ve nöbet bağlantılı salındıkları bilinen prolaktin, oksitosin gibi endojen nörohumoral maddelerin salınımı hipotezleri ortaya atılmıştır (125,

156). Hatta postiktal esnemenin epilepsi için lateralizan değeri olabileceği düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada periiktal patolojik esnemenin sadece sağ taraflı nondominant temporal lob epilepsili hastalarda görüldüğü bildirilmiştir. Bu hipotezi doğrulayabilmek için ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir (158).

Tümör, transtentoryal herniasyon, frontal lob, mezo-diensefalik ve bulbar bölgede oluşan fokal beyin lezyonlarında da patolojik esneme gözlenebilir (158). Bulbar tutulumlu ALS'de patolojik esneme sık rastlanmaktadır (159). Beyin sapı atağı geçiren multipl skleroz hastalarında da aynı tablo görülebilmektedir (160). Wong ve ark. tarafından yapılan vaka sunumunda hipofize bası etkisi yaratan sfenoid sinüs mukokoselli bir hastanın 15 saniyede bir esnediği belirtilmiştir. Bu hastada kitlenin basısına bağlı hipotalamo-hipofizer aksın bozulduğu, böylece oksitosin veya diğer nöromediyatörlerin uygunsuz salınarak patolojik esnemeye yol açtığı öne sürülmüştür (161,162).

Ensefalitlerin seyrinde de patolojik esneme gösterilmiştir. Hastalık seyrinde ortaya çıkan ateş kendi başına esneme oluşturabileceği gibi, bilinç düzeyinde değişiklik ortaya çıkması ile de esneme tetiklenebilmektedir. Tifo, kızamık veya uyku hastalığının seyrinde yüksek ateşle birlikte ortaya çıkan esneme atakları saptanmıştır. Listerya, tüberküloz, herpes virüs ensefaliti ve daha jeneralize disotonomik sendromun eşlik ettiği Von Economo epidemik ensefalitinde de aşırı esneme görüldüğü bildirilmiştir (118).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada iskemik inmeli (orta serebral arter infarktı olan) hastalarda gözlenebilen patolojik esnemenin; hastanın demografik, klinik bulgularıyla, lezyon lokalizasyonu ile bağlantısının ortaya çıkarılması ve hastaların takibi ile patolojik esnemenin prognostik rolünün olup olmadığının tespiti amaçlanmıştır.

Çalışmaya prospektif olarak, 17 Nisan 2012- 13 Şubat 2013 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne semptom sonrası ilk 24 saat içinde başvuran, klinik ve nörogörüntüleme yöntemleri ile anterior sirkülasyon iskemik inmesi tanısı konulan 18 yaş üzerindeki hastalar dahil edildi. 80'i kadın, 81'i erkek olmak üzere toplam 161 hasta çalışmaya alındı. Hastalar, acil servise giriş yapmalarından itibaren 6 saat boyunca esneme açısından takip edildi. Patolojik esneme 15 dakika içinde ≥ 3 kez olarak kabul edildi (163). Geçici iskemik atak (GİA), vasküler nedene bağlı gelişen ve ilk 15 dakika içinde düzelen fokal nörolojik defisit olarak tanımlandı. GİA geçiren, hemorajik inme veya beyin sapı infarktı tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Patolojik esnemesi olduğu gözlenen hastalardan anestezik madde uygulanan, gözlem sırasında nöbet geçiren, hipoglisemi tespit edilenler çalışmadan dışlandı.

Çalışma için Eskişehir Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03/08/2012 tarihli 159 sayılı yazı ile onay alındı.

Hastalardan ve/veya yakınlarından detaylı anamnez alındı. İskemik inme açısından risk faktörleri sorgulandı. Yaşları, cinsiyetleri, inmenin başlangıç şekli ve zamanı, acil servise başvurma zamanı, özgeçmişlerinde sigara kullanımı, geçirilmiş inme, geçirilmiş GİA, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, ilaç kullanımı (statin, kalsiyum kanal blokeri, beta bloker, anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokeri, antiplatelet, antikoagülan) olup olmadığı, soy geçişleri sorgulandı. Hastaların boy, kilo ve bel çevreleri ölçüldü, vücut kitle indeksleri hesaplandı. Saat 00:00-06:00 arasında inme geçirenlerin uykulu halde oldukları düşünüldü ve uykululuk pozitif olarak kaydedildi. Tüm hastalardan kan alınarak glukoz, hemoglobin, lökosit, trombosit, total kolesterol, TG, HDL, LDL düzeyleri çalışıldı.

Hastalar NCEP ATP- III kılavuzunda belirtilen MetS tanı kriterlerine göre değerlendirildi.

NCEP ATP- III tanı kriterleri :

- 1- BÇÖ: E >102 cm, K>88 cm
- 2- TG: \geq 150 mg/dl
- 3- HDL: E <40 mg/dl, K <50 mg/dl
- 4- Kan Basıncı: \geq 130/85 mmHg
- 5- AKŞ: \geq 110 mg/dl

Yukarıda belirtilen 5 kriterden 3 ve daha fazlasını sağlayan hastalar MetS olarak kabul edildi. (NCEP ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III) (164).

Tüm hastalara nörolojik muayene yapıldı. Ayrıca bütün hastalar serebral BT ve/veya MR ile görüntüledi. Lezyonun hemisferik tarafı saptandı ve eski lezyon olup olmadığı değerlendirildi. Akut dönemde yapılan görüntülemenin ardından lezyon lokalizasyonu (frontal, temporal, parietel, insula, operkulum, kortikal, subkortikal) yapabilmek amacıyla uygun hastalarda difüzyon kesitler dahil edilerek serebral MR tekrarlandı. Uygun olmayan hastalara BBT çekildi. 91 hastanın (%56,5) MR, 70 hastanın (%43,5) BBT'si çekildi. Hastaların bu nörogörüntüleme yöntemleriyle infarkt lezyon lokalizasyonları saptandı ve esneme varlığı açısından ilişkisi istatistiksel analize katıldı.

İnme etiyojisini saptayabilmek için karotis vertebral doppler USG, EKO, EKG, gereği halinde serebral damarların non-invaziv anjiyografisi (MR anjiyografisi) ve/veya TEE yapıldı.

TOAST sınıflaması ölçütlerine göre tüm hastaların iskemik inme subtipleri belirlendi. Buna göre hastalar aşağıdaki gibi 5 gruba ayrıldı:

1. Büyük damar hastalığı
2. Kardiyembolizm
3. Küçük damar hastalığı
4. Diğer nedenler
5. Kriptojenik

İnme şiddetini saptamada National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) kullanıldı. Hastalara başvuruda hesaplanan NIHSS skoru >10 ise şiddetli inme olarak

değerlendirildi. Semptomların progresyonu açısından 24 saat sonra NIHSS tekrar hesaplandı. Hastalara başvuru anında ve 3 ay sonrasında modifiye Rankin skoru (mRS) uygulanarak özürlülük oranlarına bakıldı. Bu skalaya göre 0-2 puan alan hastalar iyi prognoz, 0-1 puan alanlar çok iyi prognoz ve 3-6 puan alan hastalar ise kötü prognoz grubuna ayrıldı. Prognozu etkilemesi nedeniyle inme ile acil servise başvurduklarında intravenöz trombolitik tedavi (IV tPA) uygulanıp uygulanmadığı kaydedildi. Tüm hastalar inme sonrasındaki 3 aylık sürede gelişen rekürren inme ve/veya mortalite açısından kaydedildi.

