



T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**ANAMNEZ, FİZİK MUAYENE ve DİFFÜZYON MR
BULGULARI İLE
AKUT İSKEMİK İNME ALT TİPİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Hakan DOĞRU

SAMSUN-2015

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ANAMNEZ, FİZİK MUAYENE ve DİFFÜZYON MR
BULGULARI İLE
AKUT İSKEMİK İNME ALT TİPİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Hakan DOĞRU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İbrahim Levent GÜNGÖR

SAMSUN-2015

TEŐEKKÖR

Büyük bir istek ile başladığım ve artık sonuna geldiğim nöroloji uzmanlık eğitimim süresince hem hekimlik, hem sosyal yaşam alanında neler yapıp neler yapmamam konusunda bana öğrettikleri ve örnek oldukları için 19 Mayıs Üniversitesi Nöroloji AD'deki tüm değerli hocalarıma, ebedi kıdemlim Dr.Çetin Kürşad AKPINAR'a, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum OMÜ Nöroloji Ailesi fertleri tüm dostlarıma ve üyesi olmaktan gurur duyduğum Türk Nöroloji Derneği'ne gönülden teşekkür ederim.

Varlığı bana güç veren, hiç bir konuda desteğini esirgemeyen, ağabeyim, sevgili hocam Sayın Doç.Dr.Levent GÜNGÖR'e, 'baba' hocam Sayın Prof.Dr.Kemal BALCI'ya, öğrencilik yıllarımdan beri benim için ayrı bir yeri olan, kendisinden çok şey öğrendiğim kıymetli hocam Sayın Prof.Dr.Taner ÖZBENLİ'ye bu vesile ile ayrıca teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan sevgili annem, babam, can kardeşime, yaşam dostum değerli eşim Dr.Berrin Yangın Doğru'ya ve hayatımın anlamı canım oğlum Ömer Kaan'a varlıkları için sonsuz teşekkür ederim .

Hakan Doğru

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	I
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	1
ÖZET.....	2
ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. İNME EPİDEMİYOLOJİSİ.....	7
2.2. RİSK FAKTÖRLERİ.....	8
2.2.1. DEĞİŞTİRİLEMEYEN RİSK FAKTÖRLERİ.....	8
2.2.2. DEĞİŞTİRİLEBİLİR RİSK FAKTÖRLERİ.....	9
2.3. VASKÜLER ANATOMİ.....	14
2.4. KLİNİK YAKLAŞIM ve SINIFLAMA.....	19
2.5. SEREBRAL İSKEMİDE GÖRÜNTÜLEME.....	29
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	31
4.BULGULAR.....	37
5.TARTIŞMA.....	50
6.SONUÇLAR.....	56
7.KAYNAKLAR.....	57
8.ÖZGEÇMİŞ.....	68

KISALTMALAR

DWI	: Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
BDH	: Beyin damar hastalığı
AF	: Atrial fibrilasyon
NNT	: Number needed to treat
ĞİA	: Geçici iskemik atak
USG	: Ultrasonografi
ACAS	: Asymptomatic carotid atherosclerosis study
AVM	: Arteriovenöz malformasyon
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DM	: Diabetes mellitus
TOAST	: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
CADASIL	: Cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
MELAS	: Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes
VA	: Vertebral arter
İKA	: İnternal karotid arter
BTA	: Bilgisayarlı beyin tomografi anjiografi
TA	:Tansiyon arteriyel

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo1. Boyunda Üfürüm Yapan Nedenler.....	12
Tablo2.TOAST İskemik İnme Sınıflaması.....	22
Tablo3.Kardiyoembolik İnme Nedenleri ve Risk Düzeyleri.....	24
Tablo4.Belirlenen Diğ er Nedenler.....	27
Tablo5. Çalışmanın sensitivite, spesifite ve pozitif prediktif değ erleri.....	45
Ş ekil1.Atrial Fibrilasyon EKG'si.....	10
Ş ekil2. İskemik İnme Klinik Yaklaşım Algoritmi.....	20
Ş ekil3.Duyarlılık ve özgüllük hesaplama formülleri.....	36
Ş ekil4.Pozitif prediktif değ er hesaplama formülü.....	36

ÖZET

Akut iskemik inmeden sonra erken dönemde rekürrens sanılanın aksine, pek de nadir değildir. İlk 3 günde inme rekürrens oranı %3.5, birinci haftanın sonunda %5.1'e ulaşabilmektedir. Yaklaşık her 30 hastadan birisi ilk bir hafta içerisinde erken rekürrens geçirirken, rekürrensi önlemenin yolu inme alt tipine göre spesifik bir sekonder profilaksi uygulamaktır. Ülkemizdeki şartlar çok değişken olsa da gelişmiş ülkelerdeki gelişmiş inme merkezlerinde bile inme alt tipinin belirlenmesi için geçen süre 2-14 gün arasındadır. Bu çalışmada klinik, öykü ve muayene ile birlikte DWI özellikleri kullanılarak acil servise başvuru sırasında inme alt tipini belirlemenin mümkün olup olamayacağı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem : Çalışma; merkezimizde akut iskemik inme tanısı alan 212 hasta ile prospektif olarak yürütülmüştür. Önceki tıbbi öykü, anamnez, klinik seyir, kalp, boyun oskültasyonu ve nörolojik muayene bulguları ile akut dönemde çekilen DWI'da görülen lezyon özellikleri kategorize edilerek inme alt tipi iki bağımsız araştırmacı tarafından tahmin edilmiştir. Klinikte yatıştan sonra yapılan incelemelerle belirlenen final inme alt tipi ile başlangıçta tahmin edilen inme alt tiplerinin ne oranda örtüştüğü analiz edilmiştir.

Bulgular: 212 hastanın 152'sinde (%71.69) acil servise başvuru sırasında yapılan klinik ve DWI değerlendirmesi ile inme alt tipi doğru olarak tahmin edilebilmiştir. Farklı alt tiplerin tahminindeki başarı oranı büyük damar hastalığı için %50 (24/48), kardiyembolik inme için %90.47 (76/84), küçük damar hastalığı için %81.25 (13/16), tanımlanan diğer nedenler için %59.25 (16/27) olmuştur.

Sonuç: Başvuru anında en yüksek oranda tahmin edilebilen inme alt tipi kardiyembolik inme olmuştur. Laküner enfarkt tanısı da yüksek olasılıkla koyulabilmekte iken büyük damar aterosklerozuna bağlı inme tanısı ancak iki hastadan birinde doğru olarak öngörülebilmektedir. Bu oranı düşüren daha çok intrakranial ateroskleroz varlığıdır.

İskemik inme hastalarının acil servis başvurusu esnasında anamnez, muayene özellikleri ve DWI lezyon paternlerine göre inme alt tipi büyük oranda (%71.69) tahmin edilebilir.

ABSTRACT

Contrary to common belief, the recurrence after acute ischemic stroke in early stages of the disease is not rare. The recurrence rate may reach to 3,5% in the first 3 days and 5,1% at the end of the first week. While nearly one in every 30 patients has early recurrence in the first week, the way to prevent a recurrent stroke is to apply specific secondary prophylaxis according to the stroke subtype. Although the conditions in different centers in Turkey may differ, it takes 2-14 days to identify the stroke subtype even in advanced stroke centers in developed countries. The aim of this study is to find whether it is possible to identify the stroke subtype on admittance to emergency department using clinical history and examination with DWI findings.

Patients and Method: The trial has been carried out prospectively with 212 patients at our center diagnosed with acute ischemic stroke. Stroke subtypes have been predicted by two independent investigators evaluating past medical history, anamnesis, clinical course, cardiac auscultation, cervical auscultation and neurologic examination symptoms with DWI lesions taken during the acute period. The degree to which the final stroke subtype identified in the research carried out after hospitalization match up with the initial stroke subtype predicted has been analyzed.

Results: Stroke subtypes for 152 of 212 patients (71.69%) have been correctly predicted with clinical and DWI assessment conducted upon admittance to emergency unit. The success rates for prediction of different subtypes were 50% (24/48) for large artery disease, 90.47% (76/84) for cardioembolic stroke, 81.25% (13/16) for small artery disease, and 59.25% (16/27) for other symptoms.

Conclusion: Cardioembolic stroke has been the subtype with the highest predictability rate on admittance. While lacunar infarcts were also diagnosed with a high rate, large artery atherosclerosis stroke diagnosis has been correctly predicted only one in two patients. The cause of the drop in the rate is mostly the presence of intracranial atherosclerosis.

Stroke subtype for ischemic stroke patients are highly predictable (%71.69) with anamnesis, physical examination findings and DWI lesion patterns at admittance to emergency department.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin damar hastalığı dünyadaki en önemli sakat bırakıcı hastalık ve üçüncü en sık ölüm nedenidir.¹ Dünyada her 45 saniyede yeni bir inme görülmektedir.² Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından inme; ani gelişen, 24 saattten uzun süren, başka bir nedenle açıklanamayan, bazen ölümlle de sonuçlanabilen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulgular olarak tanımlanmaktadır.³ İnme insidansı; 55 yaş üzerinde 4.2-6.5/1000/yıl, 75-84 yaşlar arasında 12-20/1000/yıl, 45 yaş altında 0.1-0.3/1000/yıl olarak bilinmektedir.⁴

İnme önlenabilir bir hastalıktır. Hipertansiyon, kan şekeri yüksekliği ve hiperlipidemi gibi düzeltilebilir risk faktörlerinin regulasyonu ile hastalık gelişim riski azaltılabilir. Sağlıklı bir bireyde bu risk faktörlerinin modifikasyonu ile inme gelişiminin engellenmesine yönelik tüm girişimlere ‘primer profilaksi’ denir. Yüksek morbitide ve mortalite nedeni olan bu hastalık için en önemli adım ‘inme’den korunmak’tır. Bu noktada görev sadece nörologların değil aslında tüm sağlık profesyonellerinin olmalıdır.

İnme temelde; hemarojik ve iskemik inme olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. İnme semptomları ile gelen bir kişide bu ayrım beyin görüntülemesi ile kolaylıkla yapılabilmektedir.

Akut iskemik inme tedavisinin en önemli belirleyicisi ‘zamandır’. Günümüzde etyolojik nedeninden bağımsız olarak geçerliliği ispatlanmış yegane tedavi yöntemi trombolitik tedavidir. Trombolitik tedavi penceresi intravenöz tedavi için ilk 4.5 saat, intraarterial tedavi için ilk 6 saattir. Bu tedavi penceresinden sonra ya da kontrendikasyonlar nedeniyle rekanalizasyon tedavilerinin uygulanmadığı hastalarda tüm çaba penumbrayı korumak ve inme komplikasyonlarıyla mücadeleye dayanır. Ardından yapılması gereken inme sekonder profilaksisinin başlanmasıdır. İnme rekürrensini önleyebilmek için en kritik konu inmenin etiolojisinin saptanmasıdır. Sekonder profilaksi de iskemik inme alt tipine göre yapılır.

İskemik inmenin 5 alt tipi vardır;⁵

1. Büyük damar aterosklerozuna bağlı inme
2. Kardiyembolik inme
3. Küçük damar hastalığı (laküner enfarkt)
4. İnmenin tanımlanan diğer nedenleri
5. Nedeni belirlenemeyen inme

İnme rekürrensünün önlenmesi için uygulanacak tedavi tamamen inme alt tipine bağlıdır. Örneğin inmenin nedeni karotis hastalığı ise ikinci inmeyi önlemek için yapılacak şey antiagregan tedavi, belirli kriterlere uygun hastalarda karotis endarterektomi ameliyatı veya karotis stentlemesi iken, inmenin nedeni atrial fibrilasyon ve inme alt tipi kardiyembolik inme ise ikinci inmeyi önlemek için yapılacak şey antikoagulasyon veya kalpteki patolojinin düzeltilmesidir. Antiagregan tedavinin kardiyembolik inmelerde etkisi neredeyse yoktur. Bu nedenle inme hastası yönetiminde sekonder profilaksi adına; inme alt tipini belirlemek nörolog için temel yapılması gereken görevdir. İnme alt tipinin belirlenmesinde temel olarak kardiyak incelemeler, beyin ve boyun damarlarının görüntülenmesi ve koagülasyonu değerlendiren kan testleri yapılır. Bu ayrıntılı incelemelerin tamamlanması en modern kliniklerde bile zaman almaktadır. Ülkemizdeki şartlar çok değişken olsa da gelişmiş ülkelerde, gelişmiş inme merkezlerinde bile inme alt tipinin belirlenmesi için geçen süre 2-14 gün arasındadır. Bu incelemeler Kuzey Amerika'da 1 hafta ve Birleşik Krallık'ta 2 hafta sürmektedir.⁶ Diğer taraftan akut iskemik inmeden sonra erken dönemde rekürrens sınırlanır aksine, nadir değildir. İlk 3 günde inme rekürrensi %3.7, birinci haftanın sonunda %5.1'e ulaşabilmektedir.⁷ Yaklaşık her 30 hastadan birisi ilk bir hafta içerisinde erken rekürrens geçirirken, rekürrensi önlemenin yolu inme alt tipine göre spesifik bir sekonder profilaksi uygulamasıdır.

