

TC
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PATENT FORAMEN OVALEDE İSKEMİK İNME İÇİN
İPUÇLARI VE TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Saadet TAŞTABAN BAYRAKTAR

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2011

TC
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PATENT FORAMEN OVALEDE İSKEMİK İNME İÇİN
İPUÇLARI VE TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Saadet TAŞTABAN BAYRAKTAR

**Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

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

**ESKİŞEHİR
2011**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

TC
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Saadet TAŞTABAN BAYRAKTAR'a ait "Patent foramen ovalette iskemik inme için ipuçları ve tedavinin etkinliğinin araştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

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. Necmi ATA
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren başta tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR'e, uzmanlık eğitimime katkıları bulunan değerli hocalarım Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz ERDİNÇ'e, Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Gazi ÖZDEMİR, Sayın Prof. Dr. Nevzat UZUNER, Sayın Prof. Dr. B. Demet ÖZBABALIK ADAPINAR, Sayın Doç. Dr. Ceyhan KUTLU, Sayın Doç. Dr. Serhat ÖZKAN ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Gülnur TEKGÖL UZUNER'e; ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Özge BOLLUK'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Taştaban Bayraktar, S. Patent Foramen Ovaleyeye Bağlı Paradoksal Embolizmde İskemik İnme İçin İpuçları Ve Tedavinin Etkinliğinin Araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2011. Patent foramin ovale, fetal dönemde maternal oksijenize kanın fetal sirkülasyonda sağdan sola şant ile kollabe akciğerleri bypass ederek sistemik sirkülasyona geçmesini sağlayan normalde varolan inter-atrial septal açıklıktır. Patent foramen ovale yolu ile paradoksal emboli oluşumu özellikle kriptojenik inme ile ilişkilidir. ≈%27 normal bireyde PFO bulunabilir. Bu açıdan kriptojenik inmeli hastalarda paradoksal embolizm tanısını koymak için ayrıntılı bir inceleme yapmak gerekmektedir. Bu çalışmadaki birincil amacımız Patent Foramen Ovale saptanan ve kriptojenik iskemik inmesi veya geçici iskemik atağı (GİA) olan hastaların, klinik, laboratuvar, görüntüleme özelliklerinin tespit edilmesi ve diğer kriptojenik inmeli hastalarla kıyaslanmasıdır. İkincil amaçlarımız ise Patent Foramen Ovale saptanan ve iskemik inmesi olan hastaların tedavi stratejilerinin saptanması ve bu tedavilerin etkinliğinin incelenmesidir. Bu çalışmaya hastanemize GİA veya inme nedeniyle başvuran yeni hastalardan TOAST kriterlerine göre kriptojenik inmeli olarak değerlendirilen 118 hasta alındı. Bu hastalara şüpheli paradoksal embolizm araştırmak amacıyla transkranyal doppler (TKD) bubbles çalışması yapıldı. Hastaların 80'inde (%68) PFO pozitif bulundu ve bu tanı transözafagial ekokardiogram (TEE) ile teyit edildi. PFO'su olan ve olmayan kriptojenik inme hastalarında inmenin temel özellikleri ve geleneksel inme risk faktörleri sorgulandı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak kadınlarda (%70) PFO oranı daha yüksek olarak saptandı. Serebrovasküler olay öncesinde öncesinde valsalva manevrası varlığı, son iki haftada uzun süreli seyahat öyküsü, nörolojik defisit ile uyanma ve habitüel horlama paradoksal embolizmi düşündürmelidir. Her iki grupta biyokimyasal ve hiperkoagülasyon parametreleri açısından fark bulunmadı. PFO'su olan 80 hastanın 48'i (%60) perkütan olarak kapatıldı. Perkütan yöntemle kapatılan hastaların uzun dönem klinik takibinde yalnızca bir hastada geçici iskemik atak gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Patent Foramen Ovale, kriptojenik inme, paradoksal embolizm, perkütan kapatma

ABSTRACT

Taştaban Bayraktar, S. Clinical clues to paradoxical embolism in patient with patent foramen ovale and the effect of different therapies on stroke prevention. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2011. Patent foramen ovale, which is an inter-atrial septal defect is normally found in fetal life. It provides by-pass of maternal oxygenated blood through the collapsed lung to systemic circulation via right to left shunting. PFO is related to cryptogenic ischemic stroke. It is normally found in $\approx 27\%$ normal objects. Therefore intensive examination is needed for the diagnosis of paradoxical embolism secondary to PFO. We aimed to compare the clinical, neuroimaging characteristics and biochemical parameters of PFO patients with cryptogenic stroke patients without PFO. Our secondary aim is to evaluate the effect of different therapies on the prevention of cerebrovascular events in patients with PFO related cryptogenic stroke. One hundred eighteen patients with cryptogenic stroke and transient ischemic attack were included to our study according to TOAST criteria. All patients underwent transcranial doppler bubbles study for the diagnosis of right to left shunting. PFO was found in 80 patients (68%) and the diagnosis was confirmed by transesophageal echocardiogram (TEE). In regards to demographic characteristics and traditional risk factors there were no difference between two groups. However among patients with cryptogenic stroke the proportion of female sex is higher in PFO patients (70%) compared with patients without PFO. The presence of a Valsalva maneuver preceding the onset of focal neurological symptoms, waking up with stroke or TIA, history of habitual snoring, history of long travel should raise the suspicion of the diagnosis of paradoxical embolism. Biochemical and hypercoagulation parameters were not different between two groups. Among 80 patients with PFO, 48(60%) patients were treated with percutaneous closure. Only one patient had transient ischemic attack during the follow up after the percutaneous closure.

Key Words: Patent Foramen Ovale, cryptogenic stroke, paradoxical embolism, percutaneous closure.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Patofizyoloji	4
2.4. İskemik İnmede Risk Faktörleri	5
2.5. Etyolojiye Göre Sınıflandırma	13
2.6. İskemik İnmede Klinik	17
2.7. İskemik İnmede Tanı Yöntemleri	19
2.8. İskemik İnmede Prognoz	22
2.9. İskemik İnme ve Patent Foramen Ovale	23
2.9.1. Patent Foramen Ovale ile İlişkili Kriptojenik İnmede Potansiyel Mekanizmalar	24
2.9.2. İskemik İnme ve Patent Foramen Ovale İlişkisi	26
2.10.2	26
2.10.3. Paradoksal Embolizm, İskemik İnme ve Klinik Tanı	27
2.10.4. Patent Foramen Ovale Tanısında Laboratuvar Tanı Metodları	30
2.10.5. Rekürren İnme Riski ve Patent Foramen Ovale	32
2.10.6. Patent Foramen Ovale’de Tedavi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	46

	Sayfa
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	53
EKLER	
Ek 1- Modifiye Rankin Skalası	
Ek 2- Nihss Hesaplama Tablosu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACA	Anterior Serebral Arter
AHA/ASA	American Heart Association/American Stroke Association
AİCA	Anterior İnfirior Serebellar Arter
ANA	American Academy of Neurology
ASA	Atrial Septal Anevrizma
ASCOT-LLA	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTA	Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
CADASİL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical İnfarcts and Leukoencephalopathy
CLOSURE I	Closure to Established Current Standard of Care Treatment
DSA	Dijital Subtraksiyon Anjiyografi
DVT	Derin Ven Trombozu
EG	Embolik Görüntü
GİA	Geçici İskemik Atak
IHS	Uluslararası Başağrısı Derneği
Kİİ	Kriptojenik İskemik İnme
MB	Mikrobubble
MCA	Medial Serebral Arter
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MRS	Modifiye Rankin Skoru
NIHSS	National Institue of Stroke Scale
OCSP	Oxfordshire Comminity Stroke Project
OSA	Orta Serebral Arter
OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PE	Pulmoner Emboli
PELVİS	Paradoxical Emboli From Large Veins in Ischemic Stroke Study
PFO	Patent Foramen Ovale
PICSS	PFO in Cryptogenic Stroke Study

PICA	Posterior İnferior Serebellar Arter
RESPECT	The Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing Trial
SCA	Superior Serebellar Arter
SPARC	Stroke Prevention Assesment of Risk in a Community
SVO	Serebro Vasküler Olay
TEE	Trans Özefagial Ekokardiografi
TKD	Transkranial Doppler ultrasonografi
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TTE	Trans Torasik Ekokardiografi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Patent Foramen Ovalenin Şematik Şekli	25
3.1. Transkraniyal Dopplerde Valsalva Esnasında PFO Pozitif ve Negatif Hastanın Görüntüsü	39
4.1. Perkütan Kapatma Yönteminde Kullanılan Katater Örneği (Amplatzer)	44
4.2. Anjiyografide Starflex Perkütan Kapatma Cihazının PFO'yu Kapatmak İçin Yerleştirilmesi	45

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Transkranyal Doppler'in Klinik Kullanım Alanları	21
2.2. İnteratrial Anormalliklere Bağlı İnme Tanısında Yardımcı Klinik İpuçları	28
2.3. Patent Foramen Ovale'ye Bağlı Kriptojenik Serebrovasküler Hastalıklarda Transkateter Kapatma Endikasyonları	34
4.1. Patent Foramen Ovale'si Olan Ve Olmayan Kriptojenik İnme Hastalarının, İskemik İnme İçin Risk Faktörleri Ve Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	41
4.2. Paradoksal Embolizmi Düşündüren Klinik İpuçları	42
4.3. Patent Foramen Ovale'si Olan ve Olmayan Kriptojenik İnmeli Hastaların Total Serum Homosistein, Vitamin B12 Düzeyleri ile Koagülasyon Anormalliklerinin Karşılaştırılması	43
4.4. Patent Foramen Ovale'si Kapatılan Hastalarda Kullanılan Kataterler	44

1.GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklar, popülasyonlarda sosyoekonomik önemi giderek artan bir hastalıktır. Tüm dünyada en önemli mortalite sebeplerinden üçüncü sırada gelmektedir. Serebrovasküler hastalıklar ayrıca uzun dönem sakatlığın ana nedenidir ve hastalar, aileleri ve sağlık kurumları için çok büyük emosyonel ve sosyoekonomik sorunlara yol açmaktadır. Beyin damar hastalığı, strok, inme de aynı amaçla kullanılan sözcüklerdir.

Dünya sağlık örgütünün tanımına göre inme, “Vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın, fokal yada global serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesiyle karakterize klinik bir sendromdur”. Semptomlar 24 saatten uzun sürer ve ölümle sonuçlanabilir. İnmenin toplumsal yükü çok ağırdır. İnmeli hastaların %20’si erken dönemde olmak üzere %30’u bir yıl içinde ölmekte, yaşayanların üçte biri de günlük işlerinde başkalarının yardımıyla yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Nüfusu giderek yaşlanan ülkemizde de inmenin çok önemli ve önlenabilir bir sağlık sorunu olduğu açıktır (1).

İnmeli hastalarda kardiyak incelemelerin daha ayrıntılı yapılması sonucunda, kanın sağdan sola şantı ile embolinin sistemik dolaşıma geçmesine yol açan lezyonlar da daha sık görülmeye başlanmıştır. Bunların içinde en sık görüleni Patent Foramin Ovale (PFO)’ dir. Ancak normal popülasyonda da PFO’nun sık olması, inmeli bir hastada bu lezyonla karşılaşıldığında inmenin nedeni mi yoksa insidental bir bulgu mu olduğu sorusunu gündeme getirmektedir (2). Bilindiği gibi gelişmiş tanı metodlarına rağmen inmeli hastaların %35-40’da inme etyolojisi bulunamayabilir (kriptojenik inme) (3). Bu oran 55 yaşın altında olan hastalarda daha fazladır (4). İnmesi olmayan normal insanlarda da %25 oranında PFO bulunması sebebiyle iskemik inme nedeninin PFO’ya bağlı olup olmadığının saptanması oldukça önemlidir.

Bu çalışmada amaç, PFO saptanan ve iskemik inmesi olan hastaların, klinik, laboratuvar, görüntüleme özelliklerinin tespit edilmesi ve diğer kriptojenik inmeli hastalarla karşılaştırılmasıdır. Ayrıca PFO saptanan hastalarda inme gelişimine zemin hazırlayan faktörlerin incelenmesi, PFO’su olmayan kriptojenik inme hastaları ile PFO’ya bağlı kriptojenik inme hastalarının bu açıdan

karşılaştırılmasıdır. PFO saptanan iskemik inmeli hastaların tedavi stratejilerinin ve bu tedavilerin etkinliğinin incelenmesi de hedeflenmiştir

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Beyin damarlarının emboli veya trombus nedeniyle tıkanması, yırtılarak kanın damar dışına çıkması veya beyni besleyen arterlerde ileri derecede darlık olması sonucu ortaya çıkan klinik tablolara inme denir. İnme sonucu bilinç bozukluğu, parezi veya pleji, afazi, dizartri, hemianopsi ve denge bozukluğu gibi klinik bulgular ortaya çıkabilir. Beyin kan akımı anatomisinin 1800'lü yıllarda ilk kez Charcot tarafından tanımlanmasından beri, beyin kan akımıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Roy ve Sherrington 1890'da ilk kez beyin kan akımındaki değişikliklerle birlikte nörolojik fonksiyonların bozulduğunu yayınlamışlardır (5).

2.2. Epidemiyoloji

İNME, dünya toplumlarında ölüm nedeni olarak üçüncü, sakatlık ve özürlülükte ise ilk sıradadır. Amerika'da her yıl 500.000 yeni veya tekrarlayan inme vakası ortaya çıkmakta ve sağlık harcamalarında yıllık 40 milyon dolardan fazla maliyete neden olduğu bilinmektedir. Ülkemizde ise tahmini rakam, minör inmeler için 500 Türk Lirası (TL), major inmeler için 2000-4000 TL arasındadır.(6)

Epidemiyolojik veriler, her yıl dünya nüfusundan 2000/milyon kişinin inme geçirdiğini göstermektedir. Bunların üçte biri ölmekte, üçte biri özürlü kalmakta, üçte biri de kısmen iyileşmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, yaş, cins, ırk ve değişik coğrafik bölgelerde farklı inme oranları mevcuttur. Erkeklerde 40-69 yaşları arasında inmeden dolayı ölüm oranı 40-250/100.000 iken kadınlarda bu oran 20-160/100.000'dir. Doğu Avrupa ve Japonya'da ölüm oranları daha yüksektir.

Ülkemizde inmenin prevalans ve insidansına ait sağlıklı veriler yoktur. Türk Çok Merkezli inme Çalışması sonuçlarına göre (1996), bulgular Türkiye nüfusuna göre oranlandığında her yıl 125.000 yeni inme olgusu görüldüğü tahmin edilmektedir. Mortalite oranı %24 olarak bulunmuştur. Tüm inme vakalarının %71,2'si iskemik, % 28,8'i hemorajik inme vakaları olarak kaydedilmiştir (7).

Risk faktörlerinin daha iyi tanınması ve tedavi edilmesiyle, inme sıklığı ve buna bağlı mortalite son yıllarda azalmıştır. Ancak gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun

artması, gelişmekte olan ülkelerde de enfeksiyon ve diğer ölüm nedeni hastalıkların daha iyi tedavi edilmesi nedeniyle, önümüzdeki yıllarda inme sıklığında tekrar artış beklenmektedir.(8,9)

2.3. Patofizyoloji

Beyin, iskemik toleransı sınırlı olan bir dokudur. Global iskemi sırasında, yani beyni besleyen bütün damarlarda kan akımı kesildiği zaman, iskemiye hassas bölgelerde dakikalar içerisinde kalıcı hasar meydana gelir. Fokal iskemide ise geri dönüşsüz zedelenme daha uzun sürede meydana gelir. Bunun nedeni tıkanan damarın beslediği sahada beyin kan akımının kollaterallerce kısmen sürdürülebilmesidir. Normal yetişkinlerde beyin kan akımı, istirahatte 100 gram beyin dokusu için, dakikada 50 mililitre'dir. Serebral metabolik oksijen miktarı 100 gram beyin dokusu için dakikada 165 milimol'dür. Kan akımı 100 gram beyin dokusu için dakikada 18 mililitre'ye düştüğünde beyin hücrelerinin fonksiyonu bozulur. Kan akımı dakika'da 8 mililitre'ye düştüğünde ise hücre ölümü gerçekleşir.

Beyin, oksijen ve glukozu sistemik dolaşımdan alır. Sistemik dolaşımdan serebral mikrosirkülasyona gelen kan akımının azalmasıyla ortaya çıkan iskemiden birkaç dakika sonra biyokimyasal bulgular görülür. Beyin enerji metabolizması bozulur, anaerobik glukolizis oluşur. İntrasellüler kalsiyum ve sodyum iyonu birikir, eksitotoksik nörotransmitterlerin salınımı artar. Anaerobik glukoliz sonucu laktat seviyesi artar ve asidoz ortaya çıkar. Serbest radikaller oluşur, lipaz ve proteaz enzimlerinin salınımı artar ve hücre ölümü meydana gelir (10).

İskemik penumbra, beyin kan akımının bozulması sonucu hücre yapısının korunduğu, ancak fonksiyonları bozulan muhtemelen kurtarılabilir bölgedir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, nörolojik kaybın ortaya çıktığı "fonksiyonel eşik" ve hücre ölümünün meydana geldiği "morfolojik eşik" olmak üzere iki farklı kan akımı değerinin olduğunu ortaya koymuştur. Bu eşiklerin mutlak değerleri türlere göre farklılık göstermektedir. Fonksiyonel eşik ile morfolojik eşik arasındaki kan akımı değerlerine sahip olan bölge "penumbra" olarak adlandırılmıştır (11).

İskemik 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 bile penumbranın infarkta dönüşmesine yol açar.

Damar içerisinde inflamatuvar hücre aktivasyonunun oluşumu, lökositlerin damar duvarına yapışmasına ve agregasyonuna neden olarak, kan akımının daha da azalmasına ve infarkta dönüşmesine yol açarlar. Yine iskemik alanda oluşan serbest oksijen radikalleri de penumbranın infarkta dönüşmesinde ve kalıcı hasarın oluşmasında önemli rol oynamaktadır (12). İskemik penumbra, elektrofizyolojik olarak da aktiftir. Bu alanda rekürren iskemik depolarizasyonlar oluşur. Bunlara periinfarkt depolarizasyonlar denir. İskeminin oluşumundan sonra bir saat içinde başlarlar ve iskemik çekirdeğin periferinden başlayıp penumbraya doğru yayılırlar. Yayılan bu dalgalar spreading depresyon dalgalarına benzerler. Bu depolarizasyon dalgaları, iskemik enerji defisitinin daha da artmasına neden olarak doku harabiyetini artırır ve penumbranın infarkta dönüşmesine yol açarlar (13).

İnfarkttan sonra, infarktın yaşıyla ilgili mikroskopik değişiklikler belirtilmiştir. Mikroskopik değişiklikler, infarkttan hemen sonra veya 6 saate kadar genelde görülmezler. Başlangıçta nöronlarda şişme, daha sonra küçülme, hiperkromazi ve piknozis görülür. Astrositlerde şişme ile fragmantasyon ve endotel hücrelerinde şişme ortaya çıkar. İskemiden sonra 4 saat içinde nötrofil infiltrasyonu ortaya çıkar ve 36 saat sonra kaybolur. Kırksekiz saat içinde mikroglialer proliferer olur. Makrofaj infiltrasyonu ortaya çıkar ve myelin yıkımı oluşur. Kapiller neovaskülarizasyonu ortaya çıkar. Nekroz alanındaki elementler reabsorbe olur ve glial ve fibrovasküler elemanlardan oluşan infarkt kavitesi oluşur. Geniş infarktlarda üç tane dağılım zonu vardır. Bunlar; en içte koagülasyon nekroz alanı, bunun dışında vakuolize nötrofil, lökosit infiltrasyonu, şişmiş aksonlar ve kapillerden oluşan santral zon ve en dışta hiperplastik astrosit ve çeşitli nükleer boyanmalardan oluşan marjinal zondur (14).