İstatistiksel analiz: Orta serebral arter inmesi olan ve patolojik esneme gözlenen hastaların klinik ve demografik verileri karşılaştırıldı. Tüm veri analizleri SPSS 15.0 ve minitab 15 paket programları ile yapıldı. Sürekli normal dağılan nicel veriler n, ortalama ve standart sapma olarak, normal dağılmayan nicel veriler ise ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdelerik değerler olarak ifade edildi. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veriler esneme gruplarına göre karşılaştırılmasında T testi ile, normal dağılım göstermeyen nicel veriler ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik yapıdaki veri setleri n ve yüzdelerik dağılım olarak ifade edildi. Bu verilerin analizlerinde ise ki-kare ve iki oran testleri kullanıldı. $P < 0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 17 Nisan 2012 ve 13 Şubat 2013 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne semptom sonrası ilk 24 saat içinde başvuran, klinik ve nörogörüntüleme yöntemleri ile orta serebral arter iskemik inmesi tanısı konan 18 yaş üzerindeki hastalar dahil edildi. 80'i (%49,7) kadın, 81'i (%50,3) erkek olmak üzere toplam 161 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastaların yaş ortalaması $67,3 \pm 10,9$ (min.:18, max.:85) olarak bulundu. Patolojik esneme 161 hastanın 69'unda (%42,9) gözlemlendi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta sayıları ve yüzdeleri

Hasta	n	%
Erkek	81	50,3
Kadın	80	49,7
Toplam	161	100

Demografik özellikler açısından patolojik esnemesi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık mevcut değildi. Cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu. İnme risk faktörleri olan metabolik sendrom varlığı, vücut kitle indeksinin yüksekliği, sigara kullanımı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon ve koroner arter hastalığının varlığı her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi. İnme öyküsü olanlarda anlamlı fark bulunmazken yalnızca GİA öyküsü olan hastalarda patolojik esneme görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 4.2).

İlaç kullanım öyküsü olan hastalar kullandıkları ilaçlara göre ayrıca değerlendirildi. Statin, ACE-İ, antiplatelet, antikoagülan kullanımı ile patolojik esnemenin ortaya çıkışı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. İnme sonrası semptomların ortaya çıkışı ile acil servise başvurma arasında süre patolojik esneme saptanmayan hastalarda ortalama 145 dakika iken patolojik esneme görülen hastaların ortalama 135 dakika içerisinde acil servise başvurdukları görüldü. Süre açısından patolojik esneme ile istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı bulunmadı ($p > 0,05$). Kan değerlerinde glukoz ve beyaz küre açısından patolojik esnemesi olan ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.2).

Gece 00:00 ile sabah 06:00 arasında inme geçirerek acil servise başvuran hastalar uyuklu olarak değerlendirildi. Günün diğer saatlerinde başvuran hastalar ile uyuklu hastalar arasında patolojik esneme görülmesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Patolojik esnemesi olan ve olmayan hastaların iskemik inme için risk faktörleri ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Patolojik esneme var (n=69)	Patolojik esneme yok (n=92)	P değeri
Yaş	68 (62; 77,5)	70 (61,25; 75)	>0,05
Cinsiyet (erkek)	34 (%49,3)	47 (%51,1)	>0,05
Kilo	75,1 (\pm 13,2)	74,8 (\pm 15)	>0,05
Bel çevresi	102,7 (\pm 14,3)	99,4 (\pm 16,3)	>0,05
VKİ	26,6 (24,3; 31,85)	27,3 (24,37; 31,17)	>0,05
Geliş glukoz (mg/dL)	126,8 (103,7; 168,5)	123,5 (106,6; 159,9)	>0,05
Geliş beyaz küre (1/mm ³)	8270 (6960; 10120)	8300 (6445; 10330)	>0,05
Uykululuk	9 (%13)	9 (%9,8)	>0,05
Semptom-acile geliş süre (dk)	135 (68,5; 232)	145 (88,5; 286)	>0,05
Risk Faktörleri			
Sigara aktif içici	30 (%43,5)	39 (%42,4)	>0,05
Sigara öyküsü	19 (%27,5)	23 (%25)	>0,05
MetS	38 (%55,1)	37 (%40,2)	>0,05
Diyabetes mellitus	26 (%37,7)	30 (%32,6)	>0,05
Hipertansiyon	51 (%73,9)	61 (%66,3)	>0,05
Hiperlipidemi	10 (%14,5)	21 (%22,8)	>0,05
Koroner arter hastalığı	26 (%37,7)	26 (%29,3)	>0,05
Kalp yetmezliği	17 (%24,6)	20 (%21,7)	>0,05
Atrial fibrilasyon	22 (%31,9)	28 (%30,4)	>0,05
GİA öyküsü	15 (%21,7)	8 (%8,7)	<0,05
İnme öyküsü	13 (%18,8)	18 (%19,6)	>0,05

Lezyon lokalizasyonunu değerlendirebilmek amacıyla tüm hastaların serebral görüntülemeleri incelendi. 91 hastanın (%56,5) MR, 70 hastanın (%43,5) BBT'si çekildi. 161 hastanın 80'inin inmesi sağ hemisferik, 81'inin sol hemisferikti. Lezyonun hemisferik tarafı ile patolojik esneme arasında ilişki bulunmadı. Eski infarkt alanı görülmesinin ve subkortikal bölge infarktlarının patolojik esneme oluşumu üzerine etkisi saptanmadı. 161 hasta içerisinde hem kortikal hem de subkortikal hasarı olan geniş OSA infarktlı hastalar dahil olmak üzere 112 hastanın (%69,6) kortikal, 107 hastanın (%66,5) subkortikal hasarı mevcuttu. Kortikal lezyonu olanlarda patolojik esneme görülme oranı anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,05$). 65 hastanın (%40,4) insula, 54 hastanın (%33,5) operkulum, 65 hastanın (%40,4) frontal, 94 hastanın (%58,4) parietal, 40 hastanın (%24,8) temporal bölgesinde infarkt saptandı. İnsula ve operkuler bölge infarktlarında da benzer istatistiksel anlamlılık tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Patolojik esneme ve lokalizasyon arasındaki ilişki

	Patolojik esneme var (n=69)	Patolojik esneme yok (n=92)	P değeri
Hemisferik taraf (sağ)	38 (%55,1)	42 (%45,7)	>0,05
İnsular	34 (%52,3)	31 (%47,7)	<0,05
Operkuler	31 (%57,4)	23 (%42,6)	<0,05
Subkortikal	45 (%65,2)	62 (%67,4)	>0,05
Kortikal	55 (%79,7)	57 (%62)	<0,05
Eski infarkt	28 (%40,6)	30 (%32,6)	>0,05

Acil servise gelişlerinde hesaplanan NIHSS değerleri yükseldikçe hastalarda daha yüksek oranda patolojik esneme görüldüğü saptandı. Bu durum istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,05$). Patolojik esneme, ciddi inme ($\text{NIHSS} \geq 10$) ile acil servise gelen hastalarda hafif-orta düzeyde inme hastalarına ($\text{NIHSS} < 10$) göre daha sık gözlemlendi ($p<0,01$) (Tablo 4.4).

Prognozu etkileyebileceği için acil serviste trombolitik tedavi uygulanmış hastalar ayrıca sınıflandırıldı. Trombolitik tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastalar içerisinde yapılan istatistiksel analizler değerlendirildiğinde her iki grup için

de patolojik esneme oluşumu üzerine anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların 24 saat sonraki NIHSS skalası, 3 aylık mRS sonuçları ile prognozları değerlendirildi. Hastalarda mortalite ve tekrarlayan inme varlığı kaydedildi. Çok iyi prognoz (mRS:0-1), iyi prognoz (mRS:0-2) veya kötü prognoz (mRS:3-6) gösteren hastaların patolojik esneme görülmesi ile bağlantısı bulunmadı ($p>0,05$). 3 ay boyunca takip edilen 161 hasta içerisinde 32 hasta (%19,9) ex oldu, 12 hasta ise (%7,5) tekrar inme geçirdi. Tekrar inme geçiren veya ex olan hastalarda diğer hastalara kıyasla patolojik esneme görülmesi açısından herhangi bir istatistiksel anlamlılık tespit edilemedi ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Patolojik esnemenin hasta prognozuyla ilişkisi

	Patolojik esneme var (n=69)	Patolojik esneme yok (n=92)	P değeri
Geliş NIHSS	14 (9; 19)	9,5 (6; 16)	<0,05
Geliş NIHSS>10	46 (%66,7)	40 (%43,5)	<0,01
İyi prognoz (mRS:0-2)	35 (%50,7)	52 (% 56,5)	>0,05
Çok iyi prognoz (mRS:0-1)	31 (%44,9)	47 (%51,1)	>0,05
Kötü prognoz (mRS:3-6)	34 (%49,3)	40 (%43,5)	>0,05
Mortalite	16 (%23,2)	16 (% 17,4)	>0,05
Tekrarlayan inme	7 (%10,1)	5 (%5,4)	>0,05

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda akut orta serebral arter infarktı ile acil servise gelen hastalar, başvuru sonrası ilk 6 saat içerisinde patolojik esnemenin varlığı açısından prospektif olarak izlendi. Patolojik esnemesi saptanan ve saptanmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri, inme risk faktörleri, biyokimyasal ve hematolojik parametreleri, serebral görüntülemelerindeki lezyon lokalizasyonları, uzun dönem klinik prognozları ve mortaliteleri değerlendirildi. Çalışmamızda biz 15 dakika içinde 3 veya daha fazla esneme gözlenmesini patolojik esneme olarak değerlendirdik. Anterior sirkülasyon inmelerinde patolojik esnemeyi gösteren Singer ve ark.'ın yayınladığı vaka serisinde de esneme sıklığı aynı şekilde değerlendirilmiştir (163).