Diffüzyon ağırlıklı inceleme (diffusion weighted image-DWI) akut enfarktı göstermekte oldukça spesifik ve sensitif bir yöntemdir. Kesin tanıyı koymak yanında inme alt tipiyle ilgili de çok kıymetli bilgiler içerir. Diğer taraftan öykü özellikleri, sistemik hastalık sorgusu, nörolojik muayene ve inme nedenleri yönünden yapılacak özellikle kardiyovasküler sistemi göz önüne alan sistemik muayene inme nedeni açısından önemli bilgiler içerebilir.

Bu çalışmada; anamnez, klinik ve muayene bulguları ile birlikte DWI'da enfarkt paterni özellikleri kullanılarak acil servise başvuru sırasında inme alt tipini belirlemenin mümkün olup olamayacağı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İnme Epidemiyolojisi:

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından inme; ani gelişen, 24 saattten uzun süren, başka bir nedenle açıklanamayan, bazen ölümlü de sonuçlanabilen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulgular olarak tanımlanmaktadır. Toplumda üçüncü en sık ölüm nedeni olan inme, iskemik (%85) ve hemorajik (%15) inme olmak üzere iki ana gruba ayrılır.⁸ Ülkemizde hastane tabanlı, çok merkezli bir çalışmada; iskemik inme %72, hemorajik inme %28 oranlarında bulunmuştur.⁹ Hemorajik inme oranının batı toplumu oranlarından ülkemizde daha yüksek olmasının en önemli nedeni, majör risk faktörü hipertansiyonun (tespiti ve tedavisi teknik olarak en kolay hastalıklardan biri olmasına rağmen) geç tanı alması ve tedavi uyum sorunları olabilir.¹⁰

İnme, toplumda özürüllüğün en sık, demansın ikinci en sık, epilepsinin yaşlılardaki en sık nedenidir.¹¹⁻¹² Acil nöroloji servislerine başvuran tüm vakaların %50'sini, kronik bakım servislerinde yatan vakaların da %15'ini oluşturmaktadır.¹³ İnme tanısı, hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında da oldukça önemli bir yer tutar. Yapılan bir çalışmada ABD'de 2007 yılında doğrudan ve dolaylı maliyetin 62.7 milyar dolar olduğu öngörülmüştür.¹⁴ İnme insidansı; 55 yaş üzerinde 4.2-6.5/1000/yıl, 75-84 yaşlar arasında 12-20/1000/yıl, 45 yaş altında 0.1-0.3/1000/yıl olarak bilinmektedir.⁴

Erkek/kadın oranı genç yaşlarda (55 yaş altı) ve 85 yaş üstünde kadın lehine artmış iken diğer yaş gruplarında erkeklerde daha fazla görülür.¹⁵ Türkiye'de beyin damar hastalığı sıklığı 176/100bin olarak bildirilmekte, bu da her yıl yüzyirmibeşbin yeni hasta anlamına gelmektedir. Bildirilen inmeye bağlı ölüm oranları %24'tür.¹⁶

Değiştirilebilir risk faktörlerinin etkin tespiti ve regülasyonu, inme ile ilgili hem hekimler hem de toplum odaklı eğitimlerin artırılıp 'inme önleme, tanıma, inme anında yapılacaklar gibi temel konularda farkındalığının artması bir yandan inme görülme oranlarının azalmasına neden olabilirken, diğer yandan beklenen yaşam süresinin uzaması, inme akut ve kronik dönem tedavilerinin, komplikasyonların tedavi edilebilirliğinin gelişmesi ile de önümüzdeki yıllarda tekrar inme sıklığında bir artışı öngörmektedir.¹⁷

2.2. Risk Faktörleri

İnme önlenabilir bir hastalıktır. Bir kişide risk faktörlerinin sayısı ile inme riski doğru orantılıdır. Değiştirilebilir risklerin tanınması, inme için öneminin belirlenmesi ve giderilmesi, inme tanı, tedavi ve rehabilitasyonundan doğal olarak daha kolay ve etkilidir.¹⁸ İnme risk faktörleri başlıca iki kategoriye ayrılarak incelenebilir;

1. Değiştirilemeyen risk faktörleri :Yaş, cinsiyet, ırk, ailede inme hikayesi, genetik özellikler.

2. Değiştirilebilir risk faktörleri : 2 grupta incelenebilir.

Kesinleşmiş Risk Faktörleri : Hipertansiyon, sigara, diyabet, asemptomatik karotis stenozu, dislipidemi, atrial fibrilasyon, diyet alışkanlıkları, orak hücreli anemi, fiziksel inaktivite.

Kesinleşmemiş Risk faktörleri : Metabolik sendrom , alkol kullanımı, hiperhomosisteinemi, ilaç kullanımı/ bağımlılığı, hiperkoagulabilite, oral kontraseptif kullanımı, inflamasyon, enfeksiyon(Clamidy pnömonia , CMV vs), migren, yüksek Lp(a), yüksek Lp-(PLA2), uyku solunum bozuklukları olarak sayılabilir.¹⁹

2.2.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Yaş: %75'i 65 yaş üstünde görülmekte ve 55 yaştan sonra inme riski, her on yılda iki kat artmaktadır.²⁰⁻²¹ Batı ülkelerinde ortalama inme yaşı 75'dir.²²⁻²³ Genç yaş grubunda da hiç de ihmal edilebilir bir oran karşımıza çıkmamaktadır. Batı ülkelerinde tüm inmelerin %5'inden azı 15-45 yaş grubunda görülürken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %19-30'lara kadar çıkmaktadır.²⁴

Cinsiyet: Erkeklerde daha fazla görülür. Erkeklerde insidans 174/100.000; kadınlarda 122/100.000'dir. 85 yaş sonrası bu oran eşitlenmektedir. Erkek/kadın oranı 55-64 yaşlarında 1.25, 65-74 yaşlarında 1.50, 75-84 yaşlarında 1.07 ve 85 yaş üzerinde 0.76 olarak bildirilmiştir. Genç yaşlarda ise kadınlarda erkeklere göre daha fazladır.²⁵

İrk: Siyah ırkta inme insidansı daha yüksektir. Bu popülasyonda hipertansiyon, obezite ve diyabetin daha fazla görülmesi bu durumdan sorumlu tutulmuştur.²⁶

Genetik: İskemik inme alt tiplerinin genetik komponentlerini araştıran bir çalışmaya göre aile öyküsü; büyük damar ateroskleroza ve küçük damar hastalığı için anlamlı bir risk faktörü iken kardiyembolik ve nedeni belirlenemeyen inme gruplarında böyle bir korelasyon gözlenmemiştir.²⁷

Kalıtımsal-ailesel özellikler: İskemik BDH patogeneğinde kalıtımsal özelliklerin küçük bir rol oynadığı görülmektedir. Birinci derece akrabalarda inme öyküsü varlığı, protein C, protein S, antitrombin III eksikliği gibi kalıtsal trombotik veya trombofilik hastalıklar inme riskini artırır.²⁸⁻²⁹

2.2.2 Değişirilebilir Risk Faktörleri

Hipertansiyon: Tanısı için sadece tansiyon ölçümünün yeterli olduğu, belki de en kolay tanısı koyulan hastalıklardan biri olmasına rağmen, hem iskemik ve hemorajik inme için halen en önemli risk faktörüdür. Bazı çalışmalarda, iskemik inme olgularında %75 oranında hipertansiyonun varlığı saptanmıştır.³⁰⁻³¹ İnme insidansı; hem sistolik hem diastolik hipertansiyonla artar. Diastolik basınç artışının eşlik etmediği izole sistolik hipertansiyon yaşlılarda önemli inme risklerinden biridir.³²

ABD’de 65 milyon insan hipertansiyon etkisi altındadır. Uzun süreli etkin antihipertansif tedaviyle ki tansiyon ilacı kullanmak tansiyonun regüle olduğunu göstermez, hem aterosklerozun yavaşlatıldığı hem de araya giren diğer tetikleyici faktörlerin kontrol edildiği düşünülmektedir. Randomize kontrollü çalışma meta-analizlerinde kan basıncındaki yaklaşık %30-40’lık düşüşün inme riskini azalttığı bildirilmiştir.³³ On dört randomize çalışmanın meta-analizine göre diastolik kan basıncında 5.8 mmHg’lık bir düşme, inme riskini %42 oranında azaltmaktadır.³⁴

Yaşın ilerlemesi ile birlikte özellikle sistolik kan basıncı artmaktadır. Framingham çalışmasında 55 yaşındaki normal TA’sı olan hastaların yaşları ilerledikçe %90’ında HT gelişme riski bulunmuştur.³⁵ Ayrıca hipertansiyon, idiyopatik atriyal fibrilasyon için de önemli bir risk faktörüdür.

Sekonder inme profilaksisinde en iyi hipertansif tedavi seçimi olarak ise anjiotensin konverting enzim inhibitörü ve diüretik kombinasyonu ya da sadece diüretiklerin anlamlı olarak etkili olduğu gösterilmiştir.³⁶

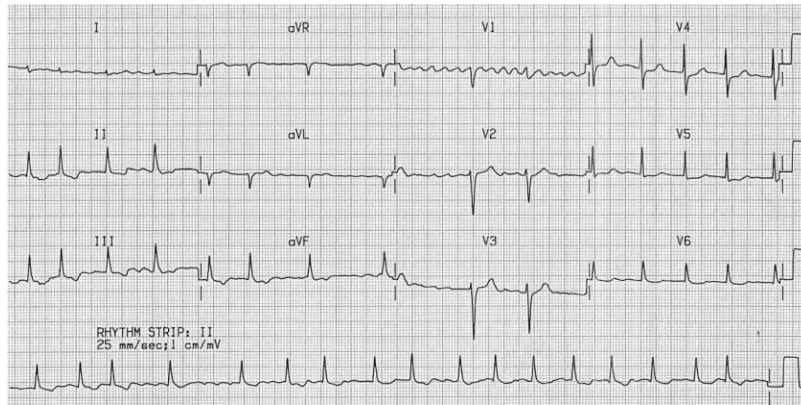
Diabetes Mellitus: Rölatif riski 1.8-6 kat arttığı görülmüştür. Ateroskleroza hızlandırdığı, düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein üzerine olumsuz etkiye bulunduğu ve hiperinsülinemi yoluyla aterosklerotik plağı büyüttüğü bilinmektedir.

Hiperlipidemi: Çalışmaların meta-analizine göre, statin grubu ilaçlarla inme riskinde %31'lik bir azalma meydana gelmektedir.³⁷

Sigara: Miktarına göre değişmekle birlikte, inme riski içmeyenlerle karşılaştırıldığında 6 kat daha fazladır.

Kalp hastalıkları: Birçok kalp ile ilgili hastalık inme riskini artırır. Bunlardan atriyal fibrilasyon (AF) en iyi bilinen kardiyak risk faktörüdür ve en sık görülen serebral embolizm nedenidir. AF genel populasyonda %1-2 oranında prevalansa sahip en yaygın kardiyak aritmidir.³⁸ AF, inme riskini 5 kez artırır ve tüm inmelerin 1/5'nin altında yatan aritmi tipidir.³⁹ TEKHARF (Cardiac Diseases and Risk Factors in Adults in Turkey) çalışması sonuçlarına göre, ülkemizde AF prevalansı %1.25 olarak bulunmuştur.⁴⁰ AF'de yıllık inme riski %3-5'tir. Tromboembolik inmelerin %50'sinden sorumludur. AF'li olgularda yaşla birlikte inme insidansı artar (50-59 yaş için %1.5; 80-89 yaş için %23.5).

Atrial fibrilasyon tanısı koyabilmek için temel olarak kalp oskultasyonu ile aritmiyi fark edip, kalp tepe atımı ile radial nabız arasındaki nabız sayısı uyumsuzluğu olarak tanımlanan pulsus defisit'in mevcudiyetini saptamak ve bunu da p dalgalarının olmadığı aritmik bir EKG trasesi ile (Şekil 1) konfirme etmek yeterlidir.