2.4. İskemik İnmede Risk Faktörleri

Akut inme tedavisindeki gelişmelere rağmen, inme, ölüm ve sakat bırakmadaki önemini hala korumaktadır. Bunun için risk faktörlerini belirleyip bunlardan korunmak, toplum sağlığı ve ülke ekonomisi açısından önemlidir (15).

Risk Faktörlerinin Sınıflandırılması**I– Değiştirilemeyen Risk Faktörleri**

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

II– Değiştirilebilen Risk Faktörleri

1. Hipertansiyon
2. Değişik derecelerde glukoz intoleransı
3. Kalp Hastalıkları
4. Hiperlipidemi
5. Sigara
6. Asemptomatik karotis stenozu
7. Orak hücreli anemi
8. Alkol kullanımı
9. Obezite
10. Beslenme alışkanlıkları
11. Fiziksel inaktivite
12. Hiperhomosistinemi
13. İlaç kullanımı ve bağımlılığı
14. Oral kontraseptif kullanımı
15. Hormon replasman tedavisi
16. Hiperkoagülabilité
17. Fibrinojen
18. Migren
19. İnflamasyon/ İnfeksiyon
20. Uykuda solunum bozuklukları

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

- a) Yaş:** Yaşla birlikte inme görülme oranı da artmaktadır. İnme oranı, 55 yaşından sonra her 10 yılda iki kat artmaktadır. 90 yaşında %50 civarındadır.
- b) Cins:** İnme erkeklerde kadınlara göre daha sıklıkla görülmektedir. Yetmişbeş yaşından sonra kadın erkek oranı eşitlenmektedir. Kadınlarda inmeye bağlı ölüm oranı ise daha yüksektir.
- c) Irk:** Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda inme görülme oranı, beyaz ırka göre daha yüksektir.
- d) Aile Öyküsü:** Ailede ve 1. derece akrabalarda inme hikâyesi olanlarda aile hikâyesi bulunmayanlara göre risk daha yüksektir. Monozigot ikizlerde inme riski, dizigot ikizlere göre daha yüksektir (16).

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

1-Hipertansiyon:

Tüm inme tipleri için (iskemik, hemorajik) önemli bir risk faktörüdür. İnme sıklığını 3–4 kat artırmaktadır. İzole sistolik ya da izole diastolik hipertansiyon bulunması veya her ikisinin birlikte bulunması inme riskini artırmaktadır. Mc Machon ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sistolik kan basıncının 10–12 mmHg, diastolik kan basıncının 5–6 mmHg düşürülmesi ile inme görülme riskinde %38 oranında azalma olduğunu göstermişlerdir. Diastolik kan basıncının 5–6 mmHg azaltılması ile inme riski 3 kat azalmakta ve bu azalmanın ilaçlarla ilgili olmadığı bildirilmektedir. Yine inme geçiren hastalarda çeşitli ilaçlarla hipertansiyonun kontrol altına alınmasının, tekrarlayan inme oranını %20 oranında azalttığı da gösterilmiştir (17).

2-Diabetes Mellitus:

Diabetes Mellitus iskemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür. İnme hastalarında olgu-kontrol çalışmaları ya da prospektif epidemiyolojik araştırmalarla rölatif riskin 1,8-6 kat arttığı görülmüştür. Büyük damar aterosklerozunu hızlandırdığı, düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolleri üzerine olumsuz etkide bulunduğu ve hiperinsülinemi yoluyla aterosklerotik plağı büyüttüğü bilinmektedir.

3-Kalp Hastalıkları:

Akut iskemik inme nedeniyle başvuran hastaların yaklaşık %20'sinde nedenin kardiyak kökenli olduğu gösterilmiştir. Genç yaşta görülen inmelerde bu oran %40'lara kadar yükselmektedir. Kalp hastalıkları birkaç yolla inmeye neden olmaktadır. Bunlar:

1- Kalp kapaklarında veya endokardiyumda mevcut trombusun serebral damarları tıkanmasıyla ortaya çıkar.

2- Kalp ritim bozukluğu veya kalp yetmezliğine bağlı serebral perfüzyonun bozulmasıyla oluşur(18).

Potansiyel kardiyoemboli kaynakları Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflamasında yüksek risk grubu ve orta risk grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır(19):

Yüksek Riskli Nedenler

- * Mekanik Protez Kapak
- * Atriyal Fibrilasyonlu Mitral Stenoz
- * Atriyal Fibrilasyon
- Stenoz
- * Sol Atriyum / Atriyal apendikte trombus
- * Hasta Sinüs Sendromu
- * Yeni myokard infarktı (<4 hafta)
- * Sol ventrikülde trombus
- * Dilate kardiyomyopati
- ay)
- * Akinetik sol ventriküler segment
- * Atrial miksoma
- * Enfektif Endokardit
- * Hipokinetik sol ventriküler segment

Orta Riskli Nedenler

- * Mitral Valv Prolapsusu
- * Mitral Annulus kalsifikasyonu
- * Atriyal Fibrilasyonsuz Mitral
- Sol atriyal trombus
- * Atriyal septal anevrizma
- * Patent foramen ovale
- * Atriyal flutter
- * Myokard infarktı (>4 hafta <6
- Biyoprotez kalp kapagı
- * Bakteriyel olmayan trombus
- * Konjestif kalp yetmezliği

4-Hiperlipidemi:

Serum total kolesterol ve LDL fazlalığının aterosklerozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HDL kolesterol düşüklüğü de koroner kalp hastalığı ve

inmeyle ilişkilidir. Anglo–Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT–LLA) çalışmasında lipid düşürücü ajanlarla yapılan çalışmada statinlerin, inmede primer korumada etkili olduğunu göstermiştir (20). Lipid düşürücü ajanlar, aterosklerotik plak oluşumunu yavaşlatarak ve plak formasyonunu stabilize ederek inmeden korunmada etkili olmaktadır. “Multiple risk factor intervention trial” çalışmasında yüksek kolesterol düzeyi ile inmeye bağlı mortalite arasında direkt ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Risk, kolesterol düzeyi 240–279 mg/dl arasında ise 1.8, 280mg/dl’nin üzerinde ise 2.6 kat artmaktadır (21).

5-Sigara:

Sigara, erkek ve kadınlar için tüm yaş gruplarında iskemik inme açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Sigara içenlerde, içmeyenlere göre iskemik inme 2-3 kat artmaktadır. Sigara, karotis damarlarında ateroskleroza yol açarak inmeye neden olmaktadır. Bu risk, sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra içmeyenlerle aynı düzeye inmektedir (22).

6-Asemptomatik Karotis Stenozu:

Karotis bifurkasyonundaki aterosklerotik lezyonlar, iskemik inme için oldukça önemli bir nedendir. Asemptomatik karotis stenozu bulunan kişilerde 1 yıllık inme riski %1.5 ve 5 yıllık inme riski de %7.5 civarındadır. Asemptomatik karotis stenozu, Geçici iskemik Atak (GİA) ile birlikte ise inme riski yıllık %10.5 civarındadır. Karotis arter hastalığının patofizyolojisinde plak oluşumu önemli bir yer tutmaktadır. İnme riskinde plak yapısı, karotis arter stenozunun derecesinden daha önemli bir faktördür. Unstabil, ülser ve heterojen plaklar embolizm için büyük risk oluşturmaktadır (23).

Asymptomatic Carotid Atherosclerosis (ACAS) çalışmasında endarterektomi yapılan vakalarda, medikal tedavi görenlere göre 5 yıllık mutlak risk azalması %5,9’dur. Bu durumda %60–99 darlığı olan ve beklenen yaşam süresi 5 yıldan fazla olan vakalara operasyon önerilmektedir (24).

7-Orak Hücreli Anemi:

Otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Yirmi yaşına kadar görülen inmelerde %11 gibi oldukça yüksek oranda görülmektedir. Sık kan transfüzyonlarıyla birlikte inme riski azalmaktadır. Yüksek riskli olguların ayırt

edilmesinde TKD önemli bir yöntem olup, yüksek serebral kan akım hızı olan olgularda inme riskinin yılda %10 artış gösterdiği tespit edilmiştir (25).

İskemik inme oluşumundaki diğer hematolojik faktörler ise: Artmış hemotokrit, hemoglobin konsantrasyonu ve artmış kan viskozitesidir. Faktör VIII, Won Willebrand's faktör yüksekliği, Antitrombin III ve protein C eksikliğinde de iskemik inme riski artmaktadır (26).

Antifosfolipid antikoları, tromboz oluşumunu artırarak iskemik inmeye yol açmaktadır. Özellikle 50 yaşından küçük ve antikardiyolipin antikoları pozitif olanlarda risk daha yüksektir (27).

8- Alkol Kullanımı:

Alkol tüketimi ile inme arasındaki ilişki oldukça kompleks olup, bu risk profili iskemik inme için "J" şeklinde kabul edilmektedir. Günde 2 kadehe kadar alkol tüketiminin HDL kolesterol artışı, trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi mekanizmalarla iskemik inme riskini azalttığı öne sürülmektedir. Fakat daha yüksek miktarlarda alkol, hipertansiyon, hiperkoagülabilitate ve kardiyak aritmilerde artışa yol açarak riski artırmaktadır (28).

9- Obezite:

Vücut kitle indeksinin 30 kg/m²'nin üzerinde olması ile karakterize olan ve özellikle erkeklerde sık görülen abdominal obezitenin, diğer risk faktörleri ile birlikte oluşunun dışında, indeksteki artışa paralel olarak inme riskini 1.75- 2.37 kat artırdığı tespit edilmiştir (28).

10- Beslenme Alışkanlıkları:

Diyetteki yağ miktarı, çeşidi ve balık tüketimi ile koroner arter hastalıkları arasında ilişki bulunmakla birlikte, inme ile ilişkileri halen çelişkilidir. Ayrıca diyete C veya E vitaminlerinin eklenmesinin inme riskini düşürmediği ortaya çıkmıştır (28).

11- Fiziksel İnaktivite:

Düzenli fiziksel egzersizin inme riskini azalttığına ilişkin veriler mevcuttur. Bu azalma diğer bilinen risk faktörlerinin (obezite, hipertansiyon, hiperglisemi) yanı sıra, plazma fibrinojen düzeyinin azalması ve plazma tPA ve HDL kolesterol seviyesinin artışına bağlı olabilir (28).

12- Hiperhomosisteinemi:

Artmış kan homosistein düzeyi, ateroskleroz ve tromboz için risk olabilir. Çalışmalarda inmeyle olan ilişkisi gösterilmiştir.

13- İlaç Kullanımı ve Bağımlılığı:

Madde kullanımına bağlı her türlü inme görülebilmekle birlikte bu konuda geniş epidemiyolojik çalışmalar mevcut değildir. Sınırlı çalışmalarda inme riskinin yaklaşık 7 kat arttığı bildirilmektedir. Parenteral ilaç kullananlarda endokardit, emboli oluşup buna bağlı inme gelişebilir. Kokain daha çok hemorajik inme olmak üzere iskemik inmeye de neden olurken, amfetamin ve psikostimülan ilaçlar vaskülit oluşturup inmeye neden olurlar (28).

14- Oral Kontraseptif Kullanımı:

Oral kontraseptiflerin inme yapma riski, içeriklerindeki estradiol miktarı ile ilişkili olup, 50 mikrogram'dan fazla estradiol içeren ilk jenerasyon ilaçlarda bu risk yüksektir. Son zamanlarda kullanılan düşük estradiollü ve kombine preparatlarla yapılan çalışmalarda (WHO çalışması ve Transnational Case Control) ise, iskemik ve hemorajik inme riskinde hafif bir artış gözlenmiştir. Bu nedenle, özellikle 35 yaş üzerinde olan, ailede subaraknoid kanama öyküsü bulunan, sigara içen, migren ve hipertansiyonu bulunan kadınların hormonal kontraseptifleri kullanmaması gerekir (28).

15- Hormon Replasman Tedavisi:

Framingham çalışmasında hormon replasman tedavisi yapılan kadınlarda aterotrombotik inme riski 2.6 kat artmış olarak bulunmakla birlikte, daha sonra yapılan çalışmalarda bu doğrulanmamıştır. 59337 kadının ortalama 16 yıl izlendiği "Nurses' Health" çalışmasında inme ile hormon preparatları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (28).

16- Hiperkoagülabilité:

Hiperkoagülopatiye yolaçan trombofililer (Protein C ve S eksikliği, APC rezistansı, ATIII eksikliği ve protrombin 20210 mutasyonu) öncelikle venöz trombozlara yolaçarlar. Diğer risk faktörleri elimine edildiğinde, iskemik inme için gerçek risk değerleri oldukça kuşkuludur. Ancak bir çalışmada PFO bulunan inmeli hastalarda hiperkoagülopati olduğu tespit edilmiştir (29).

17- Fibrinojen:

1984'te yapılan bir isveç çalışması ve 1997'de Smith ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada fibrinojen yüksekliği, inme risk faktörü olarak belirlenmiş olmasına karşın, 1999'da yapılan ARIC çalışmasının analizinde yaş, hipertansiyon, hematokrit seviyesi, obezite ve diabet ile ilgili bulunması nedeniyle bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. 5113 hastayı kapsayan yakın zamanda yapılan bir meta-analizde ise, inme veya GİA geçiren ve fibrinojen seviyesi ortalamanın üzerinde bulunan hastaların 5 yıllık takibinde iskemik inme riskinde hafif bir artış bulunmuştur (HR:1,34) (29).

18- Migren:

Her ne kadar migren sık görülen bir hastalık olsa da migrene bağlı inme oldukça nadir olarak gözlenir. Migrenöz inme genç bayanlarda daha sık gözlenir. Auralı migreni olup migren atağı sırasında iskemik infarkt geçiren vakalar migrenöz inme tanısı alabilirler. Diğer inme nedenlerinin ekarte edilmesi migrenöz inme tanısı koymak için esas olandır. Özellikle sigara içen, auralı migreni olan genç hastalarda iskemik inme açısından modifiye risk faktörü olabilir. Bununla beraber özellikle auralı migreni iskemik inme açısından risk faktörü olarak bulan çalışmalar yanında, risk faktörü olarak saptamayan çalışmalar da vardır (30).

19- İnflamasyon/İnfeksiyon:

Gerek intrasellüler adezyon moleküllerinin aterosklerozlu bölgede endotel tarafından eksprese edilmesi, gerekse endarterektomi preparatlarında aktive T lenfositleri ve makrofajların bulunması, akut inflamatuvar cevabın, plak destabilizasyonu ve semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmektedir (31).

20- Uykuda Solunum Bozuklukları:

Son yıllarda giderek artan sayıda çalışmada, obstrüktif uyku apnesi olan kişilerde inme riskinin arttığı gösterilmiştir. Ağır uyku apnesi olan 1651 hastanın 10 yıllık takibinde fatal ve non fatal kardiyovasküler olayların arttığı tespit edilmiştir (OR:2.87, 3.17) Horlama ise genellikle hipertansiyon kontrolünü güçleştirerek inme riskini arttırmaktadır. Uykuda solunum bozukluğu olan olgularda, bu sırada ortaya çıkan oksijen saturasyon düşüklüğü, muhtemelen kardiyak aritmilere (AF gibi) de yolaçmaktadır (32).

2.5. Etyolojiye Göre Sınıflandırma

İnmeli bir olguda ilk sorulacak soru bunun iskemik mi yoksa hemorajik mi olduğudur. Bu ayırım yapıldıktan sonra inme alt tipleri belirlenmelidir (33). Serebral infarktlarda etyolojiye göre sınıflandırma, akut iskeminin tedavisi ve prognozunu yanı sıra, ikincil koruma açısından çok önemlidir. Buna karşılık, klinik ve nöroradyolojik bulguların bazı iskemik inme alt gruplarında benzerlikler göstermesi nedeniyle, etyolojik sınıflandırma oldukça güçtür (29).

Bamford ve arkadaşları 1991 yılında klinik bulguları ön planda tutarak bir sınıflandırma yapmışlarsa da bu sınıflandırmada potansiyel etyolojiye yer verilmemiştir (34). Olgular bu sınıflamada dört ayrı grup içinde değerlendirilmişlerdir; TACI (total anterior sirkülasyon infarktları), PACI (parsiyel anterior sirkülasyon infarktları), POCI (posterior sirkülasyon infarktları) ve LACI (laküner infarktlar). Bu sınıflama sistemi, erken evrede prognozla ilgili belirli bir oranda öngörü yapılmasına olanak sağlamaktadır.

TACI: Yüksek kortikal disfonksiyonu (afazi, aleksi, agnozi, apraksi, diskalküli, viziyo-spasial bozukluklar vs), motor/duyusal ve homonim hemianopsi bulguları beraber görülür.

PACI: Sadece yüksek kortikal disfonksiyon bulguları veya üç TACI komponentinden ikisi veya sınırlı kontralateral motor/duyusal 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 alır.

LACI: Bu inme komponenti içinde pür motor, pür duyusal, dizartri, ataksik hemiparezi ve beceriksiz el sendromu yer alır.

Bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG), ekstrakraniyal Doppler ultrasonografi, anjiyografi, transtorasik ve transözofajial ekokardiyografi (TTE, TEE) ile inceleme yöntemlerine dayalı etyolojik sınıflama zaman alıcı ve pahalıdır. Bütün incelemeler tamamlandığı halde etyolojisi belirlenemeyen olguların oranı %20-40 arasında değişmektedir. Bamford ve arkadaşlarının tanımladığı OCSF klinik sınıflaması ile henüz BT ve MRG normal iken bile olgular klinik olarak değerlendirilebilmektedir. Bu klinik sınıflama, akut

dönemde maksimum defisit bulguları göz önüne alınarak, görüntüleme özelliklerinden bağımsız olarak yapılır (34).

1993 yılında yayınlanan TOAST ‘‘Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment’’ çalışmasında kullanılan sınıflandırma ise, klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verdiği için günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. İskemik inmelerde klinik alt grupların belirlenmesi, inme tedavi stratejilerinin seçimi, erken ve geç dönem prognoz hakkında bilgi vermesi açısından önemlidir. Özellikle tedavinin risk ve yararı arasındaki denge, iskemik inme alt gruplarında ayrı özellikler taşır (35).

TOAST sınıflama sistemi 5 kategori içermektedir.

İskemik İnme Alt tipleri (TOAST, 1993)

1. Büyük damar hastalığı (tromboz veya emboli)
 2. Kardiyoembolizm
 3. Küçük damar hastalığı (lakün)
 4. Belirlenebilen diğer etyolojiler
 5. Etiyolojisi belirlenemeyen inme
- * İki veya daha fazla neden
 - * Negatif değerlendirme
 - * Tamamlanamayan değerlendirme

Hasta ilk karşılaşmada elde edilen muayene bulguları, elektrokardiogram ve ekokardiyografi gibi kalbe yönelik testler, kan sayımı, ekstrakraniyal arterlere yönelik Doppler görüntüleme bulguları ve beyin görüntülemesindeki bulgularla bu gruplardan birine dâhil edilir.