Çalışmamıza 80 (%49,7) kadın, 81 (%50,3) erkek olmak üzere toplam 161 hasta alındı. Patolojik esneme 69 (%42,9) hastada gözlemlendi. Çalışmamızda patolojik esneme görülme oranı cinsiyetler arasında istatistiksel olarak farklılık göstermedi ($p>0,05$). Bu bulgumuzla uyumlu olarak literatürde fizyolojik esneme sıklığı için cinsiyet farkı bulunmamıştır (117).

İnme risk faktörleri olan metabolik sendrom varlığı, vücut kitle indeksinin yüksekliği, sigara kullanımı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon ve koroner arter hastalığının varlığı açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İnme öyküsü olanlarda anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$), yalnızca GİA öyküsü olan hastalarda patolojik esneme görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

İlaç kullanım öyküsü olan hastaları kullandıkları ilaçlara göre ayrıca değerlendirdik. Statin, ACE-i, antiplatelet, antikoagülan grubu ilaçların kullanımları ile patolojik esneme görülmesi arasında bağlantı kurulamadı ($p>0,05$). Literatürde günümüze dek bildirilen patolojik esneme ile bağlantısı bulunan ilaçlar arasında serotonerjik antidepresan ajanlar (SSRI, SNRI) (125, 143, 144), klomipramin (145, 146), valproat, östrojen replasman tedavisi (119), apomorfine hidroklorid (147), pimozid (149) sayılabilir. Çalışmamızda öyküsünde antidepresan ilaç kullanımı olan hastalar arasında tedavisine yakın zamanda başlayan yoktu. Bu hastalar arasında patolojik esneme görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bir hastamızda ise Parkinson Hastalığı vardı ve dopaminerjik agonist ilaç kullanmaktaydı. Bu hastamızda da patolojik esneme görülmedi.

Hipogliseminin ve açlığın esneme tetiklediği bilinmektedir. Tokluk hissi ile de esneme atakları ortaya çıkabilir. İnsülin kullanan diyabetik hastalarda hipoglisemi ile aşırı esneme görülebilir (125). Çalışmamıza hipoglisemisi olan hastaları dahil etmedik. Hastaların kan glukoz düzeyleri ile patolojik esneme görülmesi arasında istatistiksel bir bağlantı bulunmadı ($p>0,05$). İnmenin akut döneminde beyaz küre yükselebilir. Aynı zamanda lökosit enfeksiyon belirteci olarak da değerlendirilebilir. Enfeksiyon seyrinde görülebilen ateş yüksekliği kendi başına esneme oluşturabileceği gibi, bilinç düzeyinde değişiklik ortaya çıkması ile de esneme tetiklenebilmektedir (118). Çalışmaya aldığımız hastalarda enfeksiyon bulguları ve ateş yüksekliği mevcut değildi. Kan glukoz ve lökosit düzeyleri açısından patolojik esnemesi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Esneme uykululukla tetiklenmekte, uykuya geçiş ve uyanma sırasında sıklığı pik yapmaktadır (123, 124, 128). Bu nedenle çalışmamızda gece 00:00 ile sabah 06:00 arasında inme geçirerek acil servise başvuran hastaları uykulu olarak değerlendirdik. Ancak günün diğer saatlerinde başvuran hastalar ile uykulu hastalar arasında patolojik esneme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

İskemik inmede görülen patolojik esneme ile ilişkili literatürde az sayıda yayın mevcuttur. İskemik veya hemorajik inme atağı sırasında bilinç düzeyinde azalma olsa da olmasa da aşırı esneme atakları görülebildiği literatürde bildirilmiştir (163, 165). Bu durumun, inmeye sekonder intrakranial hipertansiyon veya kortikal ve subkortikal devrelerdeki hasarla beyin sapındaki uyanıklığı düzenleyen retiküler formasyon arası bağlantıların bozulması nedeniyle olabileceği düşünülmüştür (125).

İskemik inme ve esneme birlikteliği aynı zamanda ilginç klinik bulgulara da neden olabilmektedir. Lentikülostriat arterlerde oluşan iskemi, internal kapsül ve/veya lentiform nükleus bölgesinde infarkta yol açar. Bunun sonucunda ekstrapiramidal yollar korunurken piramidal traktusların lezyonuyla kontrateral hemipleji oluşur. Bu hastalarda ilginç şekilde sadece esneme sırasında plejik kolun hareket edebildiği gözlenmiştir. Bir tür sinkinezi sayılamayacak bu sendrom “parakinesia brachialis oscitans” olarak isimlendirilmiştir. Plejik kolun, esneme sırasında diyaframın hareketiyle birlikte bazal ganglion, beyin sapı ve medullanın

lateral retiküler nükleusu döngüsünden sinyal olarak hareket edebildiği düşünülmüştür (166, 167, 168).

Locked-in Sendromu'nda yaşanan hemiplejik ekstremitelerde gerilmenin ve hareketin eşlik ettiği esneme atakları literatürde tanımlanmış bir fenomendir. Hasta yüz kaslarını istemli hareket ettiremese de kuadripleji ve bilateral fasial paraliziyeye rağmen esneme ortaya çıkabilir. Pons seviyesinde unilateral veya bilateral lezyonu olan hastalarda iç çekme ve gerinme gibi istemsiz hareketlerle beraber sık esneme atakları görülebildiği bildirilmiştir (169, 170). 2006 yılında Cattaneo ve ark. tarafından beyin sapı iskemisi olan iki hastada patolojik esneme gözlenmiş ve yayınlanmıştır. Hastaların ikisinde de ponto-mezensefalik bileşkenin paramedian bölgesinde lezyon saptanmış ve patolojik esneme inmenin ilk semptomu olarak belirmiştir (165).

Bioperkuler Sendromda da benzer durum ortaya çıkabilir. Bu sendromda yüz, dil, farenks, çiğneme kasları istemli hareketleri yapılamaz. Anartri görülür. Mimikler, yutma ve çiğneme bozulduğu halde aynı kaslar refleks olarak kasılabilir. Bu durumda esnemenin diğer refleks hareketlerle beraber ortaya çıktığı görülebilmektedir (171).

Bunlara ek olarak derin koma halinde ortaya çıkan tekrarlayıcı esneme ataklarının serebral herniasyonun işareti olabileceği, bu nedenle de prognostik bir belirteç olarak değerlendirilebileceği düşüncesi ile bazı koma skorlarına esneme kısmı eklenmiştir (172).