Şekil 1

Framingham çalışmasına göre atrial fibrilasyon ile ilişkili iskemik inme hastalarının %77'sinde inme geçirmeden önce AF varlığı bilinirken, %18.2'sinde inme anında, %4'ünde ise inme sonrasında AF varlığı saptanmıştır.⁴¹

Atrial fibrilasyon primer profilaksi çalışmalarının kombine analizlerinde warfarin ile tedavi ile %62 oranında rölatif risk azalması gösterilmiştir. Primer korumada NNT: 37 iken, sekonder korumadaki NNT: 12'dir. (NNT: Bir hastayı kurtarmak için tedavi edilmesi gereken hasta sayısıdır.)

AF'nin başlamasında otonomik fonksiyonlar önemli bir rol oynar. Tek başına vagal veya sempatik etkinliğin AF için tetikleyici olması nedeniyle, vagal ve sempatik etkinliklerin arasındaki denge çok önemlidir. Kalp hızı değişkenliği ile ölçülen otonomik dalgalanmalar AF'nin başlamasında rol oynamaktadır. Özellikle sağ insuler bölgenin lezyonlarından sonra kalbin otonomik ritmisitesinde bozukluk olabileceği, hatta ani ölümlere yol açabileceği öne sürülmüştür.⁴²

Obezite: Obezite genellikle hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi ile birlikte olduğundan, inme için risk faktörü kabul edilir. Vücut kitle indeksinin 30kg/m²'nin üzerinde olması ile karakterize olan ve özellikle erkeklerde sık görülen abdominal obezitenin, indekste artışa paralel olarak inme riskini, 1.75-2.37 kat arttırdığı tespit edilmiştir.⁴³

Aseptomatik Karotis Stenozu: Aseptomatik karotis stenozu klinik tabloya henüz neden olmamış karotid arter darlıklarıdır. Aseptomatik hastalarda stabil karotis plakları olabilir ve bunlar fazla ilerleme göstermezken aseptomatik ancak aktif lezyonlar hızla ilerler, ülserlenebilir. Yapılan çalışmalarda hızla ilerleme gösteren karotis stenozlarında TIA ve inme riskinin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur.⁴⁴⁻⁴⁸

Boyunda sternocleidomastoid kasın ön kenarı, digastrik kasın arka karnı ve omohiyoid kasın ön karnı arasında kalan alan karotid üçgeni olarak isimlendirilir. Bu alan oskulte edilerek karotid arter üfürümü varlığına bakılmalıdır. Karotid arter üfürümü saptanan hastaların %65'inde yapılan anjiyografilerle aynı tarafta karotid darlığı saptanmıştır. Üfürüm, ekstrakranial karotis stenozunun en fazla rastlanan bulgusu olup genelde damar çapının %50'si ve alanının %25'nin tıkanıp durumlarda duyulur. GİA olgularının %78'inde ve üfürümü olanların %60'ında karotid stenozu saptanabilir.⁴⁹ Üfürümün duyulmaması karotid stenozu olmadığı anlamına gelmez. Toronto aseptomatik servikal üfürüm çalışmasında, 500 hasta 4 yıl boyunca doppler USG ile izlenmiştir. Bir yıl içinde inme prevalansı %1.7 olup, serebral iskemik olayların %80'i stenozun olduğu ipsilateral tarafta gelişmiştir.⁵⁰⁻⁵¹

Boyundaki üfürüm için hipertansiyon ve diabetes mellitusun risk faktörü olduğu da belirtilmiştir.⁵²

ACAS (Asymptomatic Carotis Atherosclerosis Study, 1995) çalışmasına göre; asemptomatik karotis stenozu olan hastalarda eğer darlık derecesi %60'tan daha ileriye, endarterektomi uygulanması halinde beş yıllık ipsilateral inme riskinde %53 oranında rölatif risk azalması sağlanmaktadır.⁵³ Bazı hastalarda internal karotid arterde tıkanıklık olmamasına rağmen, eksternal karotisteki darlık, AVM, hiperdinamik durumlar (anemi ve hipertiroidizm gibi) ve kontralateral karotis darlığını kompanse etmek için artmış kan akımından dolayı boyunda üfürüm saptanabilir.

Tablo I. Boyunda Üfürüm Yapan Nedenler⁵⁴

Arteriyel	Venöz	Akım artmasına neden olan fizyolojik durumlar	Kardiak nedenler
Stenozlar -Arteriosklerosis -Fibromuskuler displazi -Neoplasmlar -Radyasyon tedavisi sonrası Arteriyel Tıkanma -Kollateral dallar -Kontralateral akım artışı Diseksiyon Vaskülit, Anemi	AV malformasyon AV fistül	Çocukluk dönemi Gebelik Hipertiroidi Hızlı akım Ateş	Artmış kardiak debi Aortik valvulaer hastalıklar Kıvrımlı innominant arter

Hiperhomosisteinemi: Artmış kan homosistein düzeyi, ateroskleroz ve tromboz için risk faktörü olabilir. İnmeyle olan ilişkisi gösterilmiştir. Tam bir standardizasyon olmasa da normal plasma homosistein düzeyinin 5-15µmol/L olduğu düşünülür. Hiperhomosisteinemi için 16µmol/L üzerindeki değerler kabul edilir.⁵⁵ Tedavisinde folik asit ve vit B12, pridoksin verilir.

İnflamasyon/İnfeksiyon: İskemik inmenin en önemli nedeni aterosklerozdur. Aterosklerozun kronik bir inflamatuvar hastalık olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon süreciyle iskemik olaylar arasında ilişki vardır.

Yasadışı madde kullanımı: Kokain, eroin ve amfetamin'in kötüye kullanımı ile inme insidansı arasında ilişki gösterilmiştir.⁵⁶ Bu ilaçlar hem iskemik hem de hemorajik inme riskini artırır.⁵⁷⁻⁶¹ İnme mekanizması olarak ani kan basıncı değişikliklerine, infektif endokardit sonucu embolizasyona ve hemostatik, hematolojik anormaliklere neden olarak kan viskozitesinde ve trombosit agregasyonunda artışa neden olabilmeleri gösterilmiştir.⁶²⁻⁶⁴

Bir çalışmada inme riskini tüm yaş gruplarında 6.5 kat artırdığı bildirilmiştir.⁶⁵

Oral kontraseptif kullanımı: Yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptifler özellikle eşlik eden hipertansiyon ve sigara içimi varsa inme riskini artırır.⁶⁶ Düşük doz östrojen içeren kontraseptiflerin (<50 µg östrojen) inme risk artışına sebep olmadığı gösterilmiştir.

Aort ateromu: Aort aterom plakları, GİA ve inme nedeni olabilir ve iskemi için bağımsız bir risk faktörüdür. Hareketli ve 4 mm'den daha kalın aterosklerotik plakların iskemik inme ile güçlü bir bağlantısı vardır.⁶⁷

2.3. VASKÜLER ANATOMİ

Arteriyel Dolaşım :

Beyin arkus aorta ve dallarından ayrılan karotis ve a.subclavia'nın dalı olan vertebral arterler aracılığı ile beslenir. Oksipital lob haricindeki serebral hemisferlerin kan akımını, a.carotis interna (İCA) ve dalları sağlarken, infratentoriyal bölgedeki beyin sapı ve serebellum ile supratentoriyal yapılardan oksipital lob ile talamusun kan akımını vertebral arter ve dalları sağlar.

Supratentoriyal bölgeyi besleyen İCA, a.carotis communis'in (CCA) dalıdır.

CCA solda doğrudan arkus aorta'nın dalı olarak çıkarken, sağda ise trunkus brakiosefalikustan sağ a.subclavia ile birlikte ayrılır.

İnternal Karotid Arter (İCA)

CCA servikal bölgede dal vermeden dördüncü servikal vertebra düzeyine kadar yükseldikten sonra tiroid kıkırdağın üst sınırına yakın bölgede iki dal verir. Bu dallardan biri olan İCA, boyunda ve yüzde hiç dal vermeden yükselerek, kafa tabanında karotis kanalına girer. İntrakraniyal bölgede karotis kanalından çıktuktan sonra orta kafa çukurunda duramateri deler ve kavernöz sinüsün içine girer. Daha sonra kavernöz sinüsü oluşturan diğer dura yaprağını delerek subaraknoid bölgeye ulaşır. Subaraknoid aralıkta uç dallarına ayrılır. İnternal karotis arterin kavernöz sinüs içindeki son kısmına genellikle 'Karotis Sifon'u adı verilir.

Karotid arter, en iyi karotis üçgeni olarak isimlendirilen boyunda SCM ön kenarı, digastrik kasın ön, omohyoid kasın arka karnı tarafından sınırlandırılan bölgede oskulte edilir.

İnternal karotis arterin dalları şunlardır:

1. Servikal segment: Ana karotid arterden karotid kanal girişine kadar olan segmenttir ve dalı yoktur.

2. Petrozal segment: Temporal kemiğin petröz kısmı içindeki segmenttir. İki

dal verir: 2.1. Karotikotimpanik arter: Timpanik kaviteyi besler.

2.2. Pterigoid arter: Pterigoid kanalı besler.

3. Kavernoöz segment: Kavernoöz sinüs içindeki segmenttir. Üç dal verir:

3.1. Hipofizeal arter: Nörohipofizi sular.

3.2. Anterior menengial arter: Anterior fossanın tabanını besler.

3.3. Oftalmik arter: Optik sinir, retina, frontal ve etmoidal sinüsleri sular.

Eksternal karotid arter dalları ile anastomotik bağlantısı bulunmaktadır.

Bu segmentte, İCA üçüncü, dördüncü ve 5. kranial sinirin maksiller ve oftalmik dalları ve 6. kranial sinir ile komşudur.

4. Serebral (Supraklinoid) segment: Kavernoöz sinüs çıkışından optik kiazmanın lateralinde, a.cerebri anterior (ACA) ve a.cerebri media (MCA) dallarına ayrıldığı bifurkasyona kadar olan segmenttir.

Üç dal verir:

4.1. Süperior hipofizeal arter: Optik kiazma, hipofizin anterior lobunu,

4.2. Posterior kommunikan arter: İnternal kapsülün genu ve posterior bacağı ile talamusun anterioru, hipotalamus ve subtalamusu sular. Okulomotor sinirin hemen üzerinden ve arkasından geçer ve PCA ile anastomoz yapar.

4.3. Anterior koroidal arter: Optik traktus, lateral genikulat cisim, serebral pedinküller, pallidumun 2/3 mediali, unkus, amigdala, anterior hipokampal girus, lateral ventrikül temporal hornu ve koroid pleksusu besler.

Anterior Serebral Arter (ACA):

Optik kiazmanın lateralinde İCA'dan ayrılarak interhemisferik fissüre gelir.

Hemisferin medial yüzeyinden korpus kallozumun genusu etrafında seyrederek, perikallosal arter olarak devam eder. Her iki anterior serebral arter, interhemisferik bölgede, anterior kommunikan arter (ACoA) ile bağlanırlar. Bu şekilde, sağ ve sol karotid sistem arasında önemli bir ilişki sağlanır.

ACA'nın sulama alanı, serebral hemisferin medial yüzünde parieto-okspital fissüre kadardır. Bu arterin major santral ve kortikal dalları şunlardır:

1. Medial Striat Arter (Heubner'in Rekürren Arteri): Bu arter ACoA arterin çok yakınından (proksimalinde ve distalinde) 1-3 adet olarak ayrılır. Sulama alanı; internal kapsülün ön bacağı ve genusu, kısmen kaudat nükleus başının bir kısmı, globus pallidus ve rostral putamen, kortikal olarak da girus rektus ve orbitofrontal korteksin posterior kısımlarıdır.

2. Medial Orbitofrontal Arter: ACoA'nın distalinden ayrılır. Frontal lobun orbital girusları ve kısmen septal alanları besler.

3. Frontopolar Arter: Frontal pol'ün kanlanması sağlar.

4. Kallozomarginal Arter: ACA'nın major dalıdır. Süperior frontal girusun posterior kısmı ve frontal lobun medial yüzünde presantral girusa kadar arteriyel dolaşımı sağlar.

5. Perikallozal Arter: ACA'nın terminal dalıdır.

Orta Serebral Arter (MCA)

İCA'nın en kalın dalıdır. MCA; insulanın yüzeyine ulaşmak üzere, frontal ve temporal lob arasında, lateral fissürde ilerler ve burada birkaç dal verir. Bunlar, lenticulostriat arterler ve kortikal dallardır.

1. Lentikulostrat arterler: MCA ana trunkusundan sayıları 6 ile 12 arasında değişen bu arterler, nuc.caudatus'un dış bölümü, nuc.lentiformis, kapsula interna ön bacağı ile dorsal parçalarını ve globus pallidus'un bir bölümünü besler.