Büyük Damar Hastalığı:

Bu hastalarda klinik bulgular yanı sıra görüntülemelerde, beyni besleyen ana damarlardan birinde ya da kortikal dalında ateroskleroz sonucu geliştiği düşünülen oklüzyon ya da %50’den fazla darlık vardır. Klinik tablo, tıkanan artere göre değişir. Kortikal fonksiyon bozuklukları, beyin sapı ve serebellar disfonksiyon bulguları olabilir. Lezyon kortekste, subkortekste, beyin sapında, serebellumda olabilir ve 1.5 cm’den daha büyük olabilir. Hastalarda geçici iskemik atak ve periferik arter hastalığı bulgularının bulunması klinik tanıyı desteklemeye yardımcıdır. İnfarkt bölgesini sulayan intrakraniyal veya ekstrakraniyal bir arterde

saptanacak %50'den fazla (aterosklerotik) darlık bu kategori tanısı için gerekli ve yeterli kanıttır. Tanısal yöntemlerle potansiyel kardiyojenik emboli kaynakları dışlanmalıdır. Bu olgularda arterden artere emboli, darlık distalinde hemodinamik yetmezlik veya bu iki mekanizma bir arada rol oynayabilir (36).

Kardiyoembolizm:

Bu kategorideki hastalarda büyük oranda kalpten kaynaklanan emboliler arteryel oklüzyona neden olmaktadır. Kardiyak emboli kaynakları yüksek ve düşük dereceli olmak üzere 2 farklı risk grubuna ayrılmıştır. Kardiyoembolik inme tanısı için en az 1 potansiyel kardiyak emboli kaynağı gösterilmelidir.

Kardiyoembolik İnme Nedenleri ve Risk Düzeyleri

Yüksek Risk

Atrial fibrilasyon
Hasta sinüs sendromu
Sol atrial trombus
Sol atrial miksuma
Mitral stenozu
Protez kapak segmenti
Endokardit
Sol ventriküler trombus
Sol ventriküler miksuma
Yeni geçirilmiş myokard infarktüsü
Dilate kardiyomyopati

Düşük Risk

Patent foramen ovale
Atrial septal anevrizma
Mitral anulus kalsifikasyonu
Mitral valv prolapsusu
Kalsifiye aort stenozu
Akinetik-diskinetik ventrikül duvar
Subaortik hipertrofik kardiyomyopati
Konjestif kalp hastalığı

Kardiyoembolik inmenin klinik ve radyolojik olarak büyük damar hastalığına sekonder olan inmeden ayrımı güçtür. Geçirilmiş sistemik emboli öyküsü, geçici iskemik atak ya da birden fazla vasküler sulama alanında kronik infarkt varlığı bu tanıyı desteklemektedir.

Kardiyoembolik inmeler, tüm iskemik inme nedenlerinin %15-%20'sini oluşturur. Genç hastalarda bu oran %35'lere kadar çıkmaktadır. Son on yılda transözofajial ekokardiyografinin (TEE) kullanılmaya başlanmasıyla birlikte potansiyel kardiyak emboli kaynaklarına rastlama sıklığı da artmıştır. Bununla birlikte, inme geçirmemiş kontrol gruplarında da bu emboli kaynaklarının sık

görülmesi, inmeden birebir sorumlu tutulmaları konusunda tedbirli olmayı gerektirmektedir. Bazı otopsi çalışmaları ile kardiyembolik inmelerin sadece %60'ına klinik olarak doğru tanı koyulduğu gösterilmiştir.

Küçük Damar Hastalığı (Lakün):

Semptomları açıklayan tarafta vasküler yapılarda %50'den daha fazla stenoz bulunmamalı ve kardiyak etyoloji dışlanmalıdır. Klinik kortikal bulgu yoktur. İnme semptomları klasik laküner sendromlardan birisi olabilir. Radyolojik yöntemlerle ya hiç lezyon görülmez ya da klinikle uyumlu 1.5 cm'den daha küçük bir subkortikal ya da beyin sapı infarktı saptanır. Diabetes Mellitus ya da hipertansiyon birlikteliği tanıyı destekler (37).

Bütün iskemik inmelerin yaklaşık %25'ini meydana getirir. Lezyon subkortikal yerleşimlidir. Bir perforan arterin tıkanması sonucu oluşur. İnfarktın görüldüğü yerler; bazal gangliya, talamus, korona radiata, internal kapsül ve beyin sapıdır (35).

Belirlenebilen Diğer Etiyolojiler:

Bu kategoriye iskemi nedeni olarak ender görülen hastalıklar girmektedir. Vaskülitler, hematolojik bozukluklar, koagulopatiler, CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), moya moya hastalığı, fibromusküler displazi, diseksiyon ve daha çok sayıda hastalığın spesifik testlerle (anjiyografik, hematolojik, genetik) tanısının konmuş olması gerekmektedir.

Bu süreçlere bağlı infarktlar küçük damar hastalığından kaynaklanan laküner infarktlardan radyolojik olarak ayıramayabilirler. Tüm ilk inme olgularının %2'si bu kategoriye girer. Bir infarktın bu kategoriye girmesi için büyük arter hastalığı ve kardiyembolizmin ekarte edilmesi gerekmektedir.

Etiyolojisi Belirlenemeyen İnme (Kriptojenik inme):

TOAST sınıflandırmasına göre iskemik inme nedeninin bulunamadığı durumları tanımlar. Ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tekik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalarda bu grupta değerlendirilir.

TOAST sınıflamasında tanı ölçütleri daha çok tanı yöntemlerinin sonuçlarına göre yapılmaktadır. TOAST sınıflamasını doğru yapmak için birçok

inceleme yapmak gerekir. Her vakada inceleme tamamlanmayabilir. TOAST sınıflama sistemi kesin laboratuvar sonuçları olmadan yalnızca anemnez ve laboratuvar bulgularına dayanılarak yapılamaz. Bu yöntem sensitiviteyi azaltmasına rağmen, spesifikliğı arttıracak ve olguların yanlış alt gruplara sokulmasını engelleyecektir (38).

2.6. İskemik İnmede Klinik

İskemik inmelerde klinik ani başlar. Özellikle embolik inmelerde bu özellik daha belirgindir. Emboliye bağlı inmelerde klinik tablo saniyeler veya dakikalar içinde yerleşir. Progresif inmelerde bu süre saatler hatta günlerce sürebilir. Klinik tablo oturduktan sonra beyin ödemi başlar, 4–5 günde maksimuma ulaşır ve sonra yavaş yavaş azalır. Klinik tabloya bilinç bozukluğu, kranyal sinir tutulumları ve mental fonksiyon bozuklukları eşlik edebilir. Tıkanan beyin damarının beslediğı beyin bölgesinin fonksiyonuna göre bulgular oluşur. Bu tabloya “Nörovasküler sendromlar” denir (34).

Geçici İskemik Atak (GİA)

Geçici iskemik atak, bir vasküler sistemin iskemisine bağlı olarak oluşan ve 24 saat içinde bulguların tamamen düzeldiğı fokal beyin disfonksiyonudur. İlk kez Fisher tarafından tanımlanmıştır. Başlangıçta süre 1 saat iken, sonradan 24 saate kadar uzatılmıştır. GİA’ların yaklaşık %80’i karotis sistemde veya anterior dolaşımında, %20’si ise vertebrobaziller sistemde veya posterior dolaşımında görülür. GİA geçiren ve tedavi edilmeyen hastaların üçte birinde 5 yıllık süre içinde inme geliştiğı gösterilmiştir.

Klinik bulgular genelde 5–20 dk’da sonlanır. Bir saatten uzun süren GİA’larda küçük laküner infarktlar oluşabilir. Karotis sistemde görülen GİA’larda, ipsilateral amorozis fugaks, kontrateral sensoriyal veya motor disfonksiyon, afazi, kontrateral homonim hemianopsi veya bunların kombinasyonu şeklinde bulgular görülür. Vertebrobaziller sistemde ise bilateral veya değışen motor veya sensoriyal semptomlar, her iki görme alanında parsiyel veya total görme kaybı, perioral hissizlik, izole diplopi, vertigo, dizartri ve disfaji görülür (39).

Konfüzyon, sersemlik hissi, kafada ağırlık, bilinç kaybı gibi semptomlar GİA’da genellikle görülmez. Bir vücut bölgesinden başlayarak başka bir bölgeye yayılan semptomlar da GİA için tipik değildir (40).

GİA'nın patogeneğinde kardiyak kaynaklı emboliler, ekstrakraniyal arterlerden kaynaklanan ateroskleroembolizm, küçük penetran arterlerin oklüzyonu, hemodinamik kan akımı yetersizliği, hiperkoagülebilite ve nonaterosklerotik vaskülopatiler gibi nedenler yer alır.

Tedavide risk faktörleri ortadan kaldırılmalı, tekrarlmasını veya inme oluşumunu engellemek için sekonder koruma tedavisi uygulanmalıdır (41).

Karotis Arter Sistem Bulguları

Karotis interna tıkanmalarında, tıkanan damar bölgesinden kalkan tromboembolinin anterior veya orta serebral arterlerde tıkanmalara yol açmasıyla klinik tablo oluşur veya karotis sistemde oluşan tıkanmaya bağlı olarak distal perfüzyon yetersizliği sonucu klinik tablo (Watershed, border zone) ortaya çıkar. Karotis arter sisteminde tıkanan arter bölgesine göre klinik bulgular görülür (25).

Amorosis fugaks, ani görme kaybı veya sisli, dumanlı görme olmasıdır. Dumanlı veya perdeli görme hastaların %15–20'sinde görme alanının alt veya üst yarısında görülür. Oluşan bu konsantrik görme kaybı, retinal kan akımının azalması sonucu ortaya çıkar. Görme kaybı ani, kısa süreli ve ağrısızdır. Görme kaybının süresi 1–5 dk arasındadır ve nadiren 30 dk'dan uzun sürer. Amorosis fugaks epizodundan sonra görme tamamen normale döner. Ancak retinal infarkt gelişen hastalarda görme kaybı kalıcı olabilir (42).

Orta serebral arterde (OSA) üst dal, alt dal veya lentikülostriat dalların tutulumuna göre klinik değişir. Orta serebral arter tamamen tıkanığında, geniş infarkt ortaya çıkar, kontrateral hemipleji, homonim hemianopsi, hemihipoestezi ve gözlerin infarkt tarafına deviyi olması (vulpian belirtisi) görülür. Dominant hemisfer tutulmuşsa global afazi, nondominant hemisfer tutulmuşsa vücudun bir tarafını ihmal etme ortaya çıkar.

Üst dal tutulumunda hemiparezi yüz ve kolda hakimdir ve Broca afazisi görülür. Alt dal dominant hemisferde tutulursa Wernicke tipi afazi, nondominant hemisferde tutulursa davranış değişiklikleri görülür. Lentikülostriat arterlerden internal kapsülü besleyen dalların tıkanmalarında pür motor hemipareziler ortaya çıkar. Agrafili aleksi, sol angüler girus tutulumunda ortaya çıkar. Gerstmann sendromu, akalküli, agrafi, parmak agnozisi ve sağ-sol dezoryantasyonundan oluşur ve dominant hemisfer parietal bölge lezyonlarında ortaya çıkar. Anosognozi,

hemiparezik ekstremitayı inkâr etme şeklindedir ve çoğunlukla sağ hemisfer lezyonlarında görülür (43,44).

Anterior serebral arter (ACA) dağılım alanında infarkt nadirdir, olursa alt ekstremitede belirgin kuvvet kaybı görülür. Diğer karakteristik bulgular ise, abulia, akinetik mutizm, hafıza kaybı, emosyonel değişiklikler, transkortikal motor afazi (dominant hemisfer tutulumunda), baş ve gözlerin lezyon tarafına doğru deviasyonu, paratoni, diskriminatif ve proprioseptif duyu kaybı ve sfinkter bozuklukları seklindedir.

ACA'nın bazal dallarının tutulumuna bağlı olarak, hafıza kaybı, anksiyete ve ajitasyon görülür. Medial lentikülostriat arter (Heubner arteri) infarktına bağlı olarak yüz ve kolda belirgin kuvvet kaybı ortaya çıkar. Sensorial kayıp yoktur ve internal kapsülün anterior bölgesinin infarktı sonucu oluşur (45).

Anterior koroidal arter sendromu, internal kapsülün posterior bacağına tutulumuna bağlı hemiparezi, posterior talamik çekirdekler veya talamokortikal liflerin tutulumuna bağlı oluşan hemihipoestezi ve lateral genikülat cisim veya genikülokalkarin traktın tutulumuna bağlı oluşan hemianopsiden oluşur.

Hastaların küçük bir kısmında sağ hemisfer tutulumunda sol hemineglect ve sol hemisfer tutulumunda konuşma bozuklukları tabloya eklenir. Bilateral anterior koroidal arte infarktında ise pseudobulber mutizm, fasiyal dipleji, hemisensorial kayıp, letarji, neglect ve affekt bozuklukları görülür (46).

Vertebrobaziller Sistem Bulguları

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, miyozis ve dizartri görülür. İnfarkt geniş ise bilinç bozukluğu, hidrosefali ve herniasyon görülebilir (47).

2.7. İskemik İnmede Tanı Yöntemleri

İnmenin başlangıcında beyinde olduğu bölgeyi, tedavi seçeneklerini ve oluşturabileceği fonksiyonel kaybın değerlendirilmesi çok önemlidir. Teknolojik olanakların sayesinde iskemik veya hemorajik inmenin ayrılması, hastalarda

inmeye sebep olabilecek tıkanmak üzere olan bir boyun veya beyin damarının ve beyindeki anormal genişlemiş bir damarın (anevrizma) bulunması mümkündür. İnmenin tanısında ve riskli hastalarda ileride oluşabilecek olası bir inmenin öngörüsünde aşağıdaki yöntemlerden bazıları veya tamamı uygulanabilir.

- Açlık kan şekeri, glukolize hemoglobin
- Kan üre azotu ve serum kreatin düzeyi
- Tam kan sayımı ve sedimentasyon hızı
- İdrar tetkiki
- Akciğer grafisi
- Kardiyak değerlendirme
- Serum lipidleri (Ateroskleroz açısından önem arz eder)
- Serum ürik asidi
- Sedimentasyon, antinükleer antikor (ANA), antikardiyolipin, antitrombin-III, kompleman C3, C4 ve CH50, protein-C, protein-S
- Tiroid fonksiyon testleri
- Elektrolitler
- Platelet sayımı ve antikoagülasyon profili
- Görüntüleme yöntemleri (BT, diffüzyon-perfüzyon MRG, BT-anjiyografi, MRG-anjiyografi,MRG-spektroskopi, konvansiyonel anjiyografi

Bu görüntüleme yöntemleri inmenin iskemik veya hemorajik olarak ayırt edilmesinde büyük önem teşkil etmektedir. Son 30 yılda gelişen görüntüleme teknolojisi ile görüntüleme yöntemleri akut inmede sadece tanı aşamasında kalmamakta, yapılacak medikal ve girişimsel (endovasküler veya cerrahi) müdahaleler ile klinik araştırmaları da yönlendirmektedir.

Bilgisayarlı Tomografi(BT)

Akut inmede nörolojik problemin nedenini ayırt etmek için BT görüntüleme tekniğinden yararlanılabilir. İskemik inmeyi taklit edebilecek hipertansif kanama, tümör, subdural hematoma, mevcut kitle içine kanama, vasküler malformasyon veya venöz oklüzyon BT ile değerlendirilebilir (48).

MR-Diffüzyon Görüntüleme (DG)

Önemli kullanım alanlarından biri serebral iskemi alanlarının değerlendirilmesidir. Akut inmenin ilk birkaç saatinde bile oluşan değişiklikleri gösterebilmektedir (48).

MR-Perfüzyon Görüntüleme (PG)

Enfarkt alanı çevresinde metabolik olarak etkilenmiş ancak reversibl hasarı gösteren nöral dokuyu temsil eden penumbranın tespit edilmesi akut inme görüntülenmesinde en önemli hedeflerden biridir. Bu potansiyel olarak kurtarılabilir dokunun belirlenmesi yapılacak tedaviyi planlamak açısından önem taşır. Diffüzyon anormalliği gösteren alan çoğunlukla irreversible hasar gösteren dokuyu temsil eder. Perfüzyon anormalliği olan doku ise reversibl ve irreversible olarak etkilenmiş dokuyu ayırt etmede yetersiz kalır. DG ve PG'nin birlikte değerlendirilmesi ile perfüzyonu bozulmuş ancak henüz diffüzyonu bozulmamış dokunun yani penumbranın tespiti mümkün olur (48).

BT Anjiyografi (BTA)

Büyük damarların servikal segmentleri, intrakraniyal Willis poligonunu oluşturan ana vasküler yapıları değerlendirmede kullanılır. Medikal ve cerrahi endikasyonlarını belirleyen %70 ve üstü stenoz ile daha düşük düzeydeki stenozu doğru ayırabilmek açısından yapılan çalışmalarda BTA'nın sensitivite ve spesifitesi çoğu çalışmada %100 civarındadır. Karotid USG'ye göre daha duyarlı olduğunu öne süren çalışmalar bile bildirilmiştir. Karotid BTA sadece aterosklerotik damar hastalıkları değil akut semptomla gelmiş olan disseksiyon ve fibro musküler displazi vakalarında da tanısal bilgi vermektedir (48).

MRG-Anjiyografi

Akut inmede MRG incelemesinin önemli bir parçasıdır. Kasıktan kataterle girişim gerektirmeyen beyin damarlarının görüntülenmesine yardımcı olan yeni bir tekniktir. Damarlardaki tıkanıklıklar, kollateral dolaşım olarak adlandırılan alternatif veya yan besleyici damarlar hakkında bilgi sahibi olunmasına yardımcı olan bir tekniktir (48).

MRG-Spektroskopisi

Akut inmenin patofizyolojisinin anlaşılmasında kullanılabilir potansiyel bir inceleme yöntemidir. MRS'de nöron harabiyetinin bir göstergesi olan N-asetil

aspartat (NAA) düşüklüğü ilk birkaç saat içinde tespit edilebilir ki bu bulgu akut inme için en sabit bulgudur. NAA düşüklüğü inmenin subakut ve kronik dönemlerde de devam eder ve nöron kaybını temsil eder. Diğer bir major bulgu ise akut dönemde laktat yüksekliğidir ve iskemik dokunun anaerob metabolizmasını yansıtmaktadır (48).

Konvansiyonel Anjiografi

İnmede akut dönemde konvansiyonel anjiografi intraarteryel tromboliz tedavisine aday olabilecek hastalarda acil şartlarda yapılmalıdır. Uygun zaman içinde başvuran hastalarda BT ve MRG bulguları göz önüne alınarak bu hastalar seçilir (48).

Dupleks Ultrason

Karotis arterleri daha belirgin olmak üzere, karotis ve vertebral arterlerdeki ateroskleroza bağlı stenozun tespitinde kullanılan noninvaziv bir tanı yöntemidir, ayrıca karotis disseksiyonlarını da göstermektedir (48).