Esnemenin oluşumunda görevli santral nöroanatomik yollar henüz net olarak tanımlanamamıştır İnsula ve talamus, hipotalamus, RAS, lokus seruleus arasında resiprokal bağlantılar mevcuttur. Bazı beyin sapı nükleusları (örn: 5, 7, 9 ve 10. kranial sinirlerin beyin sapındaki nükleusları), hipotalamus, insula ve singulat korteksin ilgili kısımları homeostazı sağlamada görevlidirler. Homeostaz ve esneme arasında yakın anatomik ve fizyolojik bağlantı bulunması nedeniyle mekanizmalarında benzer anatomik yapıların görevli olduğu düşünülmektedir (173, 174). Traktus solitarius, PVN ve RAS gibi beyin sapı yapılarının aralarındaki bağlantılarla fiziksel motor hareketler ve solunumsal aktivite koordine edilmektedir. Visseral ve somatik duyular anatomik ve fonksiyonel olarak birbirleriyle bağlantılıdır. Bu alanlardan kaynaklanan asendan uyarılar, talamusun bazal

(parasempatik) ve posterior (sempatik) kısımları vasıtasıyla insular korteksi aktive etmektedir. Sıklıkla sağ tarafta olan nondominant hemisferin anterior insular kısmı homeostatik afferent verilerle aktive olmaktadır. İnsular korteksin hem somatik, hem otonomik, hem de limbik sistemle bağlantılı olduğu bilinmektedir (4). Özellikle sağ insular korteks davranışsal dürtüler dahil olmak üzere duyuların farkındalığında önemli bir rol oynamaktadır. Jackson ve ark. tarafından yapılan fonksiyonel MR çalışmasında singulat motor alan ve insular korteksin esneme isteği ve esneme ile bilateral aktive olduğu görülmüştür (175). Visseral ve emosyonel işlevleri değerlendirip uygun motor yanıtı seçebilmek için, anterior talamik nükleus hipotalamustan veri almakta, singulat kortekse iletmektedir. Talamusun ventral lateral ve dorsal medial alanlarının aktivasyonu ile sağ hemisferik insular korteks etkilenmektedir. Talamusun ventral lateral nükleusu, bazal ganglion ve serebellumdan veri alıp işleyerek korteksin motor alanlarına iletmektedir. Talamusun aynı zamanda insular kortekse benzer şekilde limbik sistemle de sıkı bağlantısı olduğu bilinmektedir (176).

Esnemenin bulaşıcı özelliği ile ilişkili fonksiyonel MR çalışmaları yapılmıştır. Platek ve ark. tarafından esneme ile posterior singulat korteks, talamus ve parahipokampal girusta bilateral aktivasyon olduğu bildirilmiştir (135). Schürmann ve ark. tarafından esneme sırasında bilateral superior temporal sulkusun anterior kısmı ve sağ superior temporal sulkusun posterior kısmında aktivasyon gözlenmesinin yanı sıra çoğunlukla anterior koroidal arterden beslenen sol periamigdal bölgenin aktivasyonu ile da negatif bağlantı tespit edilmiştir (177). Fonksiyonel görüntülemelerden edinilen bilgiler esnemede rol oynayan serebral yapıların tespit edilebilmesinde, aralarındaki bağlantıların ortaya çıkarılmasında, esnemenin bulaşıcı özelliği gibi diğer özelliklerinin de aydınlatılabilmesinde faydalı olmaktadır. Kortikal yapıların özellikle insula bölgesinin esnemedeki görevi hakkında giderek daha fazla bilgi edinmekteyiz.

Supratentoryal inme geçiren hastalarda kortikal bölgede hasar ile hipotalamusun periventriküler bölgesi, hipokampus, pons ve medulla üzerinde kontrol mekanizmaları bozularak patolojik esneme ortaya çıkabilir. Aynı bölgelerde inmeye sekonder hipoksiyle beraber depolarizasyon oluşarak da patolojik esneme tetiklenebilir. Bu konuda henüz kesin bir kanıt yoktur.

Singer ve ark. tarafından kortikal ve subkortikal alanların diensefalik ve beyin sapı esneme merkezleri üzerinde düzenleyici etkisi olduğu düşünülerek, supratentoryal inmelerde de patolojik esneme gözlenebileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Anterior sirkülasyon inmesi geçiren 7 hastada patolojik esneme gözlenmiş ve bu hastalardan biri hemorajik diğerleri iskemik inmeli olmakla beraber hepsinde OSA alanında lezyon saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların lezyon lokalizasyonunu değerlendirebilmek amacıyla serebral görüntülemelerini inceledik. 91 hastanın (%56,5) MR, 70 hastanın (%43,5) BBT'si çekildi. Lezyonun hemisferik tarafı ile patolojik esneme arasında ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Singer ve ark.'ın sunduğu vaka serisinde ise patolojik esneme görülen 7 hastanın 5'i sol hemisferiktir.

Bizim çalışmamızda eski infarkt alanı görülmesinin ve subkortikal bölgede oluşan infarktların patolojik esneme oluşmasına etkisi saptanmadı. Kortikal lezyonu olanlarda patolojik esneme görülme oranı anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,05$). İnsula ve operkuler bölge infarktlarıyla patolojik esneme arasında istatistiksel anlamlı bir bağlantı saptandı ($p<0,05$). İskemik inmeli hastalarda insular ve operkuler bölgenin etkilenmesi ile patolojik esneme ortaya çıkıyor olabilir. Çalışmadan elde ettiğimiz verilere göre subkortikal yapılardan daha çok kortikal yapıların iskemiden etkilenmesi patolojik esneme ile ilişkili olabilir.

Acil servise gelişlerinde hesaplanan NIHSS değerleri yükseldikçe hastalarda daha yüksek oranda patolojik esneme görüldüğü saptandı. Bu durum istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,05$). Ciddi inme (NIHSS>10) ile acil servise gelen hastalarda ise patolojik esneme görülmesi ile daha yüksek oranda bir bağlantı bulundu ($p<0,01$). Singer ve ark.'ın bulgularında da en düşük geliş NIHSS 8 olup diğer 6 hastanın NIHSS değerleri 16 ve 22 arasında değişmekteydi. Patolojik esneme görülen 7 hastanın 6 tanesinin ciddi inme (NIHSS>10) ile başvurduğu görülmektedir. İnmenin klinik ciddiyet arttıkça muhtemelen bilinç düzeyinde azalma, beyin ısısında artış, intrakranial hipertansiyon, kortikal-subkortikal bağlantıların ve homeostazın bozulması gibi nedenlerle patolojik esneme sıklığının arttığı düşünüldü. Ayrıca ciddi inmeli hastalarda daha fazla nöroanatomik yapı etkilenmesi nedeniyle inme ciddiyeti ile patolojik esneme arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olabilir.

Prognosa etkisi olabileceği için acil serviste trombolitik tedavi uygulanmış hastalar ayrıca sınıflandırıldı. Ancak trombolitik tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastalar içerisinde yapılan istatistiksel analizler değerlendirilip karşılaştırıldığında her iki grup için de patolojik esneme oluşumu ile anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). İnme sonrası 3 aylık periyotta çok iyi prognoz (mRS:0-1), iyi prognoz (mRS:0-2) veya kötü prognoz (mRS:3-6) gösteren hastaların patolojik esneme görülmesi ile bağlantısı kurulamadı. 3 ay boyunca takip edilen 161 hasta içerisinde 32 hasta ex oldu, 12 hasta tekrar inme geçirdi. Tekrar inme geçiren veya ex olan hastalarda patolojik esneme görülmesi açısından herhangi bir istatistiksel anlamlılık tespit edilemedi. Bu bulgular ışığında patolojik esnemenin OSA infarktlarında görülmesinin prognozu etkilemediği düşünüldü. Singer ve ark.'ın sunduğu vaka serisinde 7 hastanın 3'ünün ex olduğu, 3'ü yatağa bağımlı halde (mRS:5) taburcu edildiği bildirilmiştir. Ancak hastaların uzun dönem takibi yapılmamıştır. İskemik inmede görülen patolojik esnemenin inme prognozuna etkisini değerlendiren, literatürde yayınlanmış bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, OSA infarktlarında patolojik esnemenin hastaların akut döneminde ortaya çıkabilen bir tablo olduğu gözlemlendi. Kortikal lezyonlarda, özellikle insula ve operkuler bölge tutulduğunda görülmesinin daha muhtemel olduğu, ancak prognostik bir belirteç olarak değerlendirilemeyeceği düşünüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- 80'i (%49,7) kadın, 81'i (%50,3) erkek olmak üzere toplam 161 hasta çalışmaya alındı.
- 2- Tüm hastaların yaş ortalaması $67,3 \pm 10,9$ (min.:18, max.:85) olarak bulundu.
- 3- Patolojik esneme 161 hastanın 69'unda (%42,9) gözlemlendi.
- 4- Demografik özellikler ve cinsiyet açısından patolojik esnemesi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).
- 5- İnme sonrası semptomların ortaya çıkışı ile acil servise başvurma arasındaki süre patolojik esneme saptanmayan hastalarda ortalama 145 dakika, patolojik esneme görülen hastaların ortalama 135 dakika idi. Süre açısından patolojik esneme görülen ve görülmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).
- 6- İnme risk faktörleri her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi. İnme öyküsü olanlarda anlamlı fark bulunmazken yalnızca GİA öyküsü olan hastalarda patolojik esneme görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).
- 7- Statin, ACE-İ, antiplatelet, antikoagülan kullanımı ile patolojik esnemenin ortaya çıkışı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).
- 8- Kan değerlerinde glukoz ve beyaz küre düzeyleri açısından patolojik esnemesi olan ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).
- 9- Uykululukla patolojik esneme ortaya çıkışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).
- 10- 91 hastanın (%56,5) MR, 70 hastanın (%43,5) BBT'si çekildi.
- 11- 80 hasta sağ, 81 hasta sol hemisferik inme geçirmişti. Lezyonun hemisferik tarafı ile patolojik esneme arasında ilişki bulunmadı ($p > 0,05$).
- 12- Eski infarkt alanı görülmesinin ve subkortikal bölgede oluşan infarktların patolojik esneme oluşmasına etkisi saptanmadı ($p > 0,05$).
- 13- 112 (%69,6) hastanın kortikal, 107 hastanın (%66,5) subkortikal hasarı mevcuttu. Kortikal lezyonu olanlarda patolojik esneme görülme oranı anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p < 0,05$).
- 14- 65 hastanın (%40,4) insula, 54 hastanın (%33,5) operkulum, 65 hastanın (%40,4) frontal, 94 hastanın (%58,4) parietal, 40 hastanın (%24,8) temporal