2. Kortikal dallar: İnsulada ilerlerken laterale doğru yayılırlar. Orbitofrontal, frontal, prerolandik, post-rolandik, anterior parietal, posterior parietal, lateral fissür çizgisini takip eden bir anguler dal ve temporal lobun yüzeyine doğru ilerleyen ön, orta ve arka temporal dallardır. Kortikal dallar, serebral hemisferlerin iç yüzü frontal pol ve üst konveksitenin arka bölümleri dışında kalan tüm korteks bölgelerinin kanlanması sağlar. Kortikal arterlerden subkortikal ak maddeyi besleyen ve uzunlukları 20 ile 50 mm. arasında olan meduller perforan dallar çıkar. Bu dallar "son-arter" özelliğinde olup derinde yan ventriküllere yönelirler.

Vertebrobaziler Sistem

Vertebrobaziler sistem dolaşımını a.subklavia'nın dalı olan vertebral arterler (VA) sağlar. Sağ a.subklavia, brakiosefalik trunkustan, sol ise doğrudan arkus aorta'dan ayrılır.

Vertebral Arter (VA):

Vertebral arter a.subklavia'dan ayrıldıktan sonra 5. ve 6. servikal vertebraların foramina transversaları içine girerek 1. servikal vertebraya kadar yükselir. Atlasın arkasına doğru kıvrım yaparak kranium boşluğuna, foramen magnumdan girer ve medullanın lateralinde seyreder. Her iki vertebral arter, ponsun anterior yüzünde orta hatta birleşerek baziller arteri oluştururlar.

Vertebral arterler birleşip baziller arteri meydana getirmeden önce 3 dala ayrılır:

1. Posterior spinal arter: Medullanın ve spinal kordun posterior yüzünün dolaşımını,

2. Anterior spinal arter: Medullanın piramidleri ve paramedian strüktürleri ile spinal kordun 2/3 anterior kısmını,

3. Posterior inferior serebellar arter (PICA): Medullanın dorsolateral yüzü, serebellumun inferior yüzü, 4.ventrikülün koroid pleksusu ve serebellar nükleusları besler.

Baziller arter (BA):

Ponsun ön yüzünde seyrederek ikiye ayrılır ve posterior serebral arterleri (PCA) oluşturur. Baziller arterin kısa ve uzun sirkumferansiyel ve perforan dalları vardır.

Baziller arter aşağıdan yukarıya doğru 4 dal verir:

1. Anterior inferior serebellar arter (AICA): Serebellumun antero-inferior yüzünü, brakium pontisi, ponsun tegmentumunu ve üst medullayı besler.

2. Pontin arterler: Ponsun anterolateral ve posterolateral kısımlarını sular.

3. Süperior serebellar arter: Serebellumun süperior yüzü, brakium pontis, üst ponsun tegmentumu ve inferior kollikulusları besler.

4. Posterior serebral arter (PCA): Kortikal dalları ile oksipital lob, temporal lobun inferomedial yüzü ve kaudal süperior parietal lobulün dolaşımını sağlar. PCA' nın iki perforan dalı vardır. Bunlar talamogenikulat arter ve posterior koroidal arterlerdir. Serebral pedinkül, mamiller cisimler ve mezensefalonun dolaşımını sağlar.

Willis Poligonu

Beyin kaidesinde sağ ve sol karotid sistemlerin, hem birbirleri ile hem de vertebrobaziler sistemle anastomoz yapması sonucu oluşan poligondur. Bu poligon her iki ACA'nın ACoA ile ve her iki İCA' nın iki PCoA aracılığı ile PCA' ya bağlanması sonucu oluşur. Bu poligonu oluşturan arterlerden çıkan küçük damarlar beyin parankimi içine penetre olurlar. Bunlara perforan arterler denir.

Bu arterler iki gruba ayrılır:

1. Anterior perforan arterler: ACA, ACoA ve MCA'nın proksimalinden çıkarlar. Sulama alanları bazal ganglia, optik kiazma, internal kapsül ve hipotalamustur.

2. Posterior perforan arterler: PCA ve PCoA'dan çıkarlar. Sulama alanı mezensefalonun ventrali, talamus, subtalamus ve hipotalamustur.

Arteriyel Anastomotik Baęlantılar

Bir arterde stenoz veya okluzyon olması halinde o arterin sulama alanında sabit kan akımı, bu bağlantılar yardımı ile sağlanabilir. Ancak bu kollateral dolaşım, kişiler arasında farklılıklar gösterir. Beyinde başlıca üç grup anastomotik bağlantı vardır:

1. İntrakraniyal anastomozlar: Esas olarak Willis poligonunda ve ayrıca kortikal düzeyde, serebellumda süperior serebellar arter ile AİCA ve PİCA arasında oluşur.

2. Ekstrakraniyal-intrakraniyal anastomozlar ise iki gruptur:

1. Eksternal karotid arter dalları ile oftalmik arter dalları arasında,
2. Eksternal karotid arterin menengial ve etmoidal dalları ile serebral arterlerin leptomeningial dalları arasında,
3. Ekstrakraniyal anastomozlar: Servikal bölgede vertebral arter ile eksternal karotid arter arasındadır.

2.4. KLİNİK YAKLAŞIM ve SINIFLAMA

Bir inme olgusunda klinik yaklaşımın temel amaçları; hastalığın nedeninin ortaya konması, vasküler hastalığın beyindeki dağılımının saptanması, doğru tedavi ile olası beyin hasarının en aza indirilmesi, eşlik eden risk faktörleri ile diğer vasküler hastalıkların tanınması ve olası komplikasyonların önlenmesidir.⁶⁸

Acil servise ani gelişen nörolojik defisit bulgusuyla gelen bir hastayı değerlendirirken hekimler kaybedilen zamanın kaybedilen beyin dokusu dolayısıyla hastanın kalan ömrünün geçireceği yolun çizildiği dakikalar olduğunu bilerek hareket etmelidir. İnme semptomları ile acil servise başvuran, inme ayırıcı tanısı yapılmış, beyin BT ile hemorajik inme ekarte edilmiş, vital bulgular açısından stabil bir iskemik inme hastasının değerlendirilmesinde her hastada olması gerektiği gibi **anamnez** ilk basamaktır.

İskemik inme hastasında anamnezde ilk kritik soru şikayetin başlangıç zamanıdır ki hastanın trombolitik tedavi adayı olabilirliliği kararında temel bilgidir.

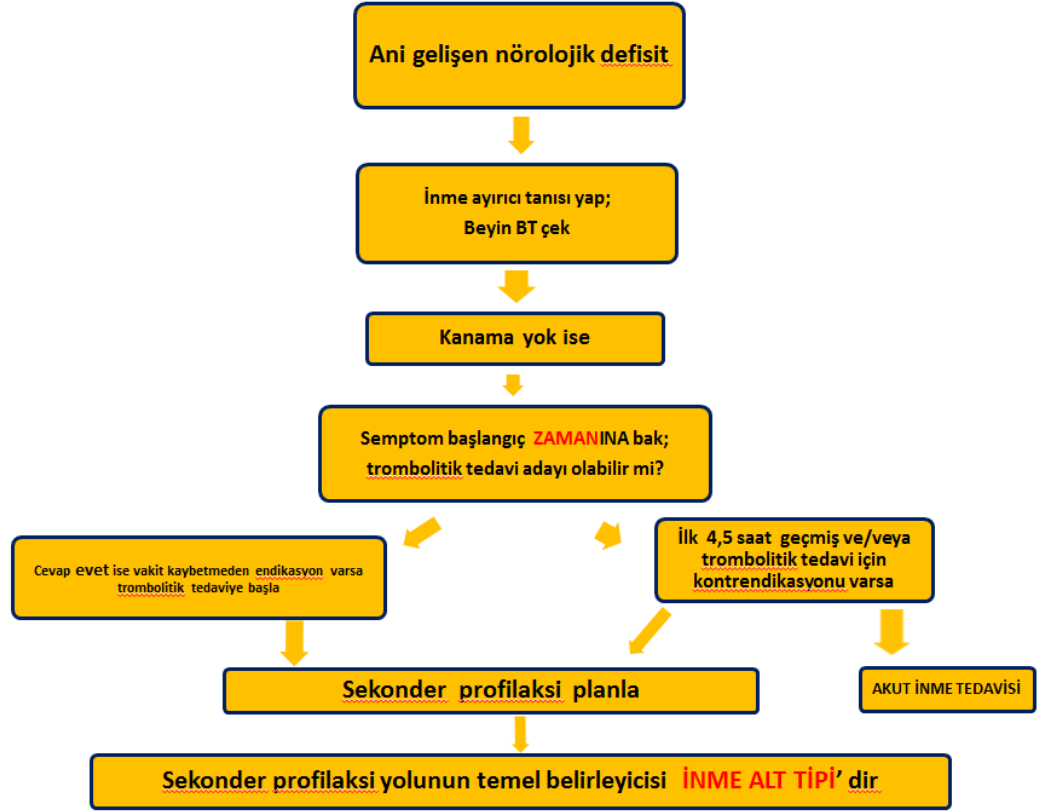
Şikayetin başlangıç şekli, bilinç kaybının olup olmaması, öncesinde GİA atakları varlığı, kliniğin düzelmeye eğiliminde olup olmadığı, nöbet hikayesi, baş ağrısı-ense ağrısı hikayesi, afazi, ihmal gibi kortikal bulguların varlığı veya yokluğu, ateş hikayesi, özgeçmişinde risk faktörlerinin (ritm bozukluğu, kalp hastalığı, hipertansiyon, diabet, hiperlipidemi, travma hikayesi, kardiyak cerrahi hikayesi, sigara kullanımı gibi) varlığı, önerilmiş ancak kullanmadığı veya düzensiz kullandıkları (antiagregan, warfarin gibi) dahil ilaçları (sildenafil, yasadışı ilaçlar vs), uyuşturucu madde kullanımını hikayesinin sorgulanması ile inme etyolojisi ile ilgili önemli bilgiler sağlanabilir.

Hasta muayenesinde vital bulguları; ateş, tansiyon, nabız sayısı ve ritmi kaydedilmelidir.

Kardiyak cerrahi izi varlığı, kalp oskültasyonunda; kalp ritmi, üfürüm varlığı, metalik kapak sesi duyulması, aritmi varlığı, aritmi saptanan hastalarda radial nabız ile kalp tepe atımı arasındaki korelasyona bakılarak atrial fibrilasyon için önemli bir bulgu olan ‘pulsus defisit’ varlığının kaydedilmesi, boyunda karotis arter oskültasyonu ile büyük damar ateroskleroza için anlamlı olabilecek üfürümün varlığı kaydedilmelidir. Bu sayede tahminden daha fazla inme alt tipi için yol gösterici bulgular elde edilebilir.

Nörolojik muayenede; bilinç bozukluğu, kortikal bulgu (afazi, ihmal gibi), görme alanı defekti gibi bulguların varlığı veya yokluğu özellikle laküner inme alt tipi açısından önemlidir.

Akut inme tedavisi bir yandan ilerlerken hızlıca inme alt tipi ve uygun sekonder profilaksi yöntemi belirlenmelidir (Şekil 2).



Şekil 2

Bu ayırım yapıldıktan sonra iskemik inme alt tipleri belirlenmelidir.⁶⁹

Hastalarda inme etyolojisi araştırılırken her hastada elektrokardiyografi, transtorasik ekokardiyografi, karotis-vertebral arter doppler ultrasonografi veya servikal ve intrakranial parçaları içeren BT ya da MR anjiyografi , tam kan sayımı, serum elektrolitleri, eritrosit sedimentasyon hızı, kan şekeri, böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri, serum lipid düzeyleri bakıldı. Bu laboratuvar incelemeleri ile inme alt tipinin belirlenemediği hastalarda 24 saat ritm holter monitarizasyonu, transözefagial ekokardiyografi ile portein C ve protein S, antitrombin III, antiβ2glukoprotein 1, antikardiyolipin antikorlar, lupus antikoagülan, faktör 2,7,9,12, homosistein, vitamin B12, HbA1c, vaskülit açısından otoantikör düzeyleri (SS-A, SS-B, ANA, Antids-DNA, c-ANCA, p-ANCA) ölçülür. Genetik olarak metilen tetrahidrofolat redüktaz, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve Faktör 5 Leiden gen mutasyonları incelenir ve bulunan veriler doğrultusunda inme alt tiplerinden birine kategorize edilir.