Transkranyal Doppler

Transkranyal Doppler (TKD), büyük intrakranyal arterlerin proksimal bölümlerinden kan akım hızlarını ölçmeye olanak sağlayan non-invaziv bir ultrasonografi yöntemidir (49). 1982 yılına kadar sadece ekstrakranyal vasküler yapılar Doppler tekniği ile incelenebilirken, bu tarihte Rune Aaslid, kafatasının kemik yapısını aşmayı başararak intrakranyal vasküler yapıları inceleyebilmiştir. Bu yöntemde 2 MHz'lik problarla gönderilen pulse dalgalar aracılığıyla kranyumun göreceli olarak daha ince kemik pencerelerinden istenilen derinliğe ulaşılabilir ve böylece seçilen örnek damar parçasındaki kan akımının karakteri incelenebilir (50).

TKD esas olarak serebrovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu teknik intrakranyal arterlerdeki darlık, tıkanıklık, vazospazm ve anterior, posterior kommunikan kollateral akımların değerlendirilmesine olanak sağlar. Başlıca kullanım alanları Tablo 2.1' de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Transkranyal Doppler'in klinik kullanım alanları

Endikasyon	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	Kanıt Düzeyi
Orak Hücreli Anemi	86	91	Klas I
Sağ Sol Şant	70-100	>95	Klas II
İntrakranyal Stenoz	70-90	80-95	Klas II-III
Ekstrakranyal Stenoz	50-95	60-100	Klas II-III
Vazospazm	40-100	70-100	Klas I-II
Beyin Ölümü	91-100	97-100	Klas II

2.8. İskemik İnmede Prognoz

İskemik inmenin seyir ve prognozu ile ilgili literatürlerde; iskemik inmenin Amerika Birleşik Devletleri'nde ölüme yol açan nedenler arasında üçüncü sırada olduğu ve ilk 30 gün içindeki ölüm oranlarının %15-33 arasında değiştiği bildirilmektedir. Otuz gün içindeki ölümlerin en sık görüldüğü dönemler bimodal dağılım gösterir; iskemik inmelerde 3-6 gün arasındaki ölümlerin nedeni genellikle transtentoryal herniasyondur. Serebral inmelerde ölümün ikinci sık görüldüğü dönem ikinci ve üçüncü haftadır, bu dönemde sepsis emboli ve pnömoni gibi yatağa bağımlı olmanın neden olduğu komplikasyonlara bağlı ölüm olur (51).

Batıdaki epidemiyolojik çalışmalarda son 25 yılda inmeye bağlı mortalitede %7'lik düşüş saptanmıştır. Bu düşüş özellikle ilk otuz gün içindeki ölümlerin oranında belirgindir (52,53). Ülkeler arasında ölüm oranlarının büyük farklılıklar gösterdiğini Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) "Monitoring of Cardiovascular Disease (MONICA)" projesi göstermiştir.

Erken dönemde bilinç bozukluğu, üriner inkontinans, bacak güçsüzlüğünün olması ve ileri yaş mortaliteyi arttırmaktadır. Bilinci açık olan olguların ilk 30 gün içinde %96'sının yaşadığı, buna karşılık komatöz olan olguların ancak %30'dan azının yaşadığı bildirilmiştir (54). Uzun dönemde mortaliteyi etkileyen faktörler ise hastaneden çıktıktan sonraki aktivite düzeyi, ileri yaş, cinsiyet, kalp hastalığı ve hipertansiyonun varlığıdır (55).

İnmelerin yol açtığı dizabilite düzeyinin belirlenmesi, rehabilitasyon programının seçimini sağlar ve prognoz hakkında bilgi verir. Klinik inme çalışmaları veya kayıtlarında nörolojik işlevsel bozukluklar için nörolojik

skorlamalar yapılır. Akut inmeli bir hastada sistemik ve ayrıntılı bir nörolojik muayene en ideal yaklaşımdır. Beyin sapı ve serebellar infarktlı olguların uzun dönem prognozu, hemisferik infarktlı olguların prognozundan daha iyi bulunmuştur. Bunun nedeni hemisferik infarktlı olgularda, motor fonksiyon bozukluğunun yanı sıra duyu ve kognitif fonksiyonların da bozulmasıdır(55).

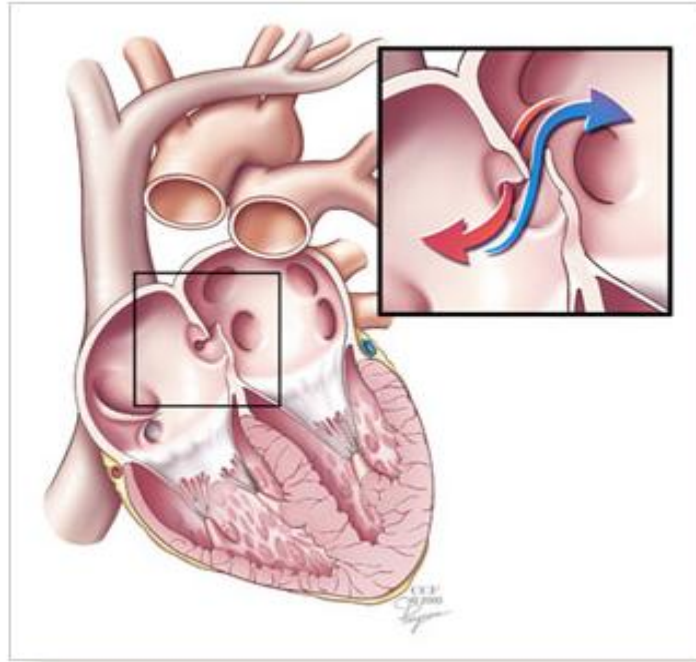
Hastaneden çıktıktan sonra beş yıllık izlemlerde, fonksiyonel açıdan bağımsız olan olguların oranı %70 olarak bildirilmiştir. Beş yıllık izlemler sonucunda karotis alanı iskemisi olan olguların %40'ı, vertebrobaziler iskemisi olan olguların ise %50'sinin yaşamlarını bağımsız olarak sürdürebildikleri görülmüştür (55).

2.9. İskemik İnme ve Patent Foramen Ovale

Patent foramen, fetal dönemde maternal oksijenize kanın fetal sirkülasyonda sağdan sola şant ile kollabe akciğerleri bypass ederek sistemik sirkülasyona geçmesini sağlayan normalde varolan inter-atrial septal açıklıktır. Doğum sırasında akciğer basıncının düşmesi sonucunda sol atrium basıncı sağ atrium basıncını geçer (56). Bu nedenle popülasyonda ~%75 oranında septum sekundum ve septum primum birbirine yapışır ve aradaki defekt kapanır. Bu son basamağın oluşmaması halinde patent foramen ovale (PFO) defekti erişkin dönemde saptanabilir.

PFO prevalansı 965 normal insanda yapılan otopsi çalışmasında %27'dir. PFO prevalansı her dekadta azalma gösterir. 1-29 yaş grubunda prevalans %30, 30-79 yaşlarında %25, 80 yaşından sonra %20'dir. Enteresan olarak daha yaşlı kişilerde PFO boyutu daha büyüktür. PFO prevalansı erkek ve bayanlarda farklı değildir.

Stroke Prevention Assessment of Risk in a Community (SPARC) çalışmasında, 45 yaşın üstündeki normal bireyler transözafagial ekokardiografi (TEE) tetkiki ile incelenmiş ve bu bireylere aynı zamanda karotis ultrason yapılmıştır. İnme açısından da risk faktörleri incelenen hasta grubunda PFO prevalansı 25.6 ± 1.9 olarak saptanmıştır. 148 hastanın 68'de (%46) 1 mm ve daha büyük defekt bulunurken, 84 (%57) hastada istirahat, 136 hastada (%92) valsava benzeri manevralar sonrasında PFO saptanmıştır (57).



Şekil 2.1. Patent Foramen Ovalenin şematik şekli (Netter icuroom.net july 2007 archive)

Atrial septal anevrizma, interatrial septumun sistol ve diastol sırasında en az 10 mm hareketiyle ortaya çıkan bir atrial septal anormalliktir. Atrial septum anevrizması (ASA) normal popülasyonun %2’de gözlenir. ASA’lı vakaların yarısında PFO mevcuttur. ASA’ın thrombüs nedeni olabileceği ve geniş boyutlu PFO ile birlikte görüldüğü düşünülmektedir (57).

PFO ilk olarak 1877 yılında Cohnheim tarafından embolik inmeli bir genç bayan hastada tarif edildi (58). Sonrasında PFO’nun migren baş ağrısı, dekompresyon hastalığı, platepna-ortepdeoksi ve sol kapakçığın karsinoid tümöre bağlı tutulması gibi tablolarla ilişkili olduğu saptandı. İskemik inme ile PFO arasındaki birliktelik ise bu tablolardan en sık gözlenenini ve bilinenidir.

Bilindiği gibi gelişmiş tanı metodlarına rağmen iskemik inmeli hastaların %35-40’da inme etyolojisi bulunamayabilir (59). Bu oran 55 yaşın altında olan hastalarda daha fazladır (60). İskemik inmesi olmayan normal insanlarda da %25 oranında PFO bulunması sebebiyle iskemik inme nedeninin PFO’ya bağlı olup olmadığının saptanması oldukça önemlidir.

PFO ve iskemik inmeyle ilgili yapılan retrospektif çalışmaların meta-analizinde 55 yaşın altındaki kriptojenik inmeli hastalardaki PFO prevalansı, nedeni bilinen inme hastalarından 6 kat daha fazla bulunmuştur (61). Başka bir retrospektif çalışmada kriptojenik inmeli hastalarda PFO prevalansı (%39.2) başka nedenli inmeli hastalara göre (%29.9) istatistiksel olarak anlamlı fazla bulunmuştur ($p<0.02$). Geniş PFO kriptojenik inmeli hastaların %20'de saptanırken, diğer hasta grubunun %9.7'de saptanmıştır (62).

TEE ile yapılan çalışmada 55 yaş altındaki 100 hasta ve 55 kontrol vakasında PFO prevalansı incelenmiştir. PFO kriptojenik inmeli hastaların %56'da mevcutken, normal sağlıklı kontrol grubu vakalarının ancak %18'de saptanmıştır (OR:3.9; 95% CI:1.5-10) (63).

Şu ana kadar PFO ve inme ilişkisini inceleyen çalışmaların hepsi genellikle 55 yaş grubu altındaki hastaları kapsamıştır. Ancak 2007 yılı içinde yayımlanan makalede nedeni belli olmayan 55 yaşın üstündeki inmeli hastalarda PFO prevalansı, nedeni belli olan inmeli aynı yaş grubu hastalara göre anlamlı derecede artış göstermiştir (28.3% vs 11.9%, OR:2.92; 95% CI 1.70-5.01 ; $p<0.001$).

Bu ilişki hem ASA hem de PFO'su olan hastalarda daha kuvvetliydi (%15.2 vs% 4.4, OR:3.88; %95 CI 1.78-8.46: $p<0.001$).

Yaş, karotis plak kalınlığı, koroner arter hastalığının varlığı, hipertansiyon gibi inme için risk faktörü olan parametrelerin multivariate analize eklenmesinde dahi PFO, kriptojenik iskemik inmeli yaşlı ve genç hastalarda bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir (OR:3.00; 95% 1.73-5.23: $p=0.001$) (64). Bunun yanında retrospektif bir çalışmada yaşın ileri olması PFO'lu kriptojenik inmeli vakalarda medikal tedaviye rağmen rekürren iskemik inme oranında artışa sebep olmuştur (65).

2.9.1. PFO ile İlişkili Kriptojenik İnmede Potansiyel Mekanizmalar

Paradoksal embolizm (Sağdan sola şant)

Venöz sistemde oluşacak trombusün (Derin ven trombozu) veya yağ ve hava embolisinin sağdan sola şantla sol atrium vasıtasıyla sistemik sirkülasyona geçmesiyle oluşur (66).

PFO'nin kendisi nedeniyle oluşan atrial septumdaki trombüs

Bazı vaka sunumlarında TEE incelemesi sırasında atrial septumun sağında ve solunda sallanan trombusün gösterilmesi, PFO'nun kendisinin trombus kaynağı olabileceğini gösterebilir (67).

Paroksizmal aritmiler

Atrial aritmiler, atrial septal anormallikler vasıtasıyla trombus oluşmasında ve iskemik inme oluşma melanizmasında rol oynayabilir. PFO ve/veya ASA varlığında atrial aritmilere yatkınlık saptanmıştır. Atrial septal anormalliği bulunan vakaların %58'de atrial aritmiye yatkınlık saptanırken bu oran atrial septal anormallikleri olmayanlarda %25 olarak bulunmuştur (OR:4.1; 95% CI 1.3-12.7:p<0.02) (68). Çok mobil olan ASA'nın saptanması, çocuklarda ve erişkinlerde atrial fibrilasyon sıklığını arttırmıştır.

PFO ve ASA atrial septumda lokal gerilmeye neden olarak atrial aritmilere yatkınlığı arttırabilir. Lokal gerilme PFO'lu hastalarda valsalva manevrası sırasında daha fazla oluşabilir (69).

Hiperkoagülasyon

Faktör V Leiden, prothrombin G 20210A mutasyonu, protein C ve S eksikliği, antitrombin III eksikliği, lupus antikoagülan ve antikardiolipin antikörlerinin varlığı gibi hiperkoagülasyona yol açan faktörlerin PFO varlığında iskemik inme oluşma mekanizmasına etkisi oldukça tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda protrombotik durumun PFO'lu kriptojenik inmeli hastalarda olmayanlara göre daha sık olduğu saptanırken, bazılarının da ise bu istatistiksel anlamlı artış saptanamamıştır (70,71,72).

2.10.3. Paradoksal Embolizm, İskemik İnme ve Klinik Tanı

Kriptojenik iskemik olay geçiren hastalarda olayın atrial septal anormalliğe bağlı olup olmadığını anlamak oldukça önemlidir. Yanlış pozitif tanılar inme rekürrensini önlemede yetersiz kalacağı gibi hastada gereksiz ve komplikasyonları olan işlemlerin yapılmasına neden olacaktır (perkütan anjiyografik kapatma). Bunun yanında interatrial septal anormalliklerin atlanması hastalarda ileride olabilecek rekürrenslerin önlenmesinde problem yaratacaktır.

Transkranyal Doppler (TKD) ve TEE gibi laboratuvar inceleme metodları yanında paradoksal emboli tanısında bizlere yardımcı olabilecek klinik

semptomların bilinmesi klinik tanıya ulaşmada oldukça yön göstericidir. Bu olası yardımcı klinik bulgular aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 2.2. İnteratrial anormalliklere bağlı inme tanısında yardımcı klinik ipuçları

<p>Kriptojenik inme</p> <p>Nörolojik semptomlar sırasında veya sonrasında dispne veya taşikardi</p> <p>Uzun süreli seyahat (uçak, araba, tren)</p> <p>Geçirilmiş DVT veya PE hikayesi</p> <p>DVT'ye neden olabilecek predispozan faktörler</p> <p>Auralı migren hikayesi?</p>

Kriptojenik İnme Varlığı

Herhangi bir serebrovasküler olayın interatrial septal anormallikler nedeniyle oluştuğunu söylemek için, inme için bilinen etyolojilerin mutlaka ekarte edilmesi gerekir. Örneğin büyük damar aterosklerotik hastalığı olan veya kronik atrial fibrilasyonu olan bir hastada hastanın inme nedenini PFO'ya bağlamak mantıklı değildir.

Valsalva Manevrası

Kriptojenik inmeli hastalarda fokal nörolojik semptomlar öncesinde valsalva manevrasının varlığı paradoksal embolizm tanısında bir ipucu olabilir. Ağırılık kaldırmak, öksürmek, kusmak, gerilmek, seksüel ilişki, ıkınmak ve benzeri manevralar sağ atrial basıncı arttırarak sağdan sola şantın oluşmasına ya da daha fazla olmasına neden olurlar.

Lynch ve arkadaşları normal insanlarda dinlenme halinde sağdan sola şant prevalansını %5, valsalva manevrası sırasında ise %18 olarak tespit ettiler (73). Bir başka çalışmada PFO'lu GİA veya inmeli hastalarda semptomlar öncesindeki valsalva manevrasının varlığı %16 olarak saptanmıştır (74).

Geçirilmiş derin ven trombozu (DVT) ve/veya pulmoner embolizm (PE) hikayesi, ekonomi klas sendromu

Kriptojenik inmeli hastalarda geçirilmiş PE ve DVT hikayesi paradoksal emboli tanısında bize yol gösterici olabilir. Her ne kadar akut inmeli hastalarda DVT prevalansı oldukça düşük olsa da hayatının bir evresinde DVT geçirmiş ve sonrasında kriptojenik inmeyle kliniğe başvuran hastalarda PFO varlığını düşünmek oldukça mantıklıdır.

Lamy ve arkadaşları DVT'ye neden olabilecek predispozan faktörleri (cerrahi, immobizasyon, hamilelik, vb) PFO'su olan kriptojenik inmeli hastalarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık saptadılar (74). Bununla birlikte pulmoner emboli varlığı ile PFO, ASA'nın birlikteliği arasında anlamlı bir ilişki söz konusudur (75). Akut pulmoner emboli ile hastaneye başvuran ve aynı zamanda akut iskemik inme geçiren vaka bildirilerinin sayısı her geçen gün artmaktadır. Özellikle vital bulguları düzelen ancak şuur durumu düzelmeyen akut pulmoner embolili hastalarda paradoksal embolizm mutlaka akla gelmelidir.

Son yıllarda 'ekonomi klas sendromu' olarak tanımlanan ve ekonomik klasta uzun süre uçak seyahati eden kişilerin sonrasında iskemik inme geçirmesiyle sonlanan tabloda DVT ve PFO varlığı sorumlu tutulmuştur. Bilindiği üzere uzun süreli uçak seyahatlerinde PE ve DVT insidansının arttığı bilinmektedir (76,77).

Dehidratasyon, alkol alınımı, hareketsizlik, relatif hipoksi ekonomi klas sendromunun ortaya çıkmasından sorumlu tutulmaktadır. Yalnızca uzun süreli uçak seyahatleri değil, tren, araba seyahatleri sonrasında uzun süreli oturmaya bağlı olarak paradoksal embolizm oluşabilir. Bu nedenle kriptojenik inmeli hastaların hikâyesinde son 2 hafta içerisindeki uzun süreli (4 saatten fazla) seyahat hikâyelerini araştırmak paradoksal embolizm tanısında oldukça önemlidir (77,78).

Habitüel horlama

Habitüel horlama, haftada 3-5 gün, uyku sırasında üst solunum yolunun parsiyel obstrüksiyonuna bağlı hipoksemi ve hiperkapniye neden olan en yaygın uyku solunum bozukluklarından birisidir. Uyku solunum bozukluğunun bozulmuş glukoz homeostazı ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır (79,85)

Auralı migren

Daha önceki bir çalışmada PFO'su olan kriptojenik inmeli hastalarda migren sıklığı (%27.3), PFO'su olmayan hastalara göre (%14) daha sık bulunmuştur ($p<0.0001$). Ancak bu çalışmada migren sınıflaması yapılmamıştır (74). Migren sınıflamasının yapıldığı bir çalışmada auralı migren hikayesi PFO'su olan kriptojenik inmeli hastalarda (%36), PFO'su olmayanlara göre (%13) daha sık bulunmuştur ($p=0.03$)(86). Domitrz ve arkadaşlarının yaptığı TCD çalışmasında auralı migrenli hastalarda, normal kontrol vakalarına göre sağdan sola şant sıklığı daha fazlaydı (%53-%25 $p<0.05$) (87).