bölgesinde infarkt saptandı. İnsula ve operkuler bölge infarktlarıyla patolojik esneme arasında istatistiksel anlamlı bir bağlantı saptandı ($p<0,05$) Diğer bölgelerde ise patolojik esneme ortaya çıkışı ile ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

- 15- Yüksek NIHSS değerleri olan hastalarda daha yüksek oranda patolojik esneme görüldüğü saptandı ($p<0,05$). Patolojik esneme, ciddi inme ($\text{NIHSS}\geq 10$) ile acil servise gelen hastalarda hafif-orta düzeyde inme hastalarına ($\text{NIHSS}<10$) göre daha sık gözlemlendi ($p<0,01$).
- 16- Trombolitik tedavinin patolojik esneme oluşumu üzerine herhangi bir etkisi saptanmadı ($p>0,05$).
- 17- 3 aylık takip sonunda çok iyi prognoz (mRS:0-1) 78 (%48,4), iyi prognoz (mRS:0-2) 87 (%54) ve kötü prognoz (mRS:3-6) 74 (%46) hastada gözlemlendi. 32 hasta ex oldu, 12 hasta tekrar inme geçirdi. Prognozla ilişkili verilerin hiçbirinde patolojik esneme görülmesi ile istatistiksel açıdan anlamlı bağlantı bulunmadı ($p>0,05$).
- 18- OSA infarktlarında görülebilen patolojik esnemenin; inme ciddiyeti, kortikal etkilenim, özellikle insula ve operkuler bölge tutulumuyla bağlantılı olduğu, ancak inme prognozunuyla ilgili bir belirteç olmadığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Hankey GJ. Stroke: how large a public health problem, and how can the neurologist help? Arch Neurol. 1999;56(6):748-754
2. Bakar M, Oğul E. Tıkayıcı Tıp Beyin Damar Hastalıkları (Nörovasküler Sendromlar). Balkan S (Ed.). Serebrovasküler Hastalıklar. 3. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2009;ss:71-85
3. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes a population based study of functional outcome, survival and recurrence. Stroke. 2000;31(5):1062-1068
4. Walusinski O. Yawning: unsuspected avenue for a better understanding of arousal and interoception. Med Hypotheses. 2006;67(1):6-14
5. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. Stroke. 1989;20(10):1407-1431
6. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. Stroke. 1999;30(6):1174-1180
7. Elkind MSV, Sacco RL. Serebrovasküler Hastalığın Patogenezi, Sınıflandırılması ve Epidemiyolojisi. Doğu O (Çeviri Ed.). Merritt's Neurology. 12. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2012;ss:250-263
8. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2007 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2007;115(5):e69-e171
9. Akhan G, Kalkan E, Çırak Ş, Şahin B. The Epidemiology of Stroke in Isparta, 1990-93. In Kırbas D, Leonardi M, Karalı A. Ed. Neurology and Public Health. İstanbul, BITAM publications. 1995;115-120

10. Özdemir AÖ, Özdemir G. İnme (Strok-Beyin Krizi) Dağılımı: Dünyada, Türkiye’de. Ed. Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevleri.2011;ss:17-20
11. Kumral E. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi. Ed. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 3. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2009;ss:37-50
12. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye’de Beyin Damar Hastalıkları İçin Major Risk Faktörleri. Türk Çok Merkezli Strok Çalışması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi. 2000;6(2):31-35
13. Kumral E. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Serebrovasküler Hastalıklar Özel Sayısı. Gazi Özdemir (Ed.). 2004;2(1):15-22
14. Smadja D, Cabre P, May F, Fanon JL, Rene-Corail P, Riocreux C, et al. ERMANCIA Study Group. ERMANCIA: Epidemiology of Stroke in Martinique, French West Indies: Part 1: methodology, incidence, and 30-day case fatality rate. Stroke. 2001;32(12):2741-2747
15. Fang J, Alderman MH. Trend of stroke hospitalization, United States; 1988-1997. Stroke. 2001;32(10):2221-2226
16. Kayım Ö, Kumral E. İnme Epidemiyolojisi. Kumral E (Ed.). Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevleri. 2011;ss:17-20
17. Can U. Klinik Serebrovasküler Fizyoloji. Kumral E (Ed.). Nöroloji Temel Kitabı. İlk Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2013;ss:685-687
18. Ay H, Dalkara T. İskemik Penumbra ve Terapötik Zaman Aralığını Etkileyen Faktörler. Balkan S (Ed.). Serebrovasküler Hastalıklar. 3. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2009;ss:29-36
19. Fisher M, Ratan R. New perspectives on developing acute stroke therapy. Ann Neurol. 2003; 53(1):10-20
20. Yemişçi M, Gürer G, Dalkara T. İskemik inmede gelişen fizyopatolojik olaylar. Türkiye Klinikleri Nöroloji. 2004;2(1):22-30

21. Garcia JH, Joshida Y, Chen H, et al. Progression from ischemic injury to infarct following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Am J Pathol.* 1993;142(2):623-635
22. Utku U, Çelik Y. İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S (Ed.). *Serebrovasküler Hastalıklar.* 3. Baskı. Ankara. Güneş Kitabevi. 2009;ss:51-62
23. Bogousslavsky J, Melle GV, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke.* 1988; 19:1083-1092
24. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet.* 1991;337(8756):1521-1526
25. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle J, Biler J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke.* 1993;24(1):35-41
26. Arsava EM. İnme Sınıflandırması. Kumral E (Ed.). *Nöroloji Temel Kitabı. İlk Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri.* 2013;ss:685-687
27. Özdemir Ö. Büyük Damarların Hastalıkları. Kumral E (Ed.). *Nöroloji Temel Kitabı. İlk Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri.* 2013;ss:685-687
28. Arsava EM. İnme Sınıflandırması. Kumral E (Ed.). *Nöroloji Temel Kitabı. İlk Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri.* 2013;ss:692-695
29. Emir CB, Öztürk B, Savrun A, Yazıcı I, Adıgüzel E, Budak F ve ark. İskemik inmeli olgularda kardiyak etyoloji spektrumu. *Türk Nöroloji Dergisi.* 2007;13(5):59
30. Gan R, Sacco RL, Kargman DE, Roberts JK, Boden-Albala B, Gu Q. Testing the validity of the lacunar hypothesis: the Northern Manhattan stroke study experience. *Neurology.* 1997;48(5):1204-1211
31. Balkan S, Ünal A. Servikal ve intrakranial arter diseksiyonları. Balkan S (Ed.). *Serebrovasküler Hastalıklar.* 3. Baskı. Ankara. Güneş Kitabevi. 2009;ss:341-356