İnme rekürrensi iskemik inme sonrası hayatta kalan hastalar arasında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Akut iskemik inmeden sonra erken dönemde rekürrens sanılanın aksine, pek de nadir değildir. İlk 3 günde inme rekürrensi %3.5, birinci haftanın sonunda %5.1'e ulaşabilmektedir.⁷ Yaklaşık her 30 hastadan birisi ilk bir hafta içerisinde erken rekürrens geçirirken, rekürrensi önlemenin yolu inme alt tipine göre spesifik bir sekonder profilaksi uygulamaktır. Erken dönem rekürrens riski büyük arter aterosklerozunda en yüksektir. Daha sonra sırasıyla kardiyoembolik inme, kriptojenik inme ve küçük damar oklüzyonunda gelişmektedir.⁷ İnme rekürrens riskini artıran faktörler; artmış yaş, GİA öyküsü, hipertansiyon, başvuru yüksek kan basıncı, sigara içimi, alkol alımı, DM, artmış kan glikozu, koroner arter hastalığı (KAH), AF ve diğer kalp hastalıkları ve inmeden sonra demans olmasıdır.⁷⁰

Ülkemizdeki şartlar çok değişken olsa da gelişmiş ülkelerdeki gelişmiş inme merkezlerinde bile inme alt tipinin belirlenmesi için geçen süre 2-14 gün arasındadır.⁶ Bu çalışmada klinik öykü ve muayene ile birlikte DWI özellikleri kullanılarak acil servise başvuru sırasında inme alt tipini belirlemenin mümkün olup olmayacağı araştırılmıştır.

İskemik İnme Alt Tipleri

İskemik inme sınıflandırılmasında günümüzde sıklıkla 1993 yılında yayınlanan TOAST ‘‘Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment’’ çalışmasında sunulan alt tip sınıflaması kullanılmaktadır.⁵

Tablo II. İskemik İnme Subtipleri (TOAST,1993)

1. Büyük damar hastalığı (tromboz veya damardan damara embolizm)
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar hastalığı (laküner inme)
4. Diğer etyolojiler; vaskulit, diseksiyon, hematolojik hastalıklar vb.
5. Etiyolojisi belirlenemeyen inme ;
 - a. İki veya daha fazla neden
 - b. Negatif değerlendirme
 - c. Tanımlanamayan değerlendirme

TOAST kriterleri sınıflaması tanımlandığı dönemde yaygın olarak ulaşılabilen bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularına dayanmaktadır. Oysaki günümüzde akut inme tanısında spesifik olarak kullanılan difüzyon ağırlıklı MRG çok yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir ve infarkta ilişkin olarak BT’ye göre hem semptom başlangıcından sonra daha kısa sürede, hem de daha çok bilgi sağlamaktadır.

İskemik inme sınıflanmasında bir başka sınıflama yöntemi de Causative Classification System for Ischemic Stroke (CCS) - İskemik İnme İçin Nedensel Sınıflandırma Sistemi’dir. 2005 yılında Ay ve arkadaşları tarafından, çoklu mekanizmaların varlığında TOAST sınıflamasını desteklemek için inme epidemiyolojisi ve görüntülemesindeki güncel ilerlemeleri birleştiren SSS-TOAST olarak isimlendirilen bir algoritma geliştirilmiştir.⁷¹

Bu algoritmada klinik, epidemiyolojik ve tanısal işlemler kullanılarak beş iskemik inme alt grubu belirlenmiştir; büyük arter ateroskleroza, kardiyo-aortik embolizm, küçük damar oklüzyonu, diğer nedenler ve sınıflandırılmayan inme. Bu algoritmada kanıtların temelinde, her bir TOAST alt grubu ‘‘kesin’’, ‘‘olası’’, ‘‘mümkün’’ gibi alt bölümlere ayrılmıştır.

Alt kategoriler içerisinde sınıflama önceden tanımlanmış spesifik klinik ve görüntüleme kriterleri yoluyla tanımlanmıştır. 2007 yılında Hakan Ay ve arkadaşları SSS-TOAST'ın bilgisayar uyumlu bir versiyonu olan nedensel sınıflandırma sistemini (CCS) geliştirmişler ve bunun güncellenen web tabanlı bir versiyonu oluşturulmuştur.⁷²

1.Büyük Damar Hastalığı:

Hastanın mevcut kliniğin açıklayacak ana karotis arter, internal karotis arterin ekstrakraniyal ve intrakraniyal bölümleri, vertebral arterin ekstra ve intrakraniyal bölümleri, baziler arter, orta serebral arter, ön serebral arter ve arka serebral arter proksimal bölümlerinde %50'den fazla stenoza yol açan ateroskleroz varlığında ya da damardan damara embolizme yol açabilecek ama %50'den fazla darlığa yol açmayan yumuşak plak varlığında, iskemik inme alt grubu büyük arter atereosklerozu olarak kabul edilir.

Ateroskleroza bağlı infarkt oluşumunda iki ana yol vardır. Birincisi büyük damarların bifurkasyon veya kıvrılma yerlerindeki plak bölgelerinde akut tromboz gelişmesi ve ilerleyici lümeninde stenoz oluşturması iken diğeri damardan damara embolizmdir.

Klinik bulgular, yüksek kortikal fonksiyon bozuklukları, motor ve duysal etkilenmeler, beyin sapı ve serebellar fonksiyon bozukluğunu içerir. Lezyon 1.5 -2 santimetreden büyüktür. Potansiyel kardiyak emboli kaynağı yoktur. Hastalarda koroner ya da periferik arter hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi sistemik ateroskleroz için risk faktörleri vardır. Beyni besleyen büyük çaplı arterlerin ekstrakraniyal veya intrakraniyal bölümlerindeki stenoz, ultrasonografi, doppler inceleme, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans veya konvansiyonel anjiyografi ile gösterilebilir.⁵

Hastaların kliniğindeki kladikasyo intermittant, aynı damar sulama alanına ait semptom veren tekrarlayan GİA hikayesi, karotid arter üfürümü gibi bulgu ve belirtilerin varlığı bu alt tipi destekleyebilir. BT veya MR'da kıyı bölge (border zone) enfarktları, 1.5 cm'den büyük beyin sapı ve subkortikal hemisferik infarktların varlığı, büyük damar hastalığını destekleyen bulgulardır. Tanısal yöntemlerle potansiyel kardiyojenik emboli kaynakları dışlanmalıdır.

2.Kardiyoembolizm

İskemik inmelerin %30-35'ini oluşturan bu alt tipi için klinikten sorumlu iskemi alanını besleyen büyük arterlerde %50'den fazla ateroskleroz bulgusu olmadığında ve en az bir kardiyak emboli kaynağı varsa kardiyoembolik inmeden bahsedilir. Kardiyak emboli kaynağını saptamak için kalp oskultasyonu, EKG, transtorasik veya transözefageal ekokardiyografi, ajite salin testi ve ritm holter inceleme yapılması gerekir.

Kardiyoembolik inme için; ani başlangıç, nörolojik defisitte çabuk düzelme, semptomların küçük damar hastalığını düşündürmeyen beyin sapı, serebellar ve kortikal bulgulardan oluşması, birden fazla arter sulama alanında etkilenme varlığı, hastada fizik muayene ile saptanan aritmi, üfürüm, metalik kapak sesi, ateş ve üfürüm birlikteliği, kardiyak cerrahi izi gibi bulgular bu alt tipin ön belirteçleri olabilir.

Kardiyak emboli kaynağı, yüksek riskli ve orta riskli grup olarak ikiye ayrılır.

Tablo III. Kardiyoembolik İnme Nedenleri ve Risk Düzeyleri

Yüksek Risk	Orta Risk
Atrial fibrilasyon	Patent foramen ovale
Mitral stenozu	Atrial septal anevrizma
Protez kapak	Mitral anulus kalsifikasyonu
Endokardit	Mitral valv prolapsusu
Hasta sinüs sendromu	Kalsifiye aort stenozu
Sol atrial-ventriküler trombus ve mikroma	Akinetik-diskinetik ventrikül
Yeni geçirilmiş myokard infarktüsü	duvar segmenti
Dilate kardiyomiopati	Subaortik hipertrofik KMP

Kardiyoembolik inmelerin tedavisi büyük damar hastalığı ve lakuner inmeden farklıdır. Tedavide antikoagulan ilaçlar kullanılır.

3.Küçük Damar Hastalığı

Laküner infarkt terimi, patolojik bir tanım olmasına karşın, sıklıkla küçük, derin, penetran arterlerin tutulumu sonucu oluşan küçük lezyonlara ait bir klinik kategori olarak kullanılır. Bu arterler ana dallardan 90 derecelik bir açıyla çıkar ve hemisferin derin beyaz ve gri maddelerini (lentikülostriat arterler gibi) ve beyin sapını sulurlar. Kollateral olanakları kötü olan bu arterlerden birinde kan akımının durması, o arterin sınırlı sulama alanında infarkta yol açar. Zamanla normal doku ile çevrelenmiş, içi sıvı dolu bir kavite oluşur.

Lakünler asemptomatik kalabilirler veya bilinç bozukluğu, kortikal bulgu (afazi, ihmal gibi), görme alanı defekti gibi bulgular olmaksızın sadece motor ve/veya duysal belirtilerle giden tipik sendromlara yol açarlar.

Klinikte çoğu kez “pür motor hemiparezi”, motor bulgular ile zaafila açıklanmayacak ölçüde beceriksizlik/ataksi bulgularının aynı taraf ekstremitelerinde bulunduğu klinik tablo olan “ataksik hemiparezi”, “sensorimotor inme” ve “pür duysal inme” olarak isimlendirilen dört sendrom (klasik laküner sendromlar) ile karşılaşılır.

Bunlar motor ve/veya duysal liflerin yoğun olarak bir arada bulunduğu korona radiata, kapsüla interna bazis pontis veya talamus yerleşimli lakünler sonucu gelişir.

Laküner sendrom tanısı konulabilmesi için motor ve/veya duysal bulgular vücut parçalarının (yüz, kol, bacak) en az ikisini tutacak kadar geniş olmalıdır. Daha sınırlı tutulumlar (monoparezi, sınırlı yüz-el tutulumu gibi) kortikal lezyonlar sonucu da gelişebilirler.

Laküner infarkt tanısının temelini klinik olarak klasik laküner sendromlardan birinin varlığı; BT/MR ile 15 mm'den küçük derin infarkt görülmesi veya incelemelerin negatif kalması ve diğer iskemik inme nedenlerinin (büyük damar ateroskleroza, kardiyak emboli kaynağı) dışlanmış olması oluşturmaktadır.

4.Belirlenebilen Diğer Etyolojiler

Tüm ilk inme olgularının %2'si bu kategoriye girer. Klinik ve görüntüleme yöntemleriyle iskemik inme tanısının konduğu, aterosklerotik olmayan vaskülopatiler, hematolojik bozukluklar, koagülopatiler ve genç hastalarda iskemik inmeye neden olan diğer nadir görülen hastalıklar bu gruba dahil edilir (Tablo IV).

İskemiyi bu nedenlere bağlayabilmek için kardiyembolizm ve büyük arter ateroskleroza dışlanmalıdır.⁵

Hematolojik veya koagülasyon bozukluklarına bağlı hastalıklar tüm serebral enfarkt saptanan hastaların %1'inde, genç erişkin yaş grubundaki hastaların ise %4'ünde trombozun majör tetikleyicisidir.⁷³⁻⁷⁵

Diseksiyon; ana arter duvarındaki yırtılma sonucu arter duvarındaki tabakalar arasına kan birikmesidir. Diseksiyona neden olan mekanizma, damarın intimasındaki bir yırtık veya vasa vasorumdaki bir hemoraji de olabilir. Servikoserebral diseksiyonlar, karotis ve vertebral arter diseksiyonlarını içerir. Ekstrakranial veya intrakranial olabilir. En sık 35-50 yaşlarında görülür.⁷⁶ Yıllık insidansı toplum kökenli bir çalışmada 2.6/100 000 olarak bulunmuştur.⁷⁷ Karotid arter diseksiyonları vertebral arter diseksiyonlarından en az 3 kez daha siktir.⁷⁸ Diseksiyondan önce travma hikayesi yoksa, spontan diseksiyon olarak adlandırılır. Travmatik diseksiyonun en sık nedeni yoğun hiperekstensiyon veya boynun penetran yaralanmasıdır.⁷⁹⁻⁸⁰ Ani baş çevirme hareketlerinin yapıldığı spor aktivitelerinde , ağır eşya kaldırmada, başı geri doğru yaslayarak uzun süre çalışmada sonucu da diseksiyon bildirilmiştir.⁸¹ Servikal internal karotid arter diseksiyonları en sık görülen tiptir ve ilk inmelerin yaklaşık %2.5'ini oluşturur.⁸² Ekstrakranial internal karotid arter diseksiyonununun klasik üçlemesi aynı tarafta baş ağrısı, yüz ve boyun ağrısı ile parsiyel horner sendromudur. Bu klinik tablo en azından hastaların 1/3'ünde görülür, ancak yukarıdakilerden iki bulgunun varlığı diseksiyonu düşündürmelidir.⁸³

Diseksiyonlarda neden baş ağrısının nedeninin mekanizması net değildir ancak damarı çevreleyen sensorial sinirlerin uyarılmasına bağlı olabileceği ileri sürülmektedir.⁸⁴

Vertebral arterin ekstrakranial diseksiyonu asemptomatik olabilir ya da hastalar dizziness, baş dönmesi, amnezi, tinnitus, hemianopi, bulantı ve kusma gibi özgül olmayan yakınmalarla da başvurabilir.⁸⁵

Özellikle genç inme olgularında inme öncesi baş-ense ağrısı, travma (masaj, düşme, kaza, kafa ve boyuna darbe alınabilecek spor vs.) hikayesi olan iskemik inme hastalarında arterial diseksiyon akılda tutulmalıdır.