Auralı migren ile PFO arasındaki ilişkiyi destekleyecek kanıta dayalı çok kuvvetli çalışmalar olmasa da, bu ilişkinin varlığından bahsetmek şu an için çok yanlış olmayabilir. PFO'lu hastalarda migren prevalansının sıklığının nedeni olarak çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Normalde arteriyal kandaki akciğerler tarafından temizlenmiş biojenik aminlerin bir kısmı sağdan sola şant nedeniyle tamamen temizlenmeyebilir ve pulmoner metabolizmadan kaçabilir (88). Özellikle sistemik sirkülasyona yüksek miktarda giren bu aminler migren atağına neden olabilirler.

2.10.4. PFO Tanısında Laboratuvar Tanı Metodları

Transtorasik ve transözafagial ekokardiogram

Transtorasik ekokardiografi (TTE) ve TEE'in ajite serum fizyolojik enjeksiyonu ile uygulanımı PFO tanısında önemli yer tutar. TTE görüntülemesi sırasında 3 kardiak siklus içinde sol atriumda veya ventrikülde mikrokabarcıkların görüntülenmesi sağdan sola şant tanısını koydurur. Ajite serumun enjeksiyonu hem valsalva manevrası sırasında hem de dinlenme fazında uygulanabilir. TTE'de harmonik görüntüleme ve valsalva manevrasının uygulanımı PFO tanısında sensitiviteyi arttırabilir (89,90).

TEE, PFO tanısında transtorasik ekokardiografiye göre daha üstün bir tekniktir ve PFO morfolojisini ayrıntılarıyla bize gösterir. Günümüzde hala TEE, PFO tanısında altın standarttır. Her ne kadar TTE kardiak hastalık öyküsü olan hastalarda patolojiyi % 25 oranında saptasa da, kardiak bulguları olmayanlarda bu oran %10'dur (91). TEE ise kriptojenik inmeli hastalarda potansiyel kardioemboli kaynağını %57 oranında tespit edebilir.

PFO'un sekundum ASD ile ayrımında ve kardiak kökenli diğer emboli kaynaklarının saptanmasında (atrial appendage trombusu, sol ventriküler thrombus,

aortik ark aterosklerotik hastalığı, kardiyak tümörler) TEE tetkiki önemli yer tutar. TEE sırasında kontrast materyalin enjeksiyonu ile PFO görüntülenir. Sol atriumda mikrokabarcıkların saptanması tanı koydurucudur. Kontrast materyalin enjeksiyonunun yeri PFO tanısında önemlidir. Tipik olarak enjeksiyon yeri olarak antekübital venler kullanılsa da femoral venlerin kullanılması PFO tanısında sensitiviteyi artırır (92). TEE yarı-invaziv bir tetkik olsa da komplikasyonları az da olabilir (bronkospazm, hipoksi, üst gastrointestinal travma, kanama) (93). Bunun yanında TEE sırasında valsalva manevrasının tam olarak uygulanamaması PFO tanısında sorun yaratabilir. TEE ile yapılan çalışmada geniş PFO, eustachian valve veya sağ atrial filamentöz strandlerin varlığı atrial septal anevrizmalı vakalarda, anevrizması olmayanlara göre daha sık olarak saptanmıştır (94). Eustachian valve sağ atriumdaki membrana benzer bir yapıdır. Sinus venozusun sağ kapağının kalıntısı olan valve, fetus döneminde kanı inferior vena kavadan fossa ovalise doğru aktarır. PFO'lu hastalarda eustachian valve daha belirgin olarak saptanmıştır (94). İstirahat halinde TEE'de sağdan sola şantın saptanması ve membran mobilitesinin yüksek olmasının ilerdeki rekürren inme riskini arttırdığı gözlenmiştir (95).

PFO ve ASA birlikteliği olan hastalarda rekürren inme riski, yalnız PFO'si olan hastalara göre daha fazladır (96). Bu nedenlerden dolayı TEE ile PFO ve ASA'nın morfolojik yapısının değerlendirilmesi ilerdeki inme riskinin saptanması ve tedavi protokollerinin belirlenmesi açısından yol gösterici olabilir. Ancak bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Transkranyal Doppler Ultrason (TKD)

Bu gün için TEE altın standart olarak kabul edilse de, bu teknik yarı invaziv olması nedeniyle ve valsalva manevrasının hastalar tarafından yeterli düzeyde yapılamamasından dolayı TKD, PFO tanısında pratik şekilde kullanılabilir. TKD yüksek duyarlılıkta sağdan sola şantın varlığını gösterebilir. Kontrastlı materyalin verilmesinden sonra her iki MCA'da gerek dinlenme gerekse valsalva fazında mikroembolik sinyallerin saptanması tanı koydurucudur. TKD, TEE'de saptanamayan çok küçük şantları fizyolojik olarak saptayabilir (97). Ayrıca geç fazda ortaya çıkan mikroemboliler pulmoner arteriyo-venöz fistülün işareti olabilir (98).

Sağdan sola şant tanısını koymak için DWL Marka multi Dop X4 dijital transkraniyal Doppler sistemi kullanılabilir. 9 ml izotonik salin ve 1 ml havanın 10 ml'lik iki şırıngaya alınıp 3 yollu stepcock ile birbirine bağlanarak ajite edilmesiyle hazırlanan mikrobubble (MB) bolusu enjekte edilir. Karışım sağ antekubital vene takılmış 18 veya 20 gauge intravenöz kateterin içine bolus olarak verilir. Bu prosedür ilk olarak normal nefes alıp verme anında, daha sonra valsalva manevrası sırasında yapılır. Manevranın etkinliği MCA kan akım hızında en az %25'lik hız azalması olarak değerlendirilir. MB bolus enjeksiyonundan 5 saniye sonra hastalara 10 saniye süreyle valsalva manevrası yaptırılır. Sağdan sola şant derecesi belirlenirken; grade 0=0 embolik görüntü (EG), grade 1= 1-10 EG, grade 2= 11-30 EG, grade 3= 31-100 EG, grade IV= 101-300 EG ve grade V= 300 den fazla EG (99). Kontrast çalışmasında sağ atriyum opasifikasyonu sonrası 3 kardiyak siklus içinde spontan olarak veya valsalva manevrası sonrasında sol atriyumda görülen ≥ 3 mikrobubbles pozitif olarak kabul edilir.

2.10.5. Rekürren İnme Riski ve PFO

Mas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 18-55 yaşlarındaki iskemik kriptojenik inme ve PFO'su bulunan hastalar 4 yıl takip edildi. Yalnızca PFO'su olan hastalarda rekürren inme riski 2 yıl sonunda % 2.3 iken, hem PFO'su hem de ASA'sı olan hastalarda bu risk %15.2 olarak saptandı (96) . Değişik çalışmalarda PFO'lu iskemik semptomları olan hastaların rekürren GİA ve inme geçirme riski yıllık ortalama ~%3'dür (100,101,102).

İleri yaş, TCD'de sağdan sola şantın derecesinin fazla olması, TEE'de ASA ve Eustachian valve varlığı, membran mobilitésinin varlığı ve istirahat halinde sağdan sola şantın saptanması, tartışmalı olsa da PFO'un geniş olması iskemik olay geçiren hastalarda rekürren GİA veya inme geçirme riskini arttırabilir (65,87, 94,95,96).

2.10.6. PFO' da Tedavi

Patent foramen ovaleye bağlı kriptojenik serebrovasküler olayların tedavisi medikal, cerrahi ve perkütan olarak kapatmadır. Bu tedavilerden medikal ve perkütan kapatma tedavisi en sık olarak kullanılan tedavi metodlarıdır. Günümüzde tedavi seçiminde özellikle medikal tedavi ile perkütan kapatmanın karşılaştırıldığı randomize çalışmalar devam etmektedir. Tedavi seçiminde hastanın yaşı, mesleği,

patent foramen ovalesinin morfolojik yapısı ve büyüklüğü, altta yatan venöz tromboz varlığının saptanması ve özellikle perkütan kapatmanın uygulandığı merkezin deneyimi önem kazanmaktadır. Temel olarak tedaviden önce inmeye yol açan diğer nedenlerin ekarte edilmesi oldukça önemlidir.

Patent foramen ovale`nin medikal tedavisi

PFO'ya bağlı serebrovasküler olayların tedavi stratejilerini belirlemek için medikal (antiplatelet veya antikoagulan) ve perkütan kapatma tedavisini kıyaslayan randomize çalışmalar devam etmektedir (CLOSURE, RESPECT). Bu açıdan hastaya hangi tedavi stratejisinin uygulanacağı, perkütan tedavileri uygulayan merkezlerdeki komplikasyon oranlarına ve hastanın özelliklerine göre değişiklik gösterebilir (103,104).

PFO'nin primer ya da sekonder tedavisinde warfarin veya aspirinin etkinliği hala tam olarak kanıtlanmamıştır. PFO Kriptojenik Strok Çalışmasında (PICSS) 630 PFO'li hastada iki yıl sonunda Warfarin veya aspirin tedavisi alan grupta inme tekrarı ve ölüm açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda yazarlar medikal tedavinin PFO'lu inmeli hastalarda ölüm ve tekrarlayıcı inme karşı koruyucu olduğu görüşüne varmışlardır.

American Heart Association/American Stroke Association önerisine göre kriptojenik inme veya GİA geçiren hastalarda sekonder korumada antiplatelet tedavi başlanabilir. Yüksek riskli hastalarda (hiperkoagülasyonu olan veya venöz trombozu olan) antikoagulan tedaviye başlanabilir.(105). American Academy of Neurology (ANA) görüşüne göre atrial septal anormallikleri olan kriptojenik inmeli vakalarda rekürren inme ve ölümü engellemek açısından tedavide aspirin ve kumadinin birbirlerine göre üstünlükleri yoktur. Ancak minör kanama riski warfarin tedavisinde daha fazladır.

PFO'un perkütan olarak kapatılması

PFO'a bağlı kriptojenik inme geçiren hastaların medikal tedavisine alternatif olarak günümüzde PFO'un perkütan kapatılması yöntemi oldukça güncel ve gelişmekte olan bir tedavi yöntemidir. Medikal tedavilerle PFO'un perkütan kapatılmasını kıyaslayan RESPECT (the Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO ve (Closure to Established Current Standard of Care Treatment) CLOSURE I çalışmaları devam etmektedir (106). Perkütan kapatmaya

bağlı majör komplikasyon oranları % 1-3 arasında değişmektedir. Perkütan kapatma için kullanılan cihazların tromboze olması, sekonder embolizasyonu, pulmoner ven obstruksiyonu ve hava embolizasyonu işlem sırasında oluşabilecek komplikasyonlardır. Perkütan kapatma sonrasında bakteriyel endokardit, trombüs oluşumu, embolizasyon, atrial fibrilasyon oluşabilir. (103,106) Bu nedenle inmenin PFO'ya bağlı olup olmadığını saptamak ve yalnızca endikasyon olduğu zaman perkütan kapatma tedavisini uygulamak gereklidir. Bu tedavinin bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde yapılması gerekmektedir.

Tablo 2.3. Patent foramen ovaleye bağlı kriptojenik serebrovasküler hastalıklarda transkateter kapatma endikasyonları

<p>Kriptojenik serebrovasküler olay geçiren genç hastalar (PFO varlığında)</p> <p>Paradoksal embolizm tanısında (serebral embolizm, aterosklerotik olmayan miyokardial ve periferik infarktlar)</p> <p>Serebrovasküler olaylar için riski arttıracak durumlar</p> <p>Atrial septal anevrizma</p> <p>Multifenestre atrial septal anevrizma</p> <p>Rekürren emboliler</p> <p>Geniş PFO</p> <p>Eustachian valve</p> <p>PFO varlığında ileride tekrar serebrovasküler olay geçirme riski fazla mesleki gruplar (ÖR: Dalgıçlar, Jet pilotları, Halterciler)</p> <p>Obstruktif uyku apnesendromu olanlarda</p> <p>Uzun süre antiplatelet veya antikoagulan tedavi kullanamayacak hastalar</p> <p>Medikal tedavide rekürren inme veya GİA geçiren hastalar</p>

Perkütan kapatılacak PFO hastalarının seçiminde sadece paradoksal embolizm düşünülen vakaların kapatılması ve inme açısından başka etyolojik bir nedeni olmayan hastaların (ör: Aterosklerotik büyük damar hastalığı, Serebral arterlerin disseksiyonları) PFO'larının kapatılması operasyona bağlı komplikasyon ve inme/GİA rekürrenslerinin azaltılmasında önemlidir (107).

Perkütan kapatma sonrası 6 ay boyunca (endotelizasyon sağlanana kadar) aspirin ve thienopyridine kombine tedavisi uygulanmaktadır. Bu açıdan antiplatelet tedavi alamayacak hastalarda bu perkütan kapatmanın uygulanabilirliği mutlaka düşünölmelidir. (104) Hastanın takiplerinin belli aralıklarla (kapatmadan sonra 3, 6 ay ve 1 yıl sonra) transtorasik veya transözafagial eko ve transkranial Doppler ile yapılması önerilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Paradoksal embolizm tanısı için klinik ipuçları belirleyebilmek amacıyla PFO'su bulunan ve bulunmayan kriptojenik inmeli hastaların klinik özellikleri karşılaştırıldı. Sağdan sola şanti bulunan kriptojenik inmeli hastaların klinik, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri retrospektif olarak toplandı ve sağdan sola şanti olmayan kriptojenik inmeli hastalarla karşılaştırıldı.

Çalışmaya retrospektif olarak 31 Aralık 2006- 31 Aralık 2010 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalına başvuran, şüpheli paradoksal embolizm nedeniyle transkranial Doppler bubbles (TKD) çalışması yapılan, kriptojenik iskemik inme veya geçici iskemik ataklı (GİA) 18-55 yaş arası tüm hastalar dahil edildi. İskemik inme tanısı klinik ve nörogörüntüleme ile konuldu. GİA vasküler nedene bağlı olarak gelişen ve ilk 15 dakika içinde düzelen fokal nörolojik defisit olması şeklinde tanımlandı (108). Kesin inme nedenini dışlamak için TOAST sınıflandırması kullanıldı (109). Paradoksal embolizm tanısı için aşağıdaki kriterler kullanıldı:

1. Klinik olarak onaylanmış iskemik inme veya GİA,
2. TKD bubbles çalışmasında ve/veya TEE'de valsalva ile veya pasif olarak sağdan sola şant saptanması
3. TEE'de PFO olması ve diğer herhangi bir kardiyovasküler neden olmaması.
4. Kriptojenik inme olması.

Çalışma için Eskişehir Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 21/05/2010 tarihli 11 sayılı yazı ile onay alındı.

Hastalardan veya yakınlarından detaylı anamnez alındı ve iskemik inme açısından risk faktörleri sorgulandı. Yaşları, cinsiyetleri, meslekleri, inmenin başlangıç şekli ve zamanı, özgeçmişlerinde geçirilmiş inme, geçirilmiş geçici iskemik atak, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, atriyal fibrilasyon, kalp kapak hastalığı, koroner arter hastalığı, polisitemi, obezite, horlama, sigara ve alkol kullanma alışkanlığı, madde alışkanlığı, hematolojik hastalıklar, oral kontraseptif

kullanımı, travma öyküsü olup olmadığı, daha önce kullandığı ilaçlar ve soy geçmişi detaylı olarak sorgulandı. Tüm hastalara nörolojik muayene yapıldı. Ayrıca bütün hastalara beyin BT ve/veya MR görüntülemesi ve transkranyal Doppler ultrasonografi tetkiki yapıldı. TKD'de bubbles testi pozitif olan tüm GİA veya inme hastalarına sonrasında TTE ve TEE yapıldı. Bütün vakalarda diğer inme etyolojilerinin ekartasyonu için karotis ve vertebral ultrasonografi ve serebral damarların non-invazif anjiyografisi (MR anjiyografisi) yapıldı. Tüm vakalara standart kan testleri, plazma total homosistein ve vitamin B12 seviye ölçümleri yapıldı. Tüm hastalara protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin süreleri, protein C, protein S ve anti-trombin III'den oluşan koagülasyon testleri, protrombin genin 3-untranslated bölgesi içindeki G20210A mutasyonu ve faktör V gendeki G1691A mutasyonunu içeren kalıtsal protrombotik genetik analizi yapıldı.

Kriptojenik iskemik inmeli (Kİİ) vakalar için kayıt edilen klinik veriler :

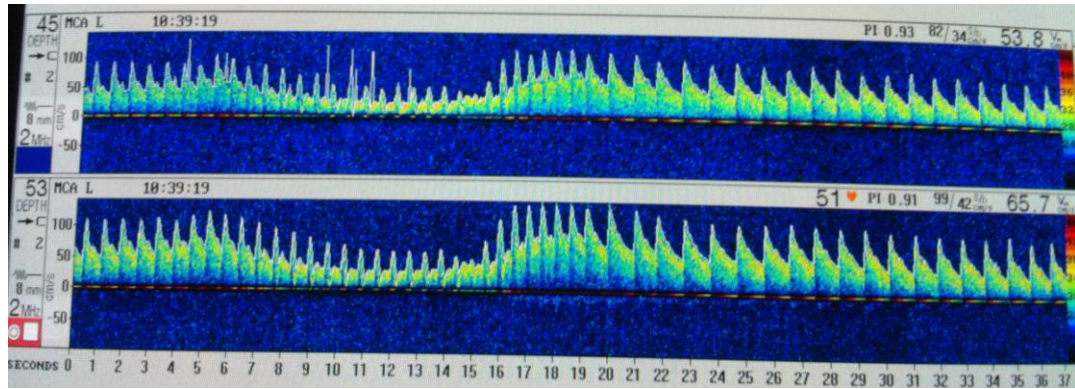
1. Yaş, cinsiyet, geleneksel vasküler risk faktörleri ve serebrovasküler olayın özellikleri değerlendirildi.
2. Serebrovasküler olay sırasında veya öncesinde nefes darlığı olup olmadığı soruldu.
3. Fokal nörolojik semptomların öncesinde valsalva manevrası varlığı sorgulandı. Nörolojik semptomların gelişmesinden 15 dakika önce ağırlık kaldırmak, öksürmek, kusmak, gerilmek, seksüel ilişki, ıkınmak ve benzeri durumlar valsalva manevrası olarak değerlendirildi.
4. Ekonomi class sendromunu (110,111) düşündüren uzun süreli yolculuk öyküsü sorgulandı. Hastalarda nörolojik semptom gelişmesinden önce son 2 hafta içerisindeki en az 4 saat süren ve hareketsiz olarak kaldığı otobüs, tren, uçak seyahati öyküsü ekonomi class sendromu olarak değerlendirildi. Uzun süren yolculuklarda dehidratasyon, alkol alınımı, hareketsizlik, relatif hipoksi gibi nedenler ekonomi klas sendromunun ortaya çıkmasından sorumlu tutulmaktadır.
5. Uykudan nörolojik defisit ile uyanma da hastalara sorulan bir diğer parametreydi.
6. Hastalarda habitüel horlama öyküsü sorgulandı. Habitüel horlama, haftada 3-5 gün tekrar eden ve uyku sırasında üst solunum yolunun

parsiyel obstrüksiyonuna bağlı oluşan en yaygın uyku solunum bozukluklarından birisidir.