32. Nazlıel B. Gençlerde inme. Balkan S (Ed.). Serebrovasküler Hastalıklar. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. 2009;ss:375-386
33. Özdemir G. Serebrovasküler hastalıklar'dan strok'a yaklaşım. Türkiye Klinikleri Nöroloji. 2004;2(1):1-14
34. Biler J, Love BB. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG (Ed.). Neurology in Clinical Practice. 14th ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann. 2004;p:1197-1251
35. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. Stroke. 1992;23(11):1551-1555
36. Brass LM, Isaacsohn JL, Merikangas KR, Robinette CD. A study of twins and stroke. Stroke. 1992;23(2):221-223
37. Midi İ, Aktan S. İnme Risk Faktörleri. Kumral E (Ed.). Nöroloji Temel Kitabı. İlk Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2013;ss:671-681
38. Begelman SM, Olin JW. Fibromuscular Dysplasia. Curr Opin Rheumatol. 2000;12(1):41-47
39. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. Stroke 1993;24(9):1366-1371
40. Lewington S. Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2003; 361(9362):1060
41. Balkan S, Topçuoğlu MA. İnme ve hipertansiyon. Türkiye Klinikleri Nöroloji. 2004;2(1):41-47
42. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JAMA. 2003;289: 2560-2572

43. Rashid P, Leonardin BJ, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003;34(11):2741-2749
44. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: the Honolulu Heart Program. *Stroke*. 1994;25(5):951-957
45. Özdemir AÖ. Genç stroklu hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Nöroloji*. 2004;2(1):31-40
46. Chimowitz MI, Poole RM, Starling MR, Schwaiger M, Gross MD. Frequency and severity of asymptomatic coronary disease in patients with different causes of stroke. *Stroke*. 1997;28(5):941-945
47. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;336(4):251-257
48. Tuncel D, Utku U. Atriyal fibrilasyon ve inme. *Türk Nöroloji Dergisi*. 2007;13(5):63
49. Benfante R, Yano K, Hwang LJ, Curb JD, Kagan A, Ross W. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men: Implications of shared risk. *Stroke*. 1994;25(4):814-820
50. Özeren A. Serebrovasküler hastalıklarda lipidlerin rolü ve statinlerin yeri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji*. 2004;1(2):48-52
51. Bots ML, Elwood PC, MNikitin Y, Salonen JT, Freire de Concalves A, Inzitari D, et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56(suppl 1):i19-i24
52. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovernPG; et al. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 2003;34(3):623-631

53. Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, Nisijima M, Nakanishi Y, Naruse Y, et al. Oyabe Study. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke*. 2003;34(4):863-868
54. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ*. 1994;309(6946):11-15
55. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-1158
56. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, O'Leary DH, Price TR. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996;27(9):1479-1486
57. Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, Kagan A, Burchfiel CM, Yano K, et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: A comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke*. 2002;33(1):230-236
58. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989;298(6676):789-794
59. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke*. 2006;37(6):1583-1633
60. Bıçakcı Ş, Özeren A, Bıçakcı K, Peköz MT, Karayalçın C. İntraserebral kanamada risk faktörleri profili ve MR-Anjiyografi bulguları. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi*. 2007;13(3):87-90
61. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995;273(18):1421-1428

62. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9420):1491-1502
63. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, et al. Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1493-1501
64. Torres Duarte AP, Dong QS, Young J, et al. Inhibition of platelet aggregation in whole blood by alcohol. *Thromb Res*. 1995;78(2):107-115
65. Djoussé L, Ellison RC, Beiser A, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. Alcohol consumption and risk of ischemic stroke. The Framingham Study. *Stroke*. 2002;33(4):907-912
66. Gronbaek M, Deis A, Sorensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ*. 1995;310(6988):1165-1169
67. Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke*. 1999;30(11):2307-2312
68. Mostofsky E, Burger MR, Schlaug G, Mukamal KJ, Rosamond WD, Mittleman MA. Alcohol and acute ischemic stroke onset: the stroke onset study. *Stroke*. 2010;41(9):1845-1849
69. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, Grahame-Clarke C, Rundek T, Elkind MV, et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2008;39(1):30-35
70. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA*. 1999;282(13):1233-1239
71. Shinton R, Sagar G. Lifelong exercise and stroke. *BMJ*. 1993;307(6898):231-234

72. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995; 273(5):402-407
73. Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, S Jacob, Bowman BA, Gunter EW, et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(3):482-489
74. Boysen G, Brander T, Christensen H, Gideon R, Truelsen T. Homocysteine and risk of recurrent stroke. *Stroke*. 2003;34(5):1258-1261
75. Lidegaard O. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. *BMJ*. 1993;306(6883):956-963
76. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med*. 2004;164(7):741-747
77. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High Risk of Cerebral-Vein Thrombosis in Carriers of a Prothrombin-Gene Mutation and in Users of Oral Contraceptives. *N Engl J Med*. 1998;338(25):1793-1797
78. Bousser MG, Conard J, Kittner S, de Lignières B, MacGregor EA, Massiou H, et al. Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives & Hormone Replacement Therapy. *Cephalalgia*. 2000;20(3):155-156
79. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:c2519
80. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345(17):1243-1249

81. Rothweel PM, Howard SC, Power DA, Gutnikov SA, Algra A, Gijn JV, et al. Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(10):2300-2305
82. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126
83. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C reactive protein and lowdensity lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1557-1565
84. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation*. 1999;99(2):216-223
85. Palm F, Urbanek C, Grau A. Infection, Infection, its treatment and the risk for stroke. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009;7(2):146-152
86. LaBiche R, Koziol D, Quinn TC, Gaydos C, Azhar S, Ketron G, et al. Presence of *Chlamydia pneumoniae* in human symptomatic and asymptomatic carotid atherosclerotic plaque. *Stroke*. 2001;32(4):855-860
87. Bushnell CD. Migraine and risk of ischemic stroke: an evidence-based medicine review. *J Clin Outcomes Manage*. 2001;8(9):33-39
88. Buring JE, Hebert P, Romero J, Nancy AK, Manson JA, Peto R, et al. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study. *Arch Neurol*. 1995;52(2):129-134
89. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee M, Gaziano JM, et al. Migraine, headache and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology*. 2005;64(6):1020-1026
90. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004;291(4):427-434

91. Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome and stroke. *Neurology*. 1992;42(7 Suppl 6):75-82
92. Calvin AD, Somers VK. Obstructive sleep apnea and risk of stroke: time for a trial. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6(2):90-91
93. Culebras A. Cerebrovascular disease and sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004;4(2):164-169
94. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1713-1716
95. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*. 2000;284(22):2901-2906
96. Kutluk K. Geçici iskemik atak. Balkan S (Ed.). *Serebrovasküler Hastalıklar*. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. 2009;ss:63-69
97. Tuncay R. Nörovasküler Sendromlar. Kumral E (Ed.). *Nöroloji Temel Kitabı*. İlk Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2013;ss:703-711
98. Çoban O, Bebek N. *Serebrovasküler Hastalıklar*. İç: Ropper AH, Samuels MA (Ed.), Emre M (Çeviri Ed.). *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 9. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2011;ss:747-845
99. Pessin MS, Kwan ES, De Witt LD, Hedges TR, Gale D, Caplan LR. Posterior cerebral artery stenosis. *Ann Neurol*. 1987;21(1):85-89
100. Fisher CM. Bilateral occlusion of basilar artery branches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;40(12):1187-1189
101. World Health Organisation (WHO). *International classification of impairments, disabilities and handicaps*. Geneva, Switzerland: World Health Organisation;1980
102. Tengs TO, Yu M, Luistro E. Health-related quality of life after stroke a comprehensive review. *Stroke*. 2001;32(4):4964-4972