Tablo IV. Belirlenen Diğer Nedenler

-
- Tromboz ve hemostaz anormallikleri
 - Akut arteriyel diseksiyon
 - Akut dissemine intravasküler koagülasyon
 - CADASIL
 - Serebral venöz tromboz
 - Kronik arteriyel diseksiyon
 - Klinik olarak belirgin anevrizma
 - İlacın indüklediği inme
 - Fibromusküler displazi
 - Heparinin indüklediği trombositopeni tip II
 - Hiperviskozite sendromu
 - Hipoperfüzyon sendromu
 - İyatrojenik nedenler
 - Menenjit
 - Migrenin indüklediği inme
 - MELAS
 - Moyamoya hastalığı
 - Primer antifosfolipid antikor sendromu
 - Arteriyel duvarda primer enfeksiyon
 - Segmental vazokonstriksiyon veyavazospazm
 - Orak hücre anemisi
 - Sneddon sendromu
 - Trombotik trombositopenik purpura
 - Hemolitik üremik sendrom
 - Diğer

5.Etyolojisi Belirlenemeyen İnme:

İskemik inme nedeninin bulunamadığı durumları tanımlar. Ayrıntılı incelemeye karşın etyoloji saptanamamış, aynı olayı açıklayabilecek birden fazla neden söz konusu olduğu olgular ya da incelemeleri eksik kalmış hastalar bu gruba dahil edilir. En büyük kısmını, nedeni belirleyebilecek laboratuvar incelemeleri mortalite nedeniyle tamamlanamayan majör inmeli hastalar oluşturur.

Bu hasta gruplarında yapılan eksternal EKG kayıt yöntemleri ile atrial fibrilasyon saptama oranını %5-20 arasında değiştiğini gösterilmiştir.⁸⁶⁻⁸⁷

Ayrıca bir ICM (implante edilebilir EKG kaydedeciler) kullanılarak yapılan bazı gözlemsel çalışmalarda yaklaşık % 25 oranında atrial fibrilasyon saptandığı ileri sürülmüştür.⁸⁸

Dolayısıyla bu gruba dahil edilen hastalarda paroksizmal atrial fibrilasyon akılda tutulması gerekir. Tekrarlayan holter incelemeleri veya mümkünse ICM'lerle paroksizmal atrial fibrilasyon saptanmaya çalışılmalıdır.

2.5. Serebral İskemide Görüntüleme

Beyin arkus aorta ve dallarından ayrılan karotis ve vertebral arterler aracılığı ile beslenir. Oksipital lob dışında kalan serebral hemisferlerin kan akımını karotis interna dalları, infratentoryel bölgede yer alan beyin sapı ve serebellum ile supratentoryel yapılarından oksipital lob ile talamusun kan akımını vertebral arter ve dalları sağlar.

İCA stenozu veya oklüzyonu sırasında oluşan düşük perfüzyon akımı retina veya serebral hemisferde iskemiye yol açar. Kollateral dolaşımın yetersiz olduğu bölgelerde “distal yetersizlik” ortaya çıkar. Distal yetersizliğe bağlı infarktlar, superior frontal, parieto-oksipital ve lateral oksipital bölgelerde oluşur. Bu bölgeler ACA-MCA, MCA-PCA ve ACA-PCA arter sulama alanları arasındaki “border zone” (watershed) sınır bölgeleridir.

Ana arter dallarından 90 derecelik bir açıyla çıkıp ve hemisferin derin beyaz ve gri maddelerini (lentikülostriat arterler gibi) ve beyin sapını besleyen, kollateral olanakları kötü olan arterlerin oklüzyonu sonucu oluşan enfarktlara perforan arter enfarktı denilir.

Rutin klinik uygulamada inme hastalarında en sık başvuru görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesidir. BT kısa sürede iki önemli bilgi sağlar:

1) İntrakraniyal kanama var mı?

2) Erken infarkt bulguları var mı?

Trombolitik tedavi olasılığında her iki bilgi de önemlidir.⁸⁹ Akut serebral infarktta BT bulguları yavaş yavaş ortaya çıkmakta olup infarkt sonrası ilk birkaç saatte olguların %60'ında patoloji izlenmemektedir.⁹⁰ Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), akut infarkt tanısında beyin su içeriğindeki değişikliklere daha duyarlı olduğu için BT'ye göre daha üstündür.⁹¹

Konvansiyonel MRG ile ilk 24 saat içindeki infarktların %80'i saptanabilir.⁹² Diffüzyon ağırlıklı MRG'nin hiperakut ve akut infarkt için sensitivitesi %88-100, spesifitesi %86-100'dür.⁹³⁻⁹⁴ Deneysel çalışmalarda, iskemik hasarı izleyen birkaç dakika içerisinde tüm sekanslar normal iken ADC değerlerinde belirgin düşme olduğu saptanmıştır.⁹⁵

Diffüzyon ağırlıklı MRG temelde moleküllerin rutin olarak yaptığı gelişigüzel (brownian) harekete dayanır.⁹⁶ Diffüzyon ağırlıklı MRG'nin en önemli ve en sık kullanım alanı iskemik inme görüntülemesidir. Deneysel çalışmalarda iskemi başlangıcından 2 saat sonra duyarlılığın %100'e yakın olduğu bildirilmektedir. İnsan çalışmalarında diffüzyon ağırlıklı MRG, duyarlılık ve özgüllüğü %100'e yakın olan ve invaziv işlem gerektirmeyen bir teknik olarak tanımlanmaktadır.⁹⁷ İskemi sonrası hücre içine masif iyon ve su girişi olur (sitotoksik ödem) intraselüler kompartmanın hacmi artarken ekstraselüler kompartmanın hacmi azalır.⁹⁸ Ekstraselüler kompartmandaki bu değişiklik nedeniyle su moleküllerinin hareketi zorlaşır, yani diffüzyon kısıtlanır. İnfarktın kronik döneminde ise hücre ölümü ve büzülmesi sonucu ekstraselüler mesafe genişler, dolayısı ile su moleküllerinin hareketi kolaylaşır yani diffüzyon artar.

Diffüzyon MR iskemik inme tanısının bir basamak ötesine geçip inme alt tipi hakkında da yol gösterici bilgiler verebilir. Örneğin; border zone enfarktlar büyükdamar hastalığı lehine, hem ön hem arka sistemde birlikte görülen, birden fazla vasküler sulama alanındaki multiple lezyonlar, insuler bölge lezyonları kardiyembolik inme lehine, subkortikal 1.5 cm'den küçük, kliniğinde kortikal bulguların olmadığı hastalarda küçük damar hastalığı lehine ipuçları verebilir. Tek taraflı borderzone enfarkt karotis arter aterosklerozunda daha sıktır.⁹⁹ İki taraflı borderzone enfarktları kardiyak arrest veya diğer nedenlere bağlı şiddetli sistemik hipotansiyona sekonder gelişebilir.¹⁰⁰⁻¹⁰¹

3. HASTALAR VE YÖNTEM:

Çalışmaya Ekim 2012–Eylül 2015 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi acil veya nöroloji kliniklerine semptom başlangıcından sonraki ilk 72 saat içinde başvuran toplam 212 akut iskemik inme hastası dahil edildi. İskemik inme tanısı Dünya Sağlık Örgütü'nün serebral fonksiyonların vasküler neden dışında başka bir nedene bağlanamayan, ölümlü de sonuçlanabilen ve 24 saatten uzun süren fokal bozukluğu (Special report from the World Healty Organization,1989) tanımına göre koyuldu. Tüm hastalarda intraserebral kanama MR veya BT ile ekarte edildi. Klinik olarak geçici iskemik atak ile başvuran ancak beyin görüntülemelerinde akut enfarkt görülen hastalar da çalışmaya dahil edildi. Klinik semptomların iskemi dışında intraserebral hemoraji, intraventriküler hemoraji, subaraknoid hemoraji, santral sinir sistemi enfeksiyonu, yavaş virüs enfeksiyonu, demiyelinizan hastalık, epileptik nöbet, kafa travması ve entoksikasyon gibi başka nedenlere bağlı olduğu hastalar, semptom başlangıcından sonraki beyin görüntülemesinin 72 saatten sonra elde edilebildiği hastalar, 18 yaşından küçük pediatrik olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik ve Deneysel Araştırmalar Etik kurulu tarafından onaylandı.

Çalışmada; akut iskemik inme tanısı almış hastaların anamnez, muayene özellikleri ve DWI görüntülemelerindeki enfarkt paternleri iki ayrı araştırmacı tarafından birbirine kör olarak değerlendirildi. Bu üç parametreden elde edilen bilgilerle bir iskemik inme alt tipi belirlendi. Hastaların nöroloji yoğun bakım, inme ünitesi ve yataklı servisteki izlem ve tedavileri sırasında yapılan laboratuvar incelemeleri sonucu belirlenen final inme alt tipi ile acile başvuru sırasında belirlenen inme alt tipinin ne oranda uyum gösterdiği istatistiksel olarak incelendi.

İlk başvuruda inme alt tipinin tahmin edilebilmesi için üç temel kriter belirlendi;

1. Anamnez
2. Muayene bulguları ve
3. Nörogörüntülemelemedeki enfarkt paternleri.

1. Anamnez : Hastaların demografik özellikleri ile birlikte öykü, sistem sorgusu ve geçmiş tıbbi öykü özellikleri değerlendirildi.

i. Semptomların özellikleri: Öyküde inme semptomlarının başlangıç şekli, bilinç kaybının olup olmaması, semptomlar başladığında yapılan aktivite, afazi, görme alanı defekti gibi kortikal semptomların varlığı

ii. Semptom öncesi: İnme semptomlarından önce baş ağrısı, ense ağrısı, boyun ya da kafa travması, masaj, gerilme, uzun süreli immobilizasyon, geçirilmiş cerrahi öyküsü, tekrarlayan ‘stuttering’ GİA varlığı, sildenafil, amfetamin, efedrin gibi vasospastik ilaç ya da bonzai, esrar gibi yasaklı madde kullanımı

iii. Eşlik eden semptomlar: Nöbet, ateş yüksekliği

iv. Risk faktörleri: Ritm bozukluğu, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kapak patolojisi ya da geçirilmiş kapak cerrahisi veya başka kalp hastalığı öyküsü, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara kullanımı, sistemik malignite varlığı değerlendirildi.

2. Muayene: Hastaların ilk başvurularında ayrıntılı sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı.

i. Nörolojik muayene: Nörolojik muayenede; bilinç bozukluğu, afazi, ihmal fenomeni, apraksi veya görme alanı defekti gibi kortikal bulguların varlığı veya klasik laküner sendrom kliniği varlığı (saf motor inme, saf duyuusal inme, sensorimotor inme, dizartri beceriksiz el sendromu, ataksik hemiparezi) göz önüne alındı.

ii. Kardiyovasküler sistem muayenesi: Hastaların kan basıncı, nabız sayısı ve kalp ritmi kaydedildi. İncelemede kardiyak cerrahi izi, cilt altında kalp pili varlığı incelendi. Kalp oskültasyonu ile; üfürüm veya ek ses varlığı, metalik kapak sesi duyulması, aritmi varlığı, aritmi saptanan hastalarda radial nabız ile kalp tepesi arasındaki korelasyona bakılarak atrial fibrilasyon için önemli bir bulgu olan 'pulsus defisit' varlığı kaydedildi. Boyunda sternocleidomastoid kasın ön kenarı, diğastrik kasın arka karnı ve omohiyoid kasın ön karnı arasında kalan alan olan karotid üçgeninden iki taraflı olarak en az 60 saniye süre ile karotis oskültasyonu ile üfürüm olup olmadığı incelendi. Acilde çekilen EKG'de değerlendirilmedi kullanıldı.

iii. Diğer sistemlerin değerlendirilmesi: Akciğer oskültasyonunda özellikle akciğer ödemi bulgularının varlığı, periferik nabızların alımı alınmadığı, hepatomegali ve pretibial ödem varlığı, ekstremitelerde distallerinde siyanoz ve nekroz gibi periferik iskemi bulgularının varlığının iskemik inme alt tipinin belirlenmesi için yol gösterici olabileceği düşünüldü.