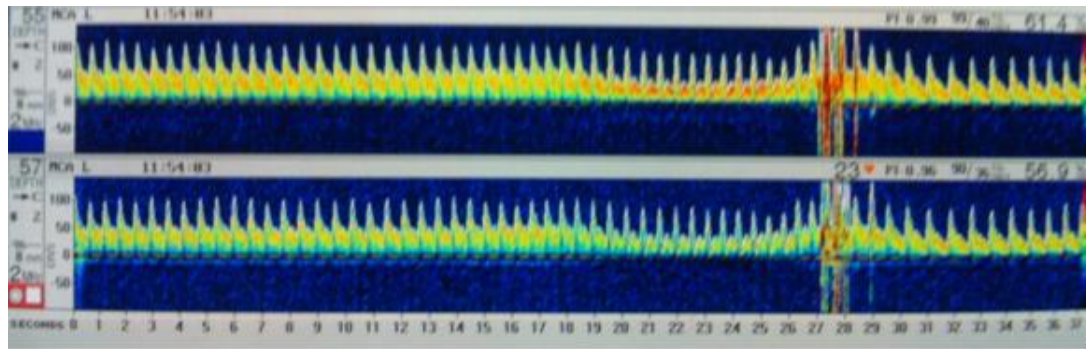
7. Derin ven trombozu (DVT), pulmoner embolizm (PE) öyküsü gibi paradoksal embolizmi düşündürülen özellikler araştırıldı. DVT'ye neden olabilecek predispozan faktörler sorgulandı. (Hamilelik, oral kontraseptif kullanımı, immobilizasyon, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi gibi). Akut inmeli hastalarda DVT prevalansı oldukça düşük saptanmış olsa da hayatının bir döneminde DVT geçirmiş ve sonrasında akut inme ile başvuran hastalar DVT öyküsü pozitif olarak kabul edildi.
8. IHS kriterlerine göre migren öyküsü sorgulandı. Bunlar aurasız migren ve auralı migren (non migren başağrılı ve başağrısız aura, ailesel ve sporadik hemiplejik migren ve baziler tip migren gibi) olarak değerlendirildi (112).
9. Sağdan sola şant tanısını koymak için DWL marka Multi Dop X4 dijital transkraniyal Doppler sistemi kullanıldı (şekil 3.1).

Çalışmamızda kullanılan TKD cihazı için insonasyon metodu daha önce tarif edilmiştir (113). Mikroembolik sinyaller daha önce belirlenmiş konsensusa göre değerlendirildi (114). TKD tanısal test prosedürleri yarı yatar pozisyonda hastaların başlarına bir başlık geçirilmesi ile yapıldı. 9 ml izotonik sodyum ve 1 ml havanın 10 ml'lik iki şırıngaya alınıp 3 yollu stepcock ile birbirine bağlanarak ajite edilmesiyle hazırlanan mikrobubble (MB) karışımı sağ antekubital vene takılmış 18 veya 20 gauge intravenöz kateterin içinden bolus olarak uygulandı. Bu prosedür ilk olarak normal nefes alıp verme anında, daha sonra valsalva manevrası sırasında uygulandı. Testin etkinliğini sağlamak için tüm vakalara valsalva manevrası daha önceden tarif edildi. Manevranın etkinliği için MCA kan akım hızında en az %25'lik hız azalması olması kabul edildi. MB bolus enjeksiyonundan 5 saniye sonra hastalar 10 saniye süreyle valsalva manevrası yaptılar. Sağdan sola şant derecesi daha önceden saptanan kriterlere göre belirlendi; grade 0=0 embolik görüntü (EG), grade 1= 0-10 EG, grade 2= 11-30 EG, grade 3= 31-100 EG, grade IV= 101-300 EG ve grade V= 300 den fazla EG (115). Eğer hastada grade I veya II şant varsa sağdan sola şant küçük olarak, eğer grade III-V şant varsa büyük olarak

sınıflandırıldı. TEE’de kontrast çalışmasında sağ atriyum opasifikasyonu sonrası 3 kardiyak siklus içinde spontan olarak veya valsalva manevrası sonrasında sol atriyumda görülen ≥ 3 mikrobubbles pozitif olarak kabul edildi. ASA, TEE ile ölçülen atriyal septum düzleminde 10 mm den büyük prolapsus olarak tanımlandı



(a)



(b)

Şekil 3.1 Transkranyal Dopplerde valsalva esnasında PFO negatif (a) ve PFO pozitif (b) hastanın görüntüsü.

Tüm hastalara anti-aggregan (asetilsalisilik asit veya klopidogrel), DVT ya da PE öyküsü olan seçilmiş hastalara antikoagulan tedavi başlandı. PFO’si olan 80 hasta nöroloji ve kardiyoloji bölümlerinin biraraya geldiği konseyde değerlendirildi. Hastaların 48’i (%60) anjiyografi ile perkütan yöntemle kapatıldı. Kapatılan hastalar birinci, üçüncü, altıncı ay ve 1 yıl sonra kontrollere çağrıldı. Kontrollerde rutin nörolojik muayene yapıldı ve NIHSS, mRS skalaları uygulandı. Hastalar yeni vasküler olay gelişmesi ve katater komplikasyonları açısından

sorgulandı. TKD ve TEE tetkikleri tekrarlandı ve hastalar rezidü şant açısından değerlendirildi.

İstatistiksel analiz: Kriptojenik inmesi bulunan ve PFO'su olan ve olmayan hastaların klinik ve demografik verileri karşılaştırıldı. Tüm veri analizleri SPSS 15.0 ve minitab 15 paket programları ile yapıldı. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdeler olarak ifade edildi. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli verilere, T testi ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen skor değişkenlerinden oluşan verilerin grup sayılarına göre Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Chi-square ve two proportion testleri uygulandı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 31 Aralık 2006 ve 31 Aralık 2010 tarihleri arasında nöroloji servisine başvuran GİA veya inmeli yeni hastalardan TOAST kriterlerine göre kriptojenik inmeli olarak veri tabanına kaydedilen 118 hasta alındı. Bu hastalara şüpheli paradoksal embolizm olası tanısını araştırmak amacıyla TKD bubbles çalışması yapıldı. Hastaların 80'inde (%68) TKD'de PFO pozitif bulundu ve bu tanı TTE ve TEE ile onaylandı. PFO'lu 80 hastanın 16'sında (%20) atriyal septal anevrizma da saptandı.

Tablo 4.1. PFO'su olan ve olmayan kriptojenik inme hastalarının, iskemik inme için risk faktörleri ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	PFO pozitif (n=80)	PFO negatif (n=38)	P değeri
Yaş	40 ± 9	45 ± 10	>0,05
Cinsiyet: kadın	56(%70)	15 (%39)	<0,01
Risk faktörleri:(%)			
Hipertansiyon	26(%33)	14(%37)	>0,05
Diabetes mellitus	7(%9)	6(%16)	>0,05
Sigara	34 (%43)	29 (%76)	>0,05
Koroner arter hastalığı	8 (%10)	9 (%24)	>0,05
Hiperlipidemi	13 (%16)	9 (%24)	>0,05
Vücut kitle indeksi	28 ± 5	27 ± 4	>0,05
Özçeçmişinde:			
GİA	19 (%24)	5 (%13)	>0,05
İnme	6 (%8)	4 (%11)	>0,05
Lokalizasyon:			
Posterior sirkülasyon	35 (%48)	17 (%45)	>0,05

İnme veya GİA'nın temel özellikleri ve geleneksel risk faktörleri açısından PFO pozitif ve negatif hastalar arasında anlamlı farklılık mevcut değildi (Tablo 4.1). Yalnızca kadın cinsiyet PFO pozitif hastalarda istatistiksel olarak daha fazla bulundu ($p<0.01$). İnme risk faktörleri olan hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, koroner arter hastalığının varlığı, hiperlipidemi, vücut kitle indeksi ve daha önce inme veya GİA geçirme hikayesi her iki grup arasında farklılık göstermedi. İnme lokalizasyonu da PFO olan ve olmayan hastalarda farklı değildi. (Tablo 4.1)

Tablo 4.2. Paradoksal embolizmi düşündürülen klinik ipuçları

	PFO pozitif (n=80)	PFO negatif (n=38)	P değeri
Nörolojik semptom öncesinde valsalva manevrası	11 (%14)	1 (%3)	< 0,05
Yakın zamanda uzun süreli seyahat	12 (%15)	2 (%5)	< 0,05
Nörolojik defisitle uyanma	14 (%18)	2 (%5)	< 0,05
Özgeçmişinde DVT veya pulmoner emboli hikâyesi	14 (%18)	4 (%11)	>0,05
Habitüel horlama	23 (%29)	5 (%13)	< 0,05
Periferik venöz hastalık	5 (%6)	2 (%5)	>0,05
Nörolojik semptom geliştiğinde dispne	6 (%7)	3 (%8)	>0,05
Özgeçmişinde alkol hikâyesi	11 (%14)	4 (%11)	>0,05

Çalışmamızın sonuçlarında nörolojik semptom öncesi valsalva manevrası varlığı sıklığı PFO saptanan grupta (%14), PFO saptanmayan gruba (%3) göre daha yüksek olarak saptandı ($p< 0,05$). Ekonomi klas sendromunu düşündürülen nörolojik semptom öncesi 2 hafta içinde uzun seyahat öyküsü sıklığı PFO'lu hastalarda (%15), PFO olmayanlardan (%5) daha yüksekti ($p< 0,05$). GİA veya inme semptomlarıyla uyanma PFO'lu hastalarda (%18) PFO'su olmayan hastalardan (%5) daha yüksek olarak bulundu ($p<0.05$). Habitüel horlama, PFO saptanan hastalarda (%29), PFO saptanmayan kriptojenik inmeli hastalara göre (%13) daha yüksek sıklıkta saptandı ($p<0.05$). DVT veya PE öyküsü PFO'lu hastalarda (%18) PFO'su bulunmayanlara (%11) göre anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). GİA

veya inme anında dispne prevelansı her iki grup arasında farklılık göstermedi ($p>0.05$). Özgeçmişinde auralı migren öyküsü, periferik venöz hastalık, alkol alımı gibi paradoksal embolizmi düşündürebilecek diğer faktörler de her iki grup arasında farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 4.2). ASA varlığı, TKD bubbles çalışmasında büyük PFO varlığı ile ilişkiliydi. ASA saptanan 16 hastanın 12'sinde (%75) TKD ile büyük sağdan sola şant saptandı.

PFO'lu hastalarda serum homosistein ve vitamin B12 düzeyleri PFO'su olmayan hastalardan farklı değildi (Tablo 4.3). Her iki grupta Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin G 20210A mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği, anti-trombin III eksikliği, aktive protein C rezistansı, lupus antikoagülanı pozitifliği sıklığı açısından herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.3).

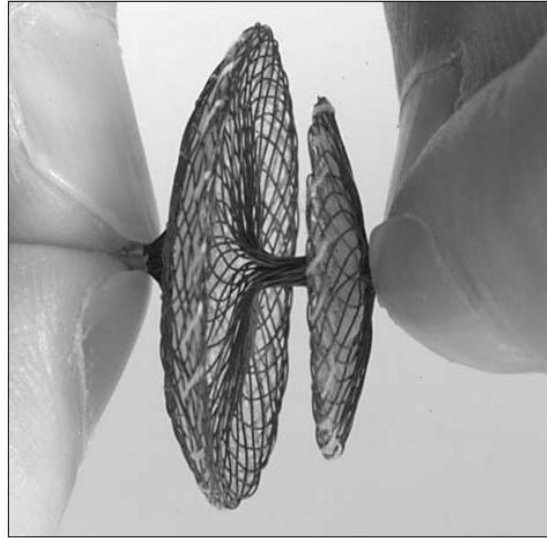
Tablo 4.3. PFO'su olan ve olmayan kriptojenik inmeli hastaların total serum homosistein, vitamin B12 düzeyleri ile koagülasyon anormalliklerin karşılaştırılması.

	PFO pozitif (n=80)	PFO negatif (n=38)	P değeri
Homosistein düzeyi ($\mu\text{mol/L}$)	14 (± 7)	12 (± 6)	$>0,05$
Serum B12 düzeyi (pmol/L)	324	345	$>0,05$
Koagülasyon testleri:			
Faktör V leiden mutasyonu	3(% 14)	1 (%3)	$>0,05$
Protrombin G20210A mutasyonu	3(% 14)	2(%5)	$>0,05$
Protein C eksikliği	5(%6)	1 (%3)	$>0,05$
Protein S eksikliği	4 (%5)	3 (%8)	$>0,05$
Lupus antikoagülanı	5(%6)	3 (%8)	$>0,05$
Aktive protein C rezistansı	8 (%10)	1 (%3)	$>0,05$
Lipoprotein a yüksekliği	19 (%19)	13 (%34)	$>0,05$
Anti trombin III eksikliği	14 (%14)	6 (%16)	$>0,05$

Tablo 4.4. PFO'su perkütan yolla kapatılan hastalarda kullanılan kataterler

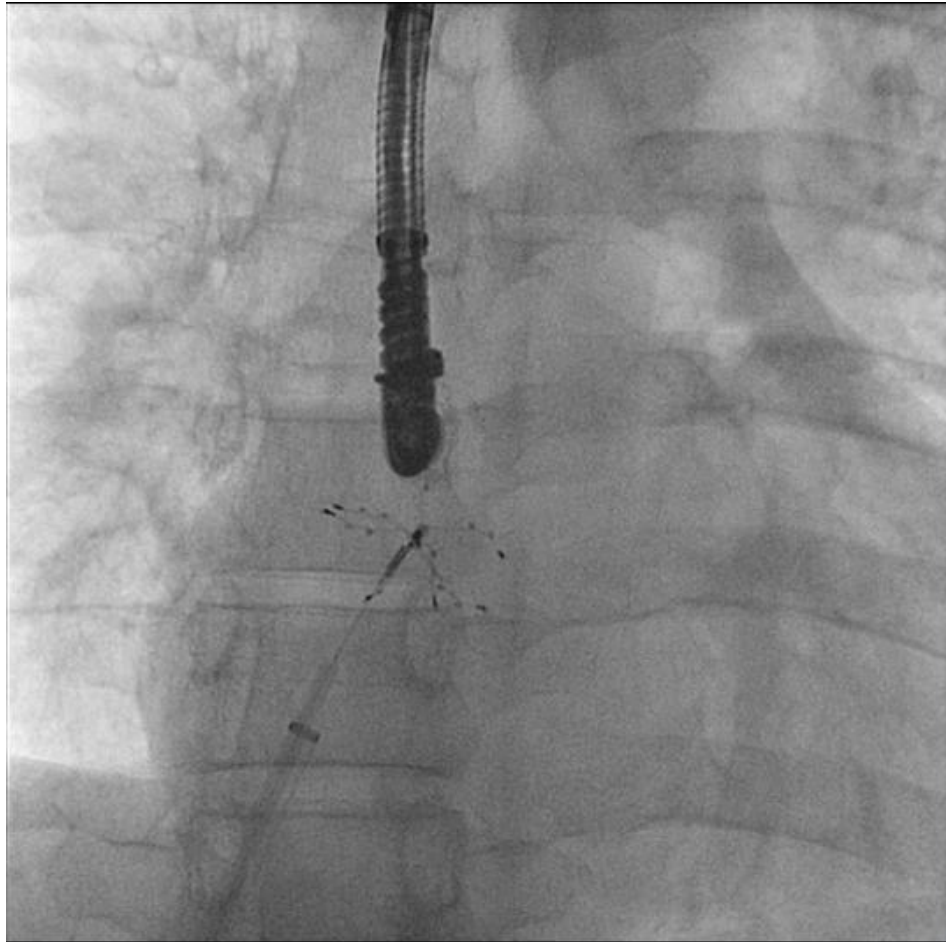
Occlutech	12 (% 25)
Biostar	11 (%23)
St jude	7 (%15)
Premere	6 (%13)
Amplatzer	3 (%6)
İntracept	3 (%6)
Cardia	3 (%6)
Starflex	2 (%4)
Closure	1 (%2)
Toplam	48 (%100)

Hastaların 48'i (%60) anjiyografi ile perkütan yöntemle kapatıldı. Perkütan kapatma yöntemiyle kapatılan hastalar, işlem sonrası birinci, üçüncü, altıncı ay ve 1. yılda kontrole çağrıldı. Hastalar klinik takipleri sırasında olası yeni vasküler olay (GİA ya da inme), katater komplikasyonu, enfeksiyon varlığı yönünden değerlendirildiler.



Şekil 4.1. Perkütan kapatma yönteminde kullanılan katater örneği (amplatzer)

Hastaların perkütan yöntemle kapatılmasından sonra PFO defektlerinin tam kapanıp kapanmadığı TKD ve TEE tetkikleri ile kontrol edildi. Perkütan kapatılan hastaların 1 yıllık rutin kontrolleri sırasında 1 (%2) hastanın GİA geçirdiği saptandı. Bu hasta yaklaşık 30 dakika süren motor defisitle kliniğimize başvurdu. Hastada antiagregan tedavisine devam edildi. Bu hastanın yapılan TEE'sinde cihazla ilgili herhangi bir trombotik odağa rastlanamadı. Bir yıllık kontrollerde kapatılan hastaların 1(%2)'ine enfektif endokardit tanısı konuldu. Uygun antibiyotik tedavi ile hastanın kliniği tamamen düzeldi. Bir yıllık kontrollerinde TKD tetkikinde 7 (%15) hastada rezidüel şant olduğu izlendi. Bu hastaların hiçbirinde takiplerde yeni vasküler olay izlenmedi (GİA geçiren hastada rezidü şant mevcut değildi).



Şekil 4.2. Anjiyografide Starflex perkütan kapatma cihazının PFO'yu kapatmak için yerleştirilmesi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda PFO ile ilişkili iskemik inmeli ve GİA'lı hastaların klinik özellikleri, semptomları, biyokimyasal ve hematolojik parametrelerini retrospektif olarak değerlendirdik. PFO pozitif ve negatif hastalar arasında inme veya GİA'nın temel özellikleri ve geleneksel risk faktörleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamıza 71 (%60) kadın, 47 (%40) erkek hasta alındı. Kadın cinsiyet PFO pozitif hastalarda daha fazlaydı ($p<0.01$). Bu sonuçta çalışmaya alınan kadın hasta oranının nisbeten fazla olmasının rolü olabilir. İnme risk faktörleri olan hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, koroner arter hastalığının varlığı, hiperlipidemi, vücut kitle indeksi ve daha önce inme veya GİA geçirme hikayesi sıklığı açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. İnme lokalizasyonu açısından PFO'su olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda fokal nörolojik semptomların öncesinde olan valsalva manevrası öyküsü (%14) PFO'lularda daha fazlaydı. Bu oran daha önce %16 olarak rapor edilen Bogousslavsky ve arkadaşlarının bildirdiği orana yakındır (116). Valsalva manevrası intratorasik, santral venöz ve sağ atriyal basınç artışını tetikler. Lynch ve ark. PFO düşünülen vakalarda sağdan sola şant prevelansını pasif fazda dinlenme anında %5, valsalva manevrası ile %18 oranında saptamışlardır (73). Başka bir çalışmada genç Fransız popülasyonda kriptojenik inmeli PFO'luların %13.5'inde, PFO'suzların %8.9'unda valsalva manevrası öyküsü rapor edilmiştir (117). Daha önce elde edilen verilere ve çalışmamıza göre kriptojenik inmeli hastalarda inme semptomları öncesi Valsalva manevrası varlığı paradoksal emboli tanısı için anlamlı olabilir.