103. Tur BS, Gursel YK, Yavuzer G, Kucukdeveci A, Arasil T. Rehabilitation outcome of Turkish stroke patients: in a team approach setting. *Int J Rehabil Res.* 2003;26(4):271-277
104. Deplanque D, Masse I, Lefebvre C, Libersa C, Leys D, Bordet R. Prior TIA, lipid-lowering drug use, and physical activity decrease ischemic stroke severity. *Neurology.* 2006;67(8):1403-1410
105. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology.* 2004;62(4):569-573
106. Kwan J, Hand P. Early neurological deterioration in acute stroke: clinical characteristics and impact on outcome. *QJM.* 2006;99(9):625-633
107. Sumer MM, Ozdemir I, Tascilar N. Predictors of outcome after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand.* 2003;107(4):276-280
108. de Jong G, van Raak L, Kessels F, Lodder J. Stroke subtype and mortality. a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(3):262-268
109. Nys GM, Van Zandvoort MJ, De Kort PL, Jansen BP, Van der Worp HB, Kappelle LJ, et al. Domain-specific cognitive recovery after first-ever stroke: a follow-up study of 111 cases. *J Int Neuropsychol Soc.* 2005;11(7):795-806
110. Rasquin SMC, Verhey FRJ, Lousberg R, Lodder J. Cognitive performance after first ever stroke related to progression of vascular brain damage: a 2 year follow up CT scan study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(8):1075-1079
111. Shahar E, McGovern PG, Sprafka JM, Pancow JS, Doliszny KM, Luepker RV, et al. Improved survival of stroke patients during the 1980s. The Minnesota Stroke Survey. *Stroke.* 1995;26(1):1-6
112. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project--1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and

- overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(1):16-22
113. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2004;35(3):731-735
 114. Gresham GE, Kelly-Hayes M, Wolf PA, Beiser AS, Kase CS, D'Agostino RB. Survival and functional status 20 or more years after first stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1998; 29(4):793-797
 115. Baenniger R. On yawning and its functions. *Psychonomic Bul Rev* 1997;4(2):198-207
 116. De Vries JJP, Visser GHA, Prechtl HFR. The emergence of fetal behaviour. II. Quantitative aspects. *Human Develop*. 1985;12(2):99-120
 117. Schino G, Aureli F. Do men yawn more than women do? *Ethol Sociobiol*. 1989;10(5):375-378
 118. Daquin G, Micallef J, Blin O. Yawning. *Sleep Med Rev*. 2001;5(4):299-312
 119. Argiolas A, Melis MR. The neuropharmacology of yawning. *Eur J Pharmacol*. 1998;343(1):1-16
 120. Sato-Suzuki I, Kita I, Oguri M, Arita H. Stereotyped yawning responses induced by electrical and chemical stimulation of paraventricular nucleus of the rat. *J Neurophysiol*. 1998;80(5):2765-2775
 121. Argiolas A, Melis MR, Mauri A, Gessa GL. Paraventricular nucleus lesion prevents yawning and penile erection induced by apomorphine and oxytocin but not by ACTH in rats. *Brain Res*.1987; 421(1-2):349-352
 122. Greco M, Baenninger R. Effects of yawning and related activities on skin conductance and heart rate. *Physiol Behav*. 1991;50(5):1067-1069
 123. Guggisberg AG, Mathis J, Herrmann US, Hess CW. The functional relationship between yawning and vigilance. *Behav Brain Res*. 2007; 179(1):159-166

124. Provine RR, Tate BC, Geldmacher LL. Yawning: no effect of 3-5% CO₂, 100% O₂, and exercise. *Behav Neural Biol.* 1987;48(3):382-393
125. Walusinski O. Yawning in diseases. *Eur Neurol.* 2009;62(3):180-187
126. Kita I, Sato-Suzuki I, Oguri M, Arita H. Yawning responses induced by local hypoxia in the paraventricular nucleus of the rat. *Behav Brain Res.* 2000;117(1-2):119-126
127. Seki Y, Sato-Suzuki I, Kita I, Oguri M, Arita H. Yawning/cortical activation induced by microinjection of histamine into the paraventricular nucleus of the rat. *Behav Brain Res.* 2002;134(1-2):75-82
128. Greco M, Baenninger R, Govern J. On the context of yawning: when, where, and why? *Psychol Rec.* 1993;43(2):175-183
129. Zilli I, Giganti F, Salzarulo P. Yawning in morning and evening types. *Physiol Behav.* 2007;91(2-3):218-222
130. Zilli I, Giganti F, Uga V. Yawning and subjective sleepiness in the elderly. *J Sleep Res.* 2008;17(3):303-308
131. Baenninger R, Greco M. Some antecedents and consequences of yawning. *Psychol Rec.* 1991;41:453-460
132. Shoup-Knox ML, Gallup AC, Gallup GG, McNay EC. Yawning and stretching predict brain temperature changes in rats: support for the thermoregulatory hypothesis. *Front Evol Neurosci.* 2010;2:108
133. Gallup GG Jr, Gallup AC. Excessive yawning and thermoregulation: two case histories of chronic, debilitating bouts of yawning. *Sleep Breath.* 2010;14(2):157-159
134. Platek SM, Critton SR, Myers TE, Gallup GG. Contagious yawning: the role of self-awareness and mental state attribution. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2003;17(2):223-227
135. Platek SM, Mohamed FB, Gallup GG Jr. Contagious yawning and the brain. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2005;23(2-3):448-452

136. Guggisberg AG, Mathis J, Schnider A, Hess CW. Why do we yawn? *Neurosci Biobehav Rev.* 2010; 34(8):1267-1276
137. Gallup AC, Gallup Jr GG. Yawning as a brain cooling mechanism: Nasal breathing and forehead cooling diminish the incidence of contagious yawning. *Evol Psychol.* 2007;5(1):92-101
138. Askenasy JJM. Is yawning an arousal defense reflex? *J Psychol.* 1989;123(6):609-621
139. Senju A, Maeda M, Kikuchi Y, Hasegawa T, Tojo Y, Osanai H. Absence of contagious yawning in children with autism spectrum disorder. *Biol Lett.* 2007;3(6):706-708
140. Haker H, Rössler W. Empathy in schizophrenia: impaired resonance. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259(6):352-361
141. Graybiel A, Knepton J. Sopite syndrome: a sometimes sole manifestation of motion sickness. *Aviat Space Environ Med.* 1976;47(8):873-882
142. Sato-Suzuki I, Kita I, Seki Y et al. Cortical arousal induced by microinjection of orexins into paraventricular nucleus of the rat. *Behav Brain Res.* 2002;128(2):169-177
143. Beale MD, Murphree TM. Excessive yawning and SSRI therapy. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2000;3(3):275-276
144. Gutiérrez-Alvarez AM. Do your patients suffer from excessive yawning? *Acta Psychiatr Scand.* 2007;115(1):80-81
145. Goldberg RL. Sustained yawning as a side effect of imipramine. *Int J Psychiatry Med.* 1983-1984;13(4):277-280
146. McLean JD, Forsythe RG, Kapkin IA. Unusual side effects of clomipramine associated with yawning. *Can J Psychiatry.* 1983;28(7):569-570
147. Blin O, Masson G, Azulay JP, Fondarai J, Serratrice G. Apomorphine-induced blinking and yawning in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;30(5):769-773

148. Blin O, Azulay JP, Masson G, Aubrespy G, Serratrice G. Apomorphine-induced yawning in migraine patients: enhanced responsiveness. *Clin Neuropharmacol.* 1991;14(1):91-95
149. Rollison RD, Wiggins WS, Gilligan BS. Drug-induced yawning successfully treated with pimozone. *Arch Neurol.* 1979;36(4):253
150. Rozen TD. Migraine prodrome: a nose on a face. *Lancet.* 2004;363(9408):517
151. Blau JN. Migraine postdromes: symptoms after attacks. *Cephalalgia.* 1991;11(5):229-231
152. Jacome DE. Compulsive Yawning as Migraine Premonitory Symptom. *Cephalalgia.* 2001;21(5):623-625
153. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology.* 2003;60(6):935-940
154. Sandyk R. Excessive yawning and progressive supranuclear palsy. *Int J Neurosci.* 1987;34(1-2):123-124
155. Colosimo C, Pontieri FE. Yawning in Parkinson's disease. *Neurology.* 1999;52(2):428
156. Specchio N, Carotenuto A, Trivisano M, Cappelletti S, Vigevano F, Fusco L. Ictal yawning in a patient with drug-resistant focal epilepsy: video/EEG documentation and review of literature reports. *Epilepsy Behav.* 2011;22(3):602-605
157. Kuba R, Musilová K, Brázdil M, Rektor I. Peri-ictal yawning lateralizes the seizure onset zone to the nondominant hemisphere in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2010;19(3):311-314
158. Aloe F. Yawning. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994;52(2):273-276
159. Wicks P. Excessive yawning is common in the bulbar-onset form of ALS. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;116(1):76
160. Postert T, Pöhlau D, Meves S, Nastos I, Przuntek H. Pathological yawning as a symptom of multiple sclerosis. *J Neurol.* 1996;243(3):300-301