3. Nörogörüntüleme enfarkt paternleri: Semptom başlangıcından sonraki ilk 72 saatte çekilen DWI veya BT'deki enfarkt paternleri mevcut literatür temel alınarak aşağıdaki gibi sınıflandırıldı. ¹⁰²⁻¹⁰³

TEK LEZYON

1. Küçük perforan arter enfarktı <20 mm (striatokapsüler veya orta serebral arter perforan dallarının enfarktı)
2. Geniş perforan arter enfarktı >20 mm
3. Pial enfarkt (Orta serebral arterin üst ve alt divizyonları)
4. Büyük teritoryel enfarkt
5. Borderzone enfarkt (internal veya anterior ya da posterior kortikal)

MULTİPL LEZYON

6. Perforan arter enfarktı + pial enfarkt
7. Perforan arter enfarktı + pial enfarkt + borderzone
8. Perforan arter + borderzone
9. Pial enfarkt + pial enfarkt
10. Pial enfarkt + borderzone
11. Multipl Borderzone ¹⁰²

Ayrıca enfarktın damar sulama alanları içindeki dağılım alanına göre de bir sınıflama yapıldı:

1. Tek hemisferde ön dolaşımda lezyon.
2. İki hemisferde ön dolaşımda enfarkt
3. Arka sistemde multipl enfarkt
4. Hem ön hem arka dolaşımda multipl enfarkt ¹⁰³

Akut enfarktın DWI'daki tanımlanan paternine göre inme alt tipi öngörüldü. İnternal veya eksternal borderzone enfarktlar büyük damar aterosklerozuna bağlı inme olarak sınıflandırıldı. Her iki hemisferde veya hem ön hem arka dolaşımda akut multipl enfarkt varlığı serebral embolizm olarak kabul edildi. Küçük tek perforan arter enfarktları eğer klinik olarak klasik bir laküner sendrom varsa laküner enfarkt olarak tiplendirildi. Pial veya geniş terriyorel enfarktlar kardiyoembolizm veya büyük damar hastalığına bağlandı.

Öykü özellikleri, muayene bulguları ve radyolojik olarak enfarkt paternleri göz önüne alınarak ilk başvuru sırasında bir inme alt tipi belirlenmeye çalışıldı. Örneğin; superfisiyel pial enfarktı olan bir hastada kalpte aritmi duyulursa kardiyoembolik inme, borderzone enfarktı olan bir hasta büyük damar aterosklerozuna bağlı inme ya da multipl posterior sirkülasyon enfarktı olan ve öyküsünde semptomları halı sahada futbol maçı yaparken topa kafa vurduğu öğrenilen ve baş-boyun ağrısının eşlik ettiği bir hastada vertebral arter diseksiyonu, küçük derin perforan arter enfarktı ve eşit dağılımlı saf motor inme bulunan bir hastada laküner enfarkt başvuru inme alt tipi olarak kabul edildi.

İlk değerlendirmeler tamamlandıktan sonra alt tip belirlenen hastaların bulguları tekrar gözden geçirildi ve iki araştırmacı ortak tek bir öncü iskemik inme alt tipi belirledi.

Yapılan güç analizinde çalışmanın anlamlılık sınırında bilgi verebilmesi için dahil edilmesi gereken hasta sayısı 210 olarak bulundu.

Nöroloji yoğun bakım, inme ünitesi ya da nöroloji yatan hasta kliniğine yatırılan hastalarda akut inme tedavisi yapılırken alt tipin belirlenmesi için her hastada elektrokardiyografi, transtorasik ekokardiyografi, karotis-vertebral arter doppler ultrasonografi veya servikal ve intrakranial parçaları içeren BT ya da MR anjiyografi yapıldı. Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, eritrosit sedimentasyon hızı, kan şekeri, böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri, serum lipid düzeyleri bakıldı.

Bu laboratuvar incelemeleri ile inme alt tipinin belirlenemediği hastalarda 24 saat ritm holter monitarizasyonu, transözefagial ekokardiyografi yapıldı. Portein C ve protein S, antitrombin III, anti β 2glukoprotein 1, antikardiyolipin antikolarlar, lupus antikoagulan, faktör 2,7,9,12, homosistein, vitamin B12, HbA1c, vaskülit açısından otoantikör düzeyleri (SS-A, SS-B, ANA, Antids-DNA, c-ANCA, p-ANCA) ölçüldü. Genetik olarak metilen tetrahidrofolat redüktaz, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve Faktör 5 Leiden gen mutasyonları incelendi. İnmenin nadir görülen diğer nedenleri belirlenmeye çalışıldı.

Tüm laboratuvar incelemeleri tamamlandıktan sonra ilk tahmin edilen inme alt tipinden bağımsız olarak nihai bir final alt tipi belirlendi. Daha sonra ilk tahmin ile final alt tipin hangi oranda uyum gösterdiği istatistiksel olarak incelendi. Hangi inme alt tipinin daha başarıyla tahmin edilebildiği, ya da tahmin edilemediği hata yapılan hastalardaki klinik ve radyolojik özellikler tek tek analiz edildi.

Tüm hastalarda başvuru anındaki ölçülen kan basıncı değeri, hipertansiyon varlığı, DM, HL, KAH, AF varlığı ile inme alt tipi arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. DWI da saptanan enfarkt paternleri ile inme alt tipi arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandığında kullanılan algoritma içerisinde bu değişkenin inme alt tipini tahmin etmedeki pozitif prediktif değeri hesaplandı.

İstatistiksel analizler için SPSS (version 17.0) bilgisayar yazılımı kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-Kare testi, devamlı değişkenler için Mann Whitney U testi veya Student T testi kullanıldı.

Verilerin normal dağılıma uyup uymadığının test edilmesi için de Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Tüm veriler kullanılarak ilk başvuru sırasında yapılan inme alt tipi tahmini için duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifite) belirlendi. Bunun için gerçek pozitif, yalancı pozitif, gerçek negatif ve yalancı negatif tanımları yapıldı.

Gerçek Pozitif: Gerçekte hasta olan bireyler içinde testin de hasta bulduğu bireyler

Yalancı Pozitif: Gerçekte sağlam olan bireyler içinde testin hasta bulduğu bireyler

Yalancı Negatif: Gerçekte hasta olan bireyler içinde testin sağlam bulduğu bireyler

Gerçek Negatif: Gerçekte sağlam olan bireyler içinde testin de sağlam bulduğu bireyler.

Duyarlılık ve özgüllük aşağıdaki formüllerle hesaplandı.

$$\text{Duyarlılık (Sensitivite)} = \frac{\text{Gerçek Pozitif}}{\text{Gerçek Pozitif} + \text{Yalancı Negatif}} \times 100$$

$$\text{Özgüllük (Spesifite)} = \frac{\text{Gerçek Negatif}}{\text{Yalancı Pozitif} + \text{Gerçek Negatif}} \times 100$$

Şekil 3

Geliştirilen algoritmanın pozitif prediktif değeri ise aşağıdaki formüle göre hesaplandı

$$\text{Pozitif Prediktif Değer} = \frac{\text{Gerçek pozitif}}{\text{Gerçek pozitif} + \text{Yalancı pozitif}}$$

Şekil 4

4. BULGULAR

Çalışmaya, Ekim 2012–Eylül 2015 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi acil veya nöroloji kliniklerine inme semptomlarının başlangıcından itibaren ilk 72 saat içinde başvuran ve iskemik BDH tanısı alan 102'si kadın (%48,11), 110'u erkek (%51,88) toplam 212 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması $65,6 \pm 15,5(20-105)$ idi. Hastaların yaşları normal dağılıma uymuyordu ($p > 0,05$ Kolm Smir). 55 yaş altında 31'i erkek 20'si kadın toplam 51 hasta (E/K oranı:1.55), 55-64 yaş arasında 21'i erkek 17'si kadın toplam 38 hasta (E/K oranı:1.23), 65-74 yaş arasında 28'i erkek 32'si kadın toplam 60 hasta (E/K oranı:0,87), 75-84 yaş arasında 27'si erkek 19'u kadın 46 hasta (E/K oranı:1.42) ve 85 yaş üstünde 3'ü erkek 14'ü kadın toplam 17 (E/K oranı:0,17) hasta vardı. Yaş veya cinsiyet ile inme alt tipi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

İlk başvuru esnasında klinik ve radyolojik bulgulara göre 32 (%15.09) hastada öncü inme alt tipinin büyük damar ateroskerozu olduğuna karar verildi. Bu 32 hastanın 12'sinde (%37.5) internal, 2'sinde (%6.25) eksternal, 2'sinde (%6.25) hem internal hem posterior borderzone olmak üzere toplam 16'sında (%50) borderzone enfarktı, 5'inde (%15.63) karotis üfürümü , 2'sinde (%6.25) anterior serebral arter enfarktı, 12'sinde (%37.5) aynı tarafta derin perforan arter ve kortikal pial dal enfarktı vardı. 5 hastada (%15.62) ilk başvuruda çekilen BT'de intrakranial damarların kalsifikasyonu görüldü. Bu 32 hastanın 24'ünde (%75) tüm incelemeler tamamlandıktan sonra belirlenen final inme alt tipi büyük damar aterosklerozuna bağlı inme idi. Doğru tahmin edilen 24 hastanın 6'sında (%25) intrakranial ateroskleroz, 18'inde (%75) ekstrakranial ateroskleroz inmeden sorumluydu.

Başvuru sırasında inme alt tipi büyük damar aterosklerozu olarak tahmin edilen ancak final alt tipi aynı kategori çıkmayan 8 hastanın 5'inde etyolojik araştırma tamamlanamadığı, birinde ise yapılan tetkiklere rağmen neden saptanamadığı için final inme alt tipi belirlenemedi. Kalan bir hastada, baş ağrısı ya da kranioservikal travma öyküsü vermemesine rağmen karotis arter kavernöz segmentte diseksiyon saptandı.

Beyin sapı enfarktı olan bir hastada da damar görüntülemesi ve kardiyak incelemeler normal çıkınca risk faktörleri de göz önünde bulundurularak laküner enfarkt tanısı kabul edildi.

İlk başvuru sırasında inme alt tipinin kardiyembolik inme olduğuna karar verilen 90 hastanın 76'sında (%84.44) final alt tip yine kardiyembolizm idi. Bu hastaların 68'inde (%75.55) ilk başvuruda muayene ve EKG ile aritmi ve AF saptandı, 33'ünde (%36.66) kalp oskültasyonunda patolojik bulgular, 12 hastada (%13.33) inspeksiyonda kardiyak cerrahi izi, 14 hastada (%15.55) anamnezde geçmiş tıbbi öyküde serebral embolizme yol açabilecek protez kapak, kalp yetmezliği, konjenital kalp hastalığı gibi kardiyak hastalık öyküsü vardı.

Hastaların 29'unda (%32.22) her iki hemisferde ya da hem ön hem arka dolaşımında birden fazla arteriyel sulama alanında enfarkt vardı. 17'sinde (%18.88) büyük territoriyel enfarkt, 12 hastada (%13.33) superfisiyel pial dal enfarktı, 6 hastada (%6.66) küçük perforan arter enfarktı, 12 hastada ise (%13.33) sadece posterior sirkülasyon enfarktı vardı.

Bu 90 hastanın 76'sında (%84.44) tüm incelemeler tamamlandıktan sonra belirlenen final inme alt tipi kardiyembolizme bağlı inme idi. İlk başvuruda yapılan değerlendirme ile kardiyembolik inme olduğu düşünülen ama ileri incelemelerle kanıtlanamayan 14 hasta vardı. Bu 14 hastanın 6'sında inme alt tipi yetersiz inceleme nedeniyle belirlenemedi. Altı hastada büyük damar hastalığı, bir hastada karotid arter diseksiyonu, bir hastada ise küçük damar hastalığı final alt tipi olarak belirlendi. Başvuru anında M1 kök enfarktı olan, birinde kalp pili anamnezi, diğerinde aritmi saptanan iki hastanın BTA'larında karotid arterin semptomatik tarafında total oklüzyon görülmesi nedeniyle final alt tip büyük damar hastalığı olarak kabul edildi. Birinde aritmi, diğer ikisinde kardiyak üfürüm olan, bilateral hemisferik veya hem ön hem arka sisteme ait enfarktları olan üç hastaya yapılan TTE'de anlamlı patoloji saptanmayıp BTA'larında yaygın intrakranial ateroskleroz saptanması nedeniyle yine final alt tip büyük damar hastalığı olarak kabul edildi.

Aritmi saptanması nedeniyle ilk değerlendirmede kardiyembolik inme olduğuna karar verilen, baş ağrısı ya da kranioservikal travma öyküsü vermeyen M1 kök enfarktı olan bir hastada İKA stenozu zemininde gelişmiş karotid arter diseksiyonu saptandı.