Kriptojenik inmesi olan hastalarda DVT ve/veya pulmoner emboli geçirme öyküsünün paradoksal embolizmin klinik tanısı açısından yol gösterici olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Fakat bizim çalışmamızda PFO'lu hastalarda paradoksal emboliyi düşündürecek DVT ve PE öyküsü sıklığı PFO'su olmayan kriptojenik inme hastalarına kıyasla daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi. Bütün PFO hastalarına hem derin pelvik hem de yüzeysel ven trombüsü açısından inceleme yapılmaması istatistiksel anlamlılığa ulaşamamızın

nedeni olabilir. PELVIS çalışmasında, kriptojenik inmeli hastalarda MR venografi ile %20 hastada pelvik ven trombozu saptanmıştır (118). Çeşitli çalışmalar Doppler ultrasonografi, flebografi ve pulmoner sintigrafi gibi görüntüleme yöntemleri ile PFO'lu hastalarda DVT sıklığını belirlemeye çalışmışlardır. Stollberger ve ark. şüpheli paradoksal embolizmi olan hastalarda DVT prevelansının kontrol grubundakinden daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (119). Lamy ve ark. PFO'lularda cerrahi, immobilizasyon, gebelik ve anestezi gibi DVT'yi provoke edici olay sıklığını PFO'lu hastalarda PFO'su olmayan kriptojenik hastalardan daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (74).

Bu çalışmada nörolojik semptomlar gelişmeden 2 hafta öncesinde uzun süreli yolculuk öyküsü sıklığı kriptojenik PFO'su bulunan hastalarda (%15) PFO'su olmayanlara göre (%5) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olarak saptandı.. Biz çalışmamızda uzun süreli yolculuk öyküsünü, otobüs, uçak, tren ve otomobilde oturur pozisyonda en az 4 saatlik yolculuk etmek olarak kabul ettik (77). Uzun süreli hava yolculuğu venöz tromboembolizm riskini arttırıyor gibi görünmektedir ve bu ilişkiye 'economy class sendromu' denmiştir (78). Güncel olarak, economy class sendromu uzun uçuşlardan hemen sonra veya uçuş sırasında muhtemelen paradoksal embolizme bağlı olarak gelişen iskemik inme ile karakterize edilmiştir (76,78). İki retrospektif çalışmada Paris Charles de Gaulle ve Madrid Barajas hava alanlarında bir milyon yolcuda yaklaşık 0.4 oranında PE insidansı rapor edilmiştir (120,121). Ayrıca 5000 km'den daha uzun mesafede yapılan yolculuklarda PE riskinin arttığı gözlenmiştir (122). En az 8 saatlik uçak yolculuğu yapan normal vakaların incelendiği randomize bir çalışmada dupleks ultrasonografi ile %10 oranında asemptomatik DVT bulunmuştur (121). Uzun süreli yolculuk sırasında düşük kabin nemi, dehidratasyon, relatif hipoksi, uçakta alkol tüketimi ve dar koltuklarda oturmak economy class sendromunu tetikleyebilir (76). Bizim analizlerimizle paralel olarak, güncel prospektif bir çalışma uzun süreli yolculuk öyküsü olan inme hastalarında, yolculuk öyküsü olmayan inme hastalarına kıyasla PFO oranının daha yüksek olduğunu kanıtlamıştır (77). Paradoksal embolizmlili hastalarda uzun süreli yolculuk öyküsü oranının yüksek olması nedeniyle hekimlerin paradoksal embolizm ve yakın tarihte uzun süreli yolculuk yapmak arasındaki ilişkinin farkında olmaları gerekir. Her bir veya iki saatte bir

bacakları hareket ettirmek, yeterli hidrasyon, alkol tüketiminden kaçınmak, sigara içmemek, diz altı varis çorabı giymek uzun süreli yolculuk sırasında tromboembolik komplikasyonları azaltabilir (78,121,123).

Çalışmamızda PFO'lu hastaların 23'ünde (%29), PFO'su olmayan hastaların ise 5'inde (%13) habitüel horlama mevcuttu. Habitüel horlama, haftada 3-5 gün, uyku sırasında üst solunum yolunun parsiyel obstrüksiyonuna bağlı olarak hipoksemi ve hiperkapniye neden olan en yaygın uyku solunum bozukluklarından birisidir (79-85). Diğer taraftan Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), pulmoner hipertansiyona neden olarak sağdan sola şant ile sağ atriyal basıncının anlamlı derecede artması ile sonuçlanabilir (124). Biz çalışmamızda habitüel horlama tanısını hasta anamnezi ile koyduk. Ancak OSAS tanısı uyku laboratuvarında konulması gereken bir tanıdır. Biz hastalarımızı rutin olarak uyku laboratuvarında incelemedik. Büyük ihtimalle habitüel horlama tespit ettiğimiz hastaların çoğu OSAS'lı olabilir. Çalışmamızda kriptojenik PFO'lu hastaların (%18) PFO'su olmayanlara göre (%5) daha sık olarak uykudan nörolojik defisitle uyandıklarını saptadık. Spengos ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, kriptojenik inmeli hastaların %18'inde uyku sırasında semptom gelişmiştir (125). Uyanırken PFO ve serebrovasküler olaylar arasındaki ilişki çeşitli mekanizmalar ile açıklanabilir. Obstrüktif uyku apne sendromu veya uyku apnesi/hipopne epizodları PFO'lu hastalarda inme veya GİA ile uyanmanın patogenezi tetikleyebilir. Uyku apnesi sırasında inspirasyon için sarfedilen efor intratorasik basıncı azaltabilir, venöz dönüşü arttırabilir ve intraventricüler septumda şifte neden olabilir(126). Uzun apneler valsava manevrası etkisi yaparak mevcut periferik trombüsün sağdan sola geçmesiyle gece veya uykuya yakın dönemde serebrovasküler olaylara neden olabilir. TKD ile yapılan çalışmada Beelke ve arkadaşları 17 sn üzerindeki apne epizodlarında 10 hastanın 9'unda nokturnal uyku sırasında sağdan sola şant bulmuşlardır (127). Güncel olarak Özdemir ve ark. uyandıığında serebrovasküler olay saptanan PFO ve OSAS'lı iki vaka gözlemlemiştir(128).

Bizim çalışmamızda nörolojik semptom geliştiğindeki dispne sıklığı açısından PFO'lu hastalarla PFO'suzlar arasında fark yoktu. Çalışmamızda auralı migren sıklığı PFO'lu hastalarda PFO'su olmayanlara göre farklı değildi. Çalışmamızdaki bu bulgular diğer çalışmalara göre farklılık göstermekteydi. 581 genç hasta ile

yapılan prospektif bir çalışmada auralı migren PFO'lu hastalarda daha yaygın olarak bulunmuştur (74). Jozwiak ve arkadaşları auralı migrenlilerde PFO prevalansını aurasız migrenlilerdekinden daha yüksek bulmuşlardır (88). Migren, PFO ve ASA arasındaki bağlantı hala belirsizdir. Özel bir genetik substratın hem ASA hem de migreni tetikleyebileceği önerilmiştir (129). Venöz kandaki bazı maddelerin sağdan sola şant nedeniyle temizlenememesi sonucu migrene neden olabileceği belirtilmiştir (88,130). Çalışmamızda PFO'lu hastalarda total homosistein seviyeleri PFO'su olan ve olmayan hastalarda farklı bulunmadı. Ancak daha önceki çalışmalarda total homosistein seviyelerinin gizli DVT formasyonunu hızlandırabildiği ve buna bağlı olarak paradoksal embolizme neden olabileceği belirtilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan iki meta analizde hafif hiperhomosisteinemi ve venöz tromboz arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir (131,132). Bu ilişki endotelial heparan sulfata anti-trombin III bağlanmasının azalması (133), aktive protein C tarafından faktör V inaktivasyonunun inhibisyonu (134), endotelial hücrelerde doku faktörü aktivitesi indüksiyonu (135) ve lipoprotein (a) ve fibrin arasındaki affinite artışından (136) oluşan artmış total homosisteinin prokoagulan gücüne bağlanabilir. Yüksek total homosistein ayrıca PFO içinde atriyal septumda trombüs formasyonunu tetikleyebilir. Bu hipotez non-valvular atriyal fibrilasyona bağlı inme geçiren hastalarda yüksek total homosistein ve sol atriyal trombüs ilişkisini rapor eden eski çalışmalar ile desteklenebilir. Çalışmamızda PFO'lu ve PFO'suz hastalar arasında Vit B12 seviyelerinde farklılık yoktu. 70 yaş üzeri hastaları analizlere dahil etmememiz bu sonucumuzu açıklayabilir. Yaşlılarda B12 vitamini eksikliği yaygındır (137) ve bu homosistein seviyelerinde artış ile sonuçlanabilir. Bu sebeple yaşlı hastalarda paradoksal embolizm tetiklenebilir. Paradoksal embolizmde, özellikle de kriptojenik inmeli yaşlı hastalarda B12 vitamini eksikliğinin rolünün belirlenmesi için yeni çalışmalar gereklidir. Çalışmamızda faktör V Leiden mutasyonu, protrombin G 20210A mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği, anti-trombin III eksikliği, aktive protein C rezistansı, pozitif lupus antikoagulanı gibi koagülasyon anormallikleri sıklığı açısından her iki grupta bir farklılık saptamadık. Bulgularımız inmeli hastalarda PFO varlığı ve koagülasyon anormallikleri arasında bir ilişki olmadığını kanıtlayan Florez ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur (138). Bizim

bulgularımızın tersine, Pezzini ve ark. protrombin G20210A varyantı ve faktör V leiden mutasyonunun PFO ile ilişkili serebral infarktlar için risk faktörleri olabileceğini önermişlerdir (139). Fakat yazarlar kontrol grubu olarak normal vakaları almışlardır. Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda kontrol grubu kriptojenik inmeli ve PFO'su olmayan hastalardan oluşuyordu. Trombofilinin PFO sonucu oluşan serebrovasküler olaylar ile ilişkili olup olmadığı hala belirsizliğini korumaktadır.

Çalışmamızda PFO'lu hastaların tedavisinde pulmoner emboli ve DVT hikayesi olan seçilmiş vakaların dışında anti-aggregan tedavi uygulandı. PFO'nun primer ya da sekonder medikal tedavisinde warfarin veya aspirinin etkinliği hala tam olarak kanıtlanmamıştır. PFO Kriptojenik Strok Çalışmasında (PICSS), PFO'lu kriptojenik inmeli hastalarda aspirin alan grupta tekrarlayan inme ve ölüm oranı %17.9 iken warfarin alan grupta bu oran %9.5 olarak saptanmıştır. Ancak iki yıl sonunda warfarin veya aspirin tedavisi alan grupta inme tekrarı ve ölüm açısından herhangi bir fark bulunmamıştır (HR 0.52: 95% CI, 0.16-1.67; p=0.28)(140). Bu çalışmanın sonucunda yazarlar medikal tedavinin PFO'lu inmeli hastalarda ölüm ve tekrarlayıcı inmeye karşı koruyucu olduğu görüşüne varmışlardır. Ancak bu çalışma PFO'un medikal tedavisinde hangi antitrombotik ajanın sekonder inme korumasında üstün olduğunu göstermek için dizayn edilmemiştir. Bu açıdan sonuçları dikkatli şekilde değerlendirmek gerekir. Özellikle warfarine bağlı ciddi kanama riskinin yılda %1-2 arasında olduğu unutulmamalıdır. İnter-atrial septumun endokardial yüzeyinin anormallikleri sonucunda plateletler aktive olurlar ve bu durumda teorik olarak antiaggregan tedavi faydalı olabilir. Bunun yanında periferel venöz sistem veya atriumlarda staza bağlı oluşan trombuslarda antikoagülan tedavi daha faydalı olabilir (141) Derin ven trombozu saptanan vakalarda (pelvik veya alt ekstremitte venlerinde trombus) warfarin tedavisine başlamak daha mantıklı olabilir (141). PFO'ya bağlı kriptojenik inme geçiren hastaların medikal tedavisine alternatif olarak günümüzde PFO'nun perkütan kapatılması yöntemi oldukça güncel ve gelişmekte olan bir tedavi yöntemidir. PFO'ya bağlı serebrovasküler olayların tedavi stratejilerini belirlemek açısından medikal (antiplatelet veya antikoagülan) ve perkütan kapatma tedavisini kıyaslayan randomize çalışmalar devam etmektedir (CLOSURE, RESPECT). Bu açıdan hastaya hangi tedavi stratejisinin uygulanacağı

özellikle perkütan tedavileri uygulayan merkezlerdeki komplikasyon oranlarına ve hastanın özelliklerine göre değişiklik gösterebilir (56,103). Bizim çalışmamızda TKD ile PFO pozitifliği saptanan 80 hastanın 48 (%60)'üne perkütan kapatma yöntemi uygulanmıştır. Randomize olmayan ve daha çok bu konuda tecrübeli merkezlerin sonuçlarına dayanan çalışmalarda perkütan kapatmaya bağlı majör komplikasyon oranları %1-3 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda da majör komplikasyon olarak perkütan olarak kapatılan hastaların %2'sinde kardiyovasküler arrest gelişti. Perkütan kapatma için kullanılan cihazların tromboze olması, sekonder embolizasyonu, pulmoner ven obstruksiyonu ve hava embolizasyonu işlem sırasında oluşabilecek komplikasyonlardır. Bizim çalışmamızda kapatma esnasında bu komplikasyonlardan hiçbiri görülmemiştir. Perkütan kapatma sonrasında bakteriyal endokardit, trombüs oluşumu, embolizasyon, atrial fibrilasyon oluşabilir. Çalışmamızda 3 (%6) hastada paroksizmal atrial fibrilasyon, 1 (%2) hastada rezidü akım ve 1 (%2) hastada enfektif endokardit gelişti. Slavin ve arkadaşları PFO'un perkütan olarak kapatıldığı vakaların %23'de kapatma sonrası göğüs ağrısı, aritmi ve nikel hipersensitivitesi saptadılar (nikel allerjisine bağlı olarak) (106). Homma ve arkadaşları PFO'un perkütan olarak kapatıldığı 12 çalışmada 1430 hastayı incelediler ve yıllık inme riskini %0.19 (95% CI, 0.05-0.49) ve kombine inme veya ölüm riskini %1.15 (95% CI, 0.46-2.37) olarak saptadılar (103). Bu oran medikal tedavi alanlara göre daha azdır. Ancak bu varsayımların hepsi retrospektif ve prospektif randomize olmayan çalışmalar sonucu elde edilmiştir (103). Dubiel ve arkadaşları ekstrakranial serebral arterlerde ve koroner arterlerde ateroskleroza olan vakaları eleedikleri çalışmada patent foramen ovalesi olan 180 hastanın patent foramen ovalesini perkütan yöntemle kapattılar. Hafif ateroskleroza olan vakaların da dışlandığı çalışmada yıllık tromboembolik olay görülme riski %0.16 olarak saptadılar (107). Bu nedenle vaka seçiminde sadece paradoksal embolizm düşünülen vakaların perkütan kapatma yöntemi ile kapatılması ve diğer inme nedenlerinin ekarte edilmesi komplikasyon ve rekürrens riskini azaltacaktır. Ayrıca bu tedavinin mutlak suretle bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PFO ≈%27 normal bireyde bulunabilir. Bu açıdan inmeli hastalarda paradoksal embolizm tanısını koymak oldukça önemlidir. Serebrovasküler olayın PFO'ya bağlı olduğunu söyleyebilmek için inmenin kriptojenik olması gerekmektedir. Bu açıdan hastaların diğer inme etyolojileri açısından ayrıntılı araştırmaları gerekmektedir. Kriptojenik inmeli bir hastada bazı klinik ipuçları bizlere paradoksal embolizm tanısını düşündürebilir. Kriptojenik GİA veya inmeli hastalarda, yakın zamanda uzun süreli yolculuk öyküsü, fokal nörolojik semptomların başlangıcından önce valsalva manevrası yapılması, GİA veya inmeyle uyanma veya habitüel horlama paradoksal embolizm tanısı şüphesini akla getirmelidir.

KAYNAKLAR

1. Çoban O. Beyin damar hastalıklarında tanımlar, sınıflama, epidemiyoloji ve risk faktörleri. Editör Öge AE. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve klinik bilimler ders kitapları 2004; 20 (1): 193-197.
2. Bakaç G. Kardiyembolik inme. Balkan S (Editör). Serebrovasküler Hastalıklar'da. 2. baskı. Ankara: Güneş kitabevi; 2005: 97-102.
3. Levy DE. Transient CNS deficits: a common benign syndrome in young adults. *Neurology*. 1988;38:831-836.
4. Bogousslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age: cause and prognosis. *Arch Neurol*. 1987;44:479-482.
5. Kumral E. Akut İskemik İnme. Kumral E, Bogousslavsky J. Akut İskemik İnmeye Genel Yaklaşım Ve İnme Üniteleri. İlk Baskı. Akal Ofset, 2000, ss 14-32.
6. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Kumral E. İnme Epidemiyolojisi. 2. Baskı. Güneş Kitabevi, 2005, ss 39-55.
7. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye'de Beyin Damar Hastalıkları için Risk Faktörleri. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2000; 6: 3-31
8. Kutluk K. Başlarken. Ed. Kutluk K. İskemik inme 2004:1-4, Nobel tıp kitabevleri, İzmir.
9. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in clinical practice*. In Biler J, Love B. *Ischaemic Cerebrovascular Disease*. 3th edition. Butterworth-Hieneman, 2000, pp 1125-66.
10. Ginsberg MD, Pulsinelli WA. The ischemic penumbra, injury thresholds and therapeutic window for acute stroke. *Ann Neurol* 1994; 36: 553-445.
11. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. İçinde Ay H, Dalkara T. İskemik penumbra ve terapötik zaman aralığı. 2. Baskı. Güneş Kitabevi, 2005, ss 29-37.
12. 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: 62335.

13. Oğul E. Klinik Nöroloji. Oğul E. Beyin Damar Hastalıkları. 1. baskı. Nobel & Güneş Kitabevi, 2002, ss 1–15.
14. 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: 62335.
15. Emre U, Ergün U, İnan L. İnme epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *Türk Nöroloji Dergisi* 2003; 9–141–8.
16. Varlıbaş F, Örken C, Çelik G, Tireli H. Hastane temelli bir çalışmada iskemik inme alt tiplerinin demografik özellikleri ve risk faktörleri. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2004; 10: 75–80.
17. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel bloker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2891–97.
18. Streifler YL, Furlan AJ, Barnett HJ. Stroke in Barnett HJ, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. *Cardiojenik brain embolism: incidence, varieties, treatment. Second edition. Churchill Livingstone New Yorke, 1992, pp 967–94.*
19. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Love BB, Gordon DL, Marsh EE and the TOAST investigators: Classification of subtype of acute ischemic stroke. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
20. 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 concentration in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): Multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
21. Herbert PR, Gaziano JM, Chan KS. Cholesterol Lowering with statin drugs, risk of stroke and total mortality: an overview of randomized trials. *JAMA* 1997; 278: 313–21.
22. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298: 789–94.