161. Wong KY, Ngan KC, Sin VC, Lau WH. Sphenoidal sinus mucocoele and yawning after radiation treatment for nasopharyngeal carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1997;9(6):415-417
162. de Wied D. Behavioral pharmacology of neuropeptides related to melanocortins and the neurohypophyseal hormones. *Eur J Pharmacol*. 1999;375(1-3):1-11
163. Singer OC, Humpich MC, Lanfermann H, Neumann-Haefelin T. Yawning in acute anterior circulation stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(11):1253-1254
164. Bethesda, M.D. National Institutes of Health: Third Report of the on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol Adults. Adult Treatment Panel III. Executive Summary”, National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, 2001 01-3670
165. Cattaneo L, Cucurachi L, Chierici E, Pavesi G. Pathological yawning as a presenting symptom of brain stem ischaemia in two patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(1):98-100
166. Walusinski O, Neau J, Bogousslavsky J. Hand up! Yawn and raise your arm. *IntJ Stroke* 2010;5(1):21-27
167. de Lima PM, Munhoz RP, Becker N, Teive HA. Parakinesia brachialis oscitans: report of three cases. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(2):204-206
168. Jung NY, Ahn BY, Park KH, Chung CS, Na DL, Kim EJ. A case of parakinesia brachialis oscitans. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(2):156-158
169. Bauer G, Gerstenbrand F, Hengl W. Involuntary motor phenomena in the locked-in syndrome. *J Neurol*. 1980;223(3):191-198
170. Krasnianski M, Gaul C, Neudecker S, Behrmann C, Schlüter A, Winterholler M. Yawning despite trismus in a patient with locked-in syndrome caused by a thrombosed megadolichobasilar artery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2003;106(1):44-46

171. Ghika J, Vingerhoets F, Bogousslavsky J. Dissociated preservation of automatic-voluntary jaw movements in a patient with biopercular and unilateral pontine infarcts. *Eur Neurol.* 2003;50(3):185-188
172. Bateman D. Neurological assessment of coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(Suppl 1): i13-i17
173. Wimalaratana HS, Capildeo R Is yawning a brainstem phenomenon? *Lancet.* 1988;1(8580),300
174. Berlucchi G, Aglioti S. The body in the brain: neural bases of corporeal awareness. *Trends Neurosci.* 1997;20(12):560-564
175. Jackson SR, Parkinson A, Kim SY, Schürmann M, Eickhoff SB. On the functional anatomy of the urge-for-action. *Cogn Neurosci.* 2011;2(3-4):227-243
176. Crosby L, Parsons LC. Clinical neurologic assessment tool: development and testing of an instrument to index neurologic status. *Heart Lung.* 1989;18(2):121-129
177. Schürmann M, Hesse MD, Stephan KE, Saarela M, Zilles K, Hari R, et al. Yearning to yawn: the neural basis of contagious yawning. *Neuroimage.* 2005.15;24(4):1260-1264

EK 1- NIHSS HESAPLAMA TABLOSU

1a. Bilinç durumu:

0: Uyanık

1: Hafif uyarana hemen cevap var

2: Israrlı, güçlü veya ağırlı uyarana cevap var

3: Cevapsız veya sadece refleks cevap var

1b. Sorular (Kaç yaşındasınız? Hangi aydayız?)

0: İki soruya doğru cevap

1: Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizartri)

2: İki soruya yanlış cevap (veya afazi, koma)

1c. Emirler (Gözlerini aç kapa, sağlam eli aç kapa)

0: İkisini de yapıyor

1: Birisini yapıyor

2: Hiçbirini yapamıyor

2. Bakış

0: Normal

1: Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi

2: Gözlerde zorlu deviasyon, total parezi

3. Görme alanı

0: Kayıp yok

1: Parsiyel hemianopsi

2: Komplet hemianopsi

3: Bilateral hemianopsi veya körlük

4. Fasial paralizi

0: Yok

1: Hafif paralizi, nazolabial oluk silik, fasial asimetri

2: Alt yüzde parsiyel paralizi (tam veya tama yakın)

3: Yüzün üst veya altında tek veya çift taraflı tam paralizi, koma

5a. Motor kol sol (Oturarak 90° yatarak 45° olarak 10 sn havada tutulur)

0: Normal

1: Tutuyor ama yatağa çarpmadı

2: Yerçekimine direnemedi (tam kaldırılabile düşüp yatağa çarptı)

3: Minimal hareket var (tam kaldıramadı)

4: Hiç hareket yok

x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi.

5b. Motor kol sağ

0: Normal

1: Tutuyor ama yatağa çarpmadı

2: Yerçekimine direnemedi (tam kaldırılabile de düşüp yatağa çarptı)

3: Minimal hareket var (tam kaldıramadı)

4: Hiç hareket yok

x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi

6a. Motor bacak sol

0: Normal

1: Tutuyor ama yatağa çarpmadı

2: Yerçekimine direnemedi (tam kadirabilse de düşüp yatağa çarptı)

3: Minimal hareket var (tam kaldıramadı)

4: Hiç hareket yok

x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi

6b. Motor bacak sağ

0: Normal

1: Tutuyor ama yatağa çarpmadı

2: Yerçekimine direnemedi (tam kadirabilse de düşüp yatağa çarptı)

3: Minimal hareket var (tam kaldıramadı)

4: Hiç hareket yok

x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi

7. Ataksi

0: Yok (afazik veya hemiplejik)

1: Tek ekstremitede var

2: Üst ekstremitede var

x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi

8. Duyu

0: Normal

1: Hafif-orta tek taraflı kayıp (dokunulduğunu hisseder) veya afazik/uyanıklık bozukluğu

2: Tam tek taraflı kayıp

(dokunulduğunu hissedemiyor) veya

iki taraflı duyu kaybı veya yanıt

vermiyor veya kuadriplejik veya 1a=3

9. Konuşma

0: Normal

1: Hafif-orta şiddette afazi (ama kısmen de olsa iletişim var)

2: Ağır afazi (hiç iletişim kurulamıyor veya bilgi alışverişi sağlanamıyor)

3: Sözel ifade veya anlama yok veya komada

10. Dizartri

0: Yok

1: Hafif-orta şiddette (ama anlaşılabilir)

2: Anlaşılmaz artikülasyon, anatri veya mutizm

x: Entübasyon veya mekanik engel

11. İhmal

0: Normal veya değerlendirilemedi (görme kaybı)

1: Eş zamanlı iki uyarıyı bir modalitede söndürüyor (taktil veya vizüel)

2: Birden fazla modalitede ihmal

EK 2- MODİFİYE RANKİN SKALASI

Skor	Fonksiyonel Sınıflama
0	Hiçbir semptom yok
1	Semptomlara rağmen anlamlı özürllük yok; tüm rutin işlerini ve aktivitelerini yapabilir
2	Hafif özürllük; daha önceden yaptığı aktivitelerin hepsini yapamaz, fakat kendi özel işlerini başarabilir
3	Orta özürllük; biraz yardıma gereksinim duyar fakat yardımsız da yürüyebilir
4	Orta-ağır özürllük; yardımsız yürüyemez ve yardımsız kendi özel ihtiyaçlarını karşılayamaz
5	Ağır özürllük; yatalak, inkontinansı var ve kalıcı hemşirelik bakımına gereksinim duyar
6	Ölüm