23. Hobsop RW, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 276–9.
24. Executive Comitte for the Asymptomatic carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid arter stenosis. *JAMA* 1995; 723: 1421–28.
25. Kim DG, Peck SH, Chang KH, et al. Cerebral sparganosis: Clinical manifestations treatment and outcome. *J Neurosurg* 1996; 85: 1066–71.
26. Giles WH, Kittner SJ, Anda RF, et al. Serum folate and risk for ischemic stroke. First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic follow-up Study. *Stroke* 1995; 26: 1166–70.
27. Yılmaz M, Kutluk K, Dumlu K, Er S. Antifosfolipid sendrom: Lupus Antikoagulan Antikoru Pozitif olan Serebral Sinüs Tromboz Olgusu. *Türk Nöroloji Dergisi* 2004; 10: 521–6.
28. Utku U. Çelik Y. İnmede etyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. Ed Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar 2005: 57-71*. Güneş Kitabevi.
29. Utku U. İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S (Editör). *Serebrovasküler Hastalıklar'da*. 2. baskı. Ankara: Güneş kitabevi; 2005:51-58.
30. Welch K.M.A, Tatemıchı T.K, Mohr JP. Migraine and stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein Bm, Yatsu FM. *Stroke Pathophysiology, diagnosis and management*. Third Edition. New York: Churchill Livingstone 1998; 769-86.
31. Tokgözođlu L. Ateroskleroz patogenezi. Hiperlipidemi ve ateroskleroz. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.Ş Ed. Kumral E, İnce Birsen *Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar*, 2003: 13-26. Tayf Matbaacılık.
32. Utku U. İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S (Editör). *Serebrovasküler Hastalıklar'da*. 2. baskı. Ankara: Güneş kitabevi; 2005: 51-59.
33. Özeren A. Klinik Yaklaşım ve Sınıflama. Ed. Kutluk K. *İskemik inme 2004: 61- 73*, Nobel tıp kitabevleri, İzmir.

34. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337:1521-1526.
35. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
36. Rovira A, Grivé E, Rovira A, Alvarez-Sabin J. Distribution territories and causative mechanisms of ischemic stroke. *Eur Radiol* 2005; 15: 416–426.
37. Kutluk K. Alttip Özellikleri. Ed. Kutluk K. İskemik inme 2004: 75-84, Nobel tıp kitabevleri, İzmir.
38. Johnson CJ, Kittner SJ, Mc Carter RJ et al İnterater Reliability of an Etiologic Classification of İschemic stroke *Stroke* 1995; 26(1): 47-51.
39. Erođlu E, Gökçil Z, Demirkaya S, Özdađ F, Ulař H, Vural O. Geçici iskemik atak süresi ile radyolojik bulguların korelasyonu. *Türk Nöroloji* 1999; 1: 6–9.
40. Brazis PW, Masdeu JC, Biler j. Localization in Clinical Neurology. İn Brazis PW. Vascular syndrome of cerebrum. 3th edition. Boston Litte Brown, 1996, pp 535–64.
41. Webster MY, Makaraun M, Steed D, et al. Compromised cerebral blood flow reactivity is a predictor of stroke in patients with symptomatic carotid artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 1995; 21: 338–45.
42. Webster MY, Makaraun M, Steed D, et al. Compromised cerebral blood flow reactivity is a predictor of stroke in patients with symptomatic carotid artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 1995; 21: 338–45.
43. Bogousslavsky J. Topographic patterns of cerebral infarcts: correlation with aetiology. *Cerebrovasc Dis* 1991; 4: 61–8.
44. Ueda S, Fugitsu K, İnomori S, Kuwabara T. Thrombotic occlusion of the middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1992; 23: 1761–66.
45. Bogousslavsky J, Regli F. Anterior cerebral artery territory infaction in the Laussane Stroke Registry. *Arch Neurol* 1990; 47: 144–50.
46. Kazau S, Swada T, Naritomi H, Kuriyama Y, Yamaguchi T. Angiographic evaluation of brain infaction limited to the anterior cerebral artery territory. *Stroke* 1993; 24: 549–53.

47. Pessin MS, Kwan ES, De Witt LD, Hedges TR, Gale D, Caplan LR. Posterior cerebral artery stenosis. *Ann Neurol* 1987; 21: 85–9.
48. Saatçı I. İnmede görüntüleme yöntemleri, . Ed Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar* 2005:217-243. Güneş Kitabevi.
49. Uzuner N. İnmede nörosonoloji. Ed Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar* 2009:191-206. Güneş Kitabevi.
50. Asil T. Transkraniyal Doppler ve Klinik Kullanımı, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2002; 171-176.
51. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ et al. Early Mortality Followig Stroke: A Prospective Review. *Stroke* 1984; 15: 492-496
52. Aboderin I, Venables G. Pan European Consensus Meeting on stroke Management in Europe. *J Intern Med* 1996; 240: 173-180.
53. Asplund K, Wester PO. Stroke management around the world Sweden *Cerebrovascular Disease* 1994; 4: 432-434.
54. Henon H Godefroy O Leys D, t al. Early predictors of Death and disability after acute serebral iskemic event stroke. 1995; 26(3): 392-398.
55. Martin S Denis. Long Term Survival After First Ever Stroke The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1993; 24(6): 796-800.
56. Krasuski RA. When and how to fix a ‘hole in the heart’ Approach to ASD and PFO. *Clevelang Clinic Journal of Medicine* 2007;74:137-146.
57. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study: Stroke Prevention: Assesment of Risk in a Community. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:862-869.
58. Cohnheim J. *Trombose und Embolie: Vorlesung uber Allgemeine Pathologie.* Berlin: Hirschwald;1877.
59. Levy DE. Transient CNS deficits: a common benign syndrome in young adults. *Neurology.* 1988;38:831-836.
60. Bogousslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age: cause and prognosis. *Arch Neurol.* 1987;44:479-482.

61. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke. A meta-analysis of case control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172-1179).
62. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;106:1121-1126.
63. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;106:1121-1126.
64. Handke M et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Eng Journal of Medicine* 2007;357:2262-2268).
65. Homma S, DiTullio M, Sacco R, Sciacca R, Mohr J,P for PICSS Investigators. Age as a determinant of adverse events in medically treated cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Stroke*. 2004;35:2145-2149).
66. Martin F, Sanchez PL, Doherty E, et al. Percutaneous transcatheter closure of patent forame ovale in patients with paradoxical embolism. *Circulation*. 2002;106:1121-1126.
67. Amerenco P. Patent foramen ovale and the risk of stroke: smoking gun guilty by association? *Heart* 2005;91:441-443.
68. Berthet K, Lavergne T, Cohen A, et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000;31:398-403.
69. Amerenco P. Patent foramen ovale and the risk of stroke: smoking gun guilty by association? *Heart* 2005;91:441-443.
70. Perzzini A, Del Zotto E, Magoni M, et al. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke*. 2003;34:28-33.
71. Chaturvedi S. Coagulation abnormalities in adults with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Sci*. 1998;160:158-160.
72. 18. Jose C, Florez JC, Ay H, et al. Patent foramen oavel and hypercoagulability as combined risk facstors fo stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease*. 2003;12:114-118.

73. Lynch JJ, et al. Prevalence of right-to-left atrial shunting in a healthy population: detection by Valsalva maneuver contrast echocardiography. *Am J Cardiol.* 1984;53:1478-1480.
74. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with or without patent foramen ovale. The PFO-ASA Study. *Stroke* 2002;33:706-711.
75. Allendörfer J, et al. Risk factors for pulmonary embolism in patients with stroke and patent foramen ovale. *Cerebrovascular Disease.* 2007;24:138-139.
76. Isayev Y, Chan R.K.T, Pullicino P.M. 'Economy Class' stroke syndrome? *Neurology* 2002;58:960-961.
77. J.G Heckmann, M Stadter, U Reulbach, et al. Increased frequency of cardioembolism and patent foramen ovale in patients with stroke and a positive travel history suggesting economy class syndrome. *Heart* 2006;92:1265-1268.
78. Cruickshank JM et al. Air travel and thrombotic episodes: the economy class syndrome. *Lancet.* 1988;497-498.
79. Jennum P, Schultz-Larsen K, Christensen N. Snoring, sympathetic activity and cardio-vascular risk factors in a 70 year old population. *Eur JEpidemiol* 1993;9:477-482.
80. Grunstein RR, Stenlof K, Hedner J, Sjostrom L. Impact of obstructive sleep apnea and sleepiness on metabolic and cardiovascular risk factors in the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Int J Obes Relat MetabDisord* 1995;19:410-418.
81. Levinson PD, McGarvey ST, Carlisle CC, Eveloff SE, Herbert PN, Millman RP. Obesity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103:1336-1342.
82. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-676.

83. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677–682.
84. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Ouksel H, Urban T, Racineux JL. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003;22:156–160.
85. Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Awad Tageldin M, Boman G. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 2001;249:
86. Sztajzel R, Genoud D, Roth S, Mermillod B, et al. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovascular Disease*. 2002;13:102-106.
87. Domitrz I, Mieszkowski J, et al. The prevalence of patent foramen ovale in patients with migraine. *Neural Neurochir Pol*. 2004;38:89-92.
88. Jozwiak B.P, et al. Migraine and patent foramen ovale: A residual coincidence or a pathophysiological intrigue? *Cerebrovascular Disease*. 2006;22:91-100.
89. Cheng TO. The proper conduct of Valsalva maneuver in the detection of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1145-1146.
90. Souteyrand G, Motreff P, Lusson Jr, et al. Comparison of transthoracic echocardiography using harmonic imaging, transcranial Doppler and transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur J echocardiogr* 2005;7:147-154.
91. Rahmatullah AF, Rahko PS, Stein JH. Transesophageal echocardiography for the evaluation and management of patients with cerebral ischemia. *Clin Cardiol* 1999;22:391-396.
92. Hammann GF, Schatzer-Klotz D, Frohling G, et al. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology*. 1998;50:1423-1428.

93. Daniel WG, Erbel R, et al. Safety of transesophageal echocardiography: a multicenter survey of 10,419 examinations. *Circulation*. 1991;83:817-821.
94. Homma et al. Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients. *Journal of the American Collage of Cardiology*. 2003;42:1068-1072.
95. De Castro et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000;31:2407-2413.
96. Luis-Jean et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm or both. *N Engl J Med*. 2001;345:1740-1746.
97. Angeli et al. Transcranial Doppler in the diagnosis of cardiac patent foramen ovale. *Neurol Sci*. 2001;22:353-356.
98. Ziai W et al. Quantitation of contrast TCD in patients with and without atrial septal aneurysm. *J Neuroimaging*. 2005;11:250-253.
99. Spencer MP, Moehring MAM, Jesurum J, GrayWA, Olsen JV, Reisman M. Power Mmode transcranial Doppler for diagnosis of patent foramen ovale and assessing trans catheter closure. *J Neuroimaging* 2004;14:342-9.
100. Bogousslavsky J et al. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with paradoxical embolism study group. *Neurology*. 1996;46:1301-1305
101. De Castro S et al. Patent foramen ovale and its embolic implications. *Am J Cardiol* 2000;86(4A):15G-52G.
102. Nedeltchev K et al. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:347-350.
103. Homma S, Sacco R.L. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation*. 2005;112:1063-1072.
104. Krasuski RA. When and how to fix a hole in the heart. Approach to ASD and PFO.
105. Halperin JL, Fuster V. Patent foramen ovale and recurrent stroke. Another paradoxical twist. *Circulation* 2002;105:2580-2582.

106. Slavin L, Tobis JM, Rangarajan K, et al. Five-year experience with percutaneous closure of patent foramen ovale. *Am J Cardiol* 2007;99:1316-1320.
107. Dubiel M, Bruch L, Liebner M et al. Exclusion of patients with arteriosclerosis reduces long-term recurrence rate of presumed atrial embolism after PFO closure. *J Intervent Cardiol* 2007;20:275-281.
108. Millikan CH, and the Ad Hoc Committee on Cerebrovascular Disease. A classification and outline of cerebrovascular disease II. *Stroke* 1975;6:565-616.
109. Adams HP, et al, for the TOAST Investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
110. Isayev Y, Chan RKT, Pullicino PM. "Economy class" stroke syndrome? *Neurology* 2002;58:960-1.
111. Heckmann JG, Stadter M, Reulbach U, Duetsch M, Nixdorff U, Ringwald J. Increased frequency of cardioembolism and patent foramen ovale in patients with stroke and a positive travel history suggesting economy class stroke syndrome. *Heart* 2006;92:1265-8.
112. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* 1988;8:19-28.
113. Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS. Insonation method and diagnostic flow signatures for transcranial power motion (m-mode) Doppler. *J Neuroimaging* 2002;12:236-44
114. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998;29:725-9.

115. Spencer MP, Moehring MAM, Jesurum J, GrayWA, Olsen JV, Reisman M. Power M mode trans cranial Doppler for diagnosis of patent foramen ovale and assessing transcatheter closure. *J Neuroimaging* 2004;14:342–9.
116. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxical Embolism Study Group. *Neurology* 1996;46:1301–5.
117. Kizer JR, Devereux RB. Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. *N Eng J Med* 353;22:2361-2372.
118. Steven C. Cramer, Guy Rordorf, Jeffrey H. Maki, Larry A. Kramer, James C. Grotta, Scott Burgin, Judith A. Hinchey, Curtis Benesch, Karen L. Furie, Helmi L. Lutsep, Paradoxical Embolism from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke*. 2002;33:651.
119. Stollberger C, Slany J, Schuster I, Leitner H, Winkler WB, Karnik R. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 1993;6:461–5
120. Rodriguez P, Jimenez D, Diaz G, Pérez-Walton I, Luque M, Guillén C, et al. Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid–Barajas airport. *Arch Intern Med* 2003;163:2766.
121. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Smith PD. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomized trial. *Lancet* 2001;357:1485–9.
122. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizieres M, Sordelet D, Lapandry C, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001;345:779–83.
123. Belkaro G, Geroulakos G, Nicolaides A, Myers K, Winford M. Venous thrombo embolism from air travel. The LONFLIT study. *Angiology* 2001;52:369–74.

124. Bassetti C, Aldrich MS. Night time versus daytime transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a prospective study of 110 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:463–467
125. Spengos K, Tsivgoulis G, Manios E, Synetou M, Vassilopoulou S, Zakopoulos N, et al. Stroke etiology is associated with symptom onset during sleep. *Sleep* 2005;28(2):233-8
126. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol* 2004;3: 333–42.
127. Beelke M, Angeli S, Del Sette M, Carli FD, Canovaro P, Nobili L, et al. Obstructive sleep apnea can be provocative for right-to-left shunting through a patent foramin ovale. *Sleep* 2002;25:21–7.
128. Ozdemir O, Beletsky V, Hachinski V, Spence JD. Cerebrovascular events on awakening, patent foramen ovale and obstructive sleep apnea syndrome. *J Neurol Sci* 2008;268:193–6.
129. Wilmshurst PT, Pearson MJ, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. *Heart* 2004;90:1315–20.
130. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke for hemodynamic reasons. *Lancet* 2000;356:1648–51.
131. Heijer M, Rosendal FR, Blom HJ, Gerrits WBJ, Bos GMJ. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Throm Haemost* 1998;80: 874–7.
132. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arc Int Med* 1998;158:2101–6.
133. Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K. Homocysteine, a thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 92: 1381–1386.

134. Undas A, Williams EB, Butenas S, Orfeo T, Mann KG. Homocysteine inhibits inactivation of factor Va by activated protein C. *J Biol Chem* 2001;276:4389–97.
135. Khajuria A, Houston DS. Induction of monocyte tissue factor expression by homocysteine: A possible mechanism for thrombosis. *Blood* 2000;96:966–72.
136. Harpel PC, Chang VT, Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein (a) to fibrin: a potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:10193–7.
137. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004;171:251–9.
138. Florez JC, Ay H, Van Cott EM, Buonanno FS. Patent foramen ovale and hyper coagulability as combined risk factors for stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003;12:114–8.
139. Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, Costa A, Archetti S, Grassi M. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2003;34:28–33.
140. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca PR, Mohr J.P and for the PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. *Circulation* 2002;105:2625-2631.
141. Ghosh S, Ghosh AK, Ghosh SK. Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm in cryptogenic stroke. *Postgrad Med J* 2007;83:173-177.
142. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984;59:17-20.

EK 1- MODİFİYE RANKİN SKALASI

Skor	Fonksiyonel tanımlama
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

EK 2- NIHSS HESAPLAMA TABLOSU

1a. Bilinç durumu:	6a. Motor bacak sol
0: Uyanık	0: Normal
1: Hafif uyarana hemen cevap var.	1: Tutuyor ama yatağa çarpmadı.
2: Israrlı veya güçlü veya ağırlı uyarana cevap var.	2: Yerçekimine direnemedi (Tam kaldıracıldı veya tutabilse de yatağa çarptı)
3: Cevapsız veya sadece refleks cevap var.	3: Minimal hareket var (tam kaldıramadı).
1b. Sorular (Kaç yaşındasınız? Hangi aydayız?)	4: Hiç hareket yok.
0: İki soruya doğru cevap	x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi.
1: Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizartri)	6b. Motor bacak sağ
2: İki soruya yanlış cevap (veya afazi, veya koma)	0: Normal
1c. Emirler (Gözlerini aç kapa, Sağlam eli aç kapa)	1: Tutuyor ama yatağa çarpmadı.
0: İkisini de yapıyor.	2: Yerçekimine direnemedi (Tam kaldıracıldı veya tutabilse de yatağa çarptı)
1: Birisini yapıyor.	3: Minimal hareket var (tam kaldıramadı).
2: Hiçbirini yapamıyor.	4: Hiç hareket yok.
2. Bakış	x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi.
0: Normal	7. Ataksi
1: Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi.	0: Yok (afazik veya hemiplejik)
2: Gözlerde forse deviasyon, total parezi	1: Tek ekstremitede var.
3. Görme alanı	2: Üst ekstremitede var.
0: Kayıp yok	x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi.
1: Parsiyel hemianopsi.	8. Duyu
2: Komplet hemianopsi	0: Normal
3: Bilateral hemianopsi veya körlük.	1: Hafif/orta tek taraflı kayıp (Dokunulduğunu hisseder) veya

4. Fasyal Paralizi

0: Yok

1: Hafif paralizi, nazolabial oluk silik, fasyal 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 kaldıracıldı veya tutabilse de yatağa çarptı)

3: Minimal hareket var (tam kaldıracıldı).

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 kaldıracıldı veya tutabilse de yatağa çarptı)

3: Minimal hareket var (tam kaldıracıldı).

4: Hiç hareket yok.

x: Amputasyon veya diğer nedenlerle değerlendirilemedi.

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 iletişimi 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: Anlaşılamaz artikülasyon veya anartri veya mutizm

x: Entübasyon veya mekanik engel.

11. İhmal

0: Normal veya değerlendirilemedi (Görme kaybı)

1: Eş zamanlı iki uyarıyı bir modalitede söndürüyor (takdil veya vizuel).

2: Birden fazla modalitede ihmal