Klasik lakuner sendrom kliniği olmayan, kalp oskültasyonunda üfürüm duyulan, kapsula interna posterior bacağında enfarkt saptanan bir hastanın final alt tipi ise küçük damar hastalığı olarak belirlendi. Bu hastanın ekokardiyografisinde üfürüme yol açacak embolizm kaynağı olabilecek anlamlı bir patoloji saptanmadı.

Başvuru esnasında klinik ve radyolojik bulgularına göre 13 (%6.1) hastada inme alt tipinin küçük damar hastalığına bağlı olduğuna karar verildi. Hastalardan 4'ünde (%30.76) başvuru anında ölçülen kan basıncı 160/100 mmHg üzerindedir. İkisinde pür duyusal inme, 2'sinde dizartri-beceriksiz el sendromu, 5'inde ataksik hemiparezi, 2'sinde pür motor inme, 2'sinde de sensorimotor inme olmak üzere tamamında klasik lakuner sendrom klinik bulguları saptandı. Hastaların hiç birinde aritmi, kalp veya karotid arter oskültasyonunda üfürüm saptanmadı, DWI görüntüleme'deki enfarkt paternleri lakün tanımına uymaktaydı. Bu 13 hastanın tamamında (%100) tüm incelemeler tamamlandıktan sonra belirlenen final inme alt tipi yine küçük damar hastalığına bağlı inme idi.

Başvuru esnasında klinik ve radyolojik bulgularına göre 18 (%8.49) hastada inme alt tipinin tanımlanan diğer nedenlere bağlı inme olduğuna karar verildi. Bu 18 hastanın 7'sinde (%38.88) multipl posterior sistem, 4'ünde (%22.22) büyük teritoryel, 1'inde borderzone, 2'sinde (%11.11) tek pial dal enfarkt, 2'sinde (%11.11) multipl tek hemisfer ön dolaşıma veya hem ön hem arka dolaşıma ait multipl lezyonlar saptandı. Bu 18 hastadan 8'inin (%44.44) anamnezinde başağrısı-ense ağrısı hikayesi, 3'ünde (%16.66) baş ağrısına ek olarak travma (trafik kazası, merdivenden düşme, boyuna masaj) hikayesi, 3'ünde (%16.66) inme öncesi uyuşturucu madde kullanımı öyküsü, birinde hematolojik hastalık (TTP) hikayesi, 2'sinde (%11.1) kardiyak girişim esnasında gelişen periprosedural inme öyküsü saptandı. Bu 18 hastanın 16'sında (%88.88) tüm incelemeler tamamlandıktan sonra belirlenen final inme alt tipi tanımlanan diğer nedenlere bağlı inme idi.

Bu hastaların 6'sı (%33.33) vertebral arter diseksiyonu, 3'ü (%16.66) İKA diseksiyonu, 2'si (%11,11) periprosedural inme, 3'ü (%16.6) madde kötü kullanımı sonrası gelişen inme, 1'i hematolojik hastalığa sekonder gelişen inme olmak üzere final alt tiplere ayrıldı. Diseksiyon saptanan 9 hastanın 8'inin (%88,8) anamnezinde baş ağrısı öyküsü saptandı.

Başvuru sırasında inme alt tipi tanımlanan diğer nedenlere bağlı inme olarak tahmin edilen ancak final alt tipi aynı kategori çıkmayan 2 hastada etyolojik araştırma tamamlanamadığı için final inme alt tipi belirlenemedi.

Başvuru sırasında yapılan ilk değerlendirmede inme alt tipini belirleyecek kanıt saptanamayan 59 hasta vardı. Bu 59 hastanın 16'sının (%27.11) yetersiz inceleme nedeniyle, 10'unun (%16.94) etyolojiye yönelik yapılan testlere rağmen finalde de inme alt tipi belirlenemedi. Bu 26 hasta dışında kalan 33 hastanın 18'inde büyük damar hastalığı (%54.54), 8'inde kardiyembolik inme (%24.24), 1'inde (%3) küçük damar hastalığı, 5'i arteriyel diseksiyon (2'si karotis arter, 3'ü vertebral arter diseksiyonu) olmak üzere toplam 9 hastada (%27.27) tanımlanan diğer nedenlere bağlı inme final alt tip olarak belirlendi.

Hastalarda başvuru anındaki kan basıncı, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı veya hiperlipidemi varlığının herhangi bir inme alt tipi ile ilişkisi saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların anamnez bulgularına göre;

-Aynı tarafta tekrarlayan TİA sonrası inme ile sonuçlanan 6 hastanın tamamının öncü ve final alt tipi büyükdamar hastalığı olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

-Baş ağrısı semptomu ek semptom olarak alınan 10 hastanın 5 tanesinde vertebral arter diseksiyonu, 1 hastada vertebral arter stenoz, 1 tanesinde İKA diseksiyonu, 2 hasta etyolojisi belirlenemeyen veya yetersiz değerlendirme, 1 hastada diğer nedenler (PFO ve hiperhomosisteinemi) final alt tip olarak belirlendi.

-Baş ağrısı ve travma (2 gün önce merdivenden düşme) hikayesi olan 1 hastada İKA diseksiyonu , baş ağrısı olmayıp sadece travma (3 gün önce trafik kazası) hikayesi olan 1 hastada vertebral arter diseksiyonu saptandı.

Anamnezinde baş ağrısı öyküsü olup final alt tipi kardiyembolik veya lakuner inme saptanan hasta yoktu. Baş ağrısı semptomu inmenin tanımlanan diğer nedenleri arasında yer alan arteriyel diseksiyon tanısı alan hastalarda diğer inme alt tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla görüldü ($p<0,05$).

-**Vasospastik zararlı madde kullanımı** hikayesi alınan 3 hasta saptandı. Bu hastalardan birinde bonzai kullanımı sonrası sağ M1 kök enfarktı, esrar kullanımı sonrası gelişen birinde sağ MCA alt division enfarktı, diğerinde multipl bilateral hemisferal enfarkt saptanan toplam 2 hasta vardı.

-**Nöbet ile başlangıç** anamnezi olan 4 hasta vardı. Bu hastalardan 2'sinde kardiyoembolizm, 2'sinde etyolojisi belirlenemeyen inme alt grubu final alt tipi olarak saptandı.

İnspeksiyonda 16 hastada **kardiyak cerrahi izi**, bir hastada sol pektoral bölgede cilt altı kalp pili olduğu görüldü. Kardiyak cerrahi izi olan hastaların 12'sinde (%75) final inme alt tipi kardiyoembolik inme, bir hastada küçük damar hastalığı (%6), 3 hastada (%18.75) büyük damar hastalığı saptandı. Kardiyoembolik inme alt tipinde güven aralığı dar olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,048)

Fizik Muayenede,

-**Kan Basıncı:** 55 hastanın başvuru anındaki tansiyonu 160/90 mmHg üstünde saptandı. 131 (%61.79) hastada öyküde hipertansiyon hikayesi vardı. Bu hastaların 24'ü kardiyoembolik inme, 10'u büyük damar hastalığı, 5'i küçük damar hastalığı, 6'sı tanımlanan diğer nedenler, 10'u etyolojisi saptanamayan inme alt grubundaydı. Başvuru kan basıncının iskemik inme alt tipleri arasında istatistiksel anlamlı farklılığı yoktu (p=0,843). Bu hastaların 22'sine aritmi eşlik etmekteydi.

-**Kalp oskültasyonu** ile 68 hastada aritmi, 33 hastada çeşitli odaklarda kardiyak üfürüm, 3 hastada metalik kalp kapağı sesi saptandı. Kardiyak üfürüm saptanan hastaların 21'inde kardiyoembolizm (%63,6), 6'sında nedeni saptanamayan, 2'sinde diğer nedenler, 3'ünde büyük damar hastalığı final iskemik inme alt grupları olarak belirlendi. Kalp oskültasyonunda aritmi saptanan hastalarda (p<0,001) ve kardiyak üfürüm saptanan hastalarda (p<0,05) kardiyoembolik inme alt tipi istatistiksel olarak daha fazla saptandı..

-**Radial nabız değerlendirmesinde** 72 hastada aritmi saptandı. Pulsus defisit 70 hastada saptandı. EKG'sinde AF ritmi saptanan 66 hasta vardı. Bir hastanın EKG'sinde pace ritmi vardı.

-**Boyunda üfürüm** 8 hastada saptandı. Bu hastalardan 5 tanesi büyük damar hastalığı, bir tanesi kardiyembolizm, 2 tanesi etyolojisi saptanamayan gruptaydı. Çalışmamıza dahil edilen toplam 212 hastanın final inme alt tipleri ;

1.Büyük damar hastalığı : 48 hastada (%22.64)

2.Kardiyembolizm : 84 hastada (%39.62)

3.Küçük damar hastalığı : 16 hastada (%7.5)

4.Diğer nedenler : 27 hastada (%12.73)

5.Etyolojisi belirlenemeyen : 37 hastada (%17.45) olarak saptandı.

Final inme alt tipinin büyük damar hastalığı olarak belirlendiği 48 hastanın yaş ortalaması 68.7 ± 11.8 (47-105) di, %64.58'i erkekti. 24'ünde (%50) inme alt tipi acile başvuru sırasında doğru olarak tahmin edilebilmişti. Altı hastanın (%12,25) başvuru sırasındaki öncü inme alt tipi kardiyembolizm olarak tahmin edilmişti. Bunların üçünde başvuru sırasında aritmi, birinde kalpte üfürüm vardı. Başlangıçta inme alt tipinin büyük damar ateroskerozu olduğu doğru olarak tahmin edilemeyen hastaların 11'inde (%45.83) intrakranial ateroskleroz , 7'sinde arka sistem enfarktı ve stenozu (%29.16), 4 hastada (%16.67) iki taraflı büyük damar ateroskerozu mevcuttu.

Final inme alt tipi kardiyembolizm olarak belirlenen 84 hastanın yaş ortalaması 69.77 ± 13.3 (20-90) idi. %45.23'ü erkekti. Bu 84 kardiyembolik inmenin 76'sında (%90.48) inme alttipi acile başvuru sırasında eldeki verilerle doğru olarak tahmin edilebilmişti. Başvuru sırasında kardiyembolik inme olduğu anlaşılamayan 8 hastanın 1'inde holter ile paroksizmal atrial fibrilasyon, 3'ünde kardiyak hipokinezi, 1'inde intrakardiyak kitle, 1'inde patent foramen ovale, 1'inde mitral kapakta trombüs saptandı. 12 hastada posterior sirkülasyon enfarktı vardı. Hiç bir hastada borderzone enfarkt yoktu.

Final inme alt tipi laküner enfarkt olarak saptanan 16 hastanın yaş ortalaması 65.43 ± 15.49 (50-88) idi, %37.5'u erkekti. Bu 16 laküner enfarktın 13'ünde (%81.25) inme alt tipi başvuru sırasında doğru olarak tahmin edilebildi. Kalan 3 hastanın ikisinde arka sistem enfarktı vardı, bir hastada kalp oskültasyonunda eşlik eden bir üfürüm vardı. Bu hastada ekokardiyografi ile üfürümün nedeni ve kardiyak patoloji gösterilemedi.

Final inme alt tipi olarak inmenin diğ er nadir görülen nedenleri saptanan 27 hastanın yaş ortalaması bekleneceğ i gibi düşüktü (47 ± 12.54). Olguların %66.66'sı erkekti. Bu 27 hastanın 16'sında (%59,2) acile başvuru anında inmenin bu nadir nedenleri konusunda bilgi sahibi olunabiliyordu. En sık karşılaşılan neden kranioservikal arter diseksiyonuydu. Baş ağrısı, travma gibi öykü özellikleri ile diseksiyonunun doğru tahmin edilebilme oranı %88,8 idi.

Otuzyedi hastada inme alt tipi belirlenemedi. Bu hastaların yaş ortalaması 64.89 ± 14.34 idi, olguların %40.54 erkekti. Bu grupta inme alt tipinin belirlenememesinin önde gelen nedeni yetersiz incelemeydi (28 hasta / %75,6). Yetersiz inceleme nedenleri ise erken mortalite, ağır özür lülük durumu, erken taburculuk isteğ i ve şehir değ iştirme ihtiyacı idi. Tüm incelemelerin yapılmasına rağmen inme alt tipinin belirlenemediğ i 7 hastanın 4'ünde (%57.14) başvuru sırasında da inme alt tipi ile ilgili tahmin yapılabilecek bir veri yeterli yoktu.

212 hasta arasından yetersiz inceleme nedeniyle final inme alt tipinin belirlenemediğ i 28 hasta çıkarıldığında kalan 184 hasta arasında her iki araştırmacının ortak değ erlendirilmesi sonucunda; başvuru inme alt tipi büyük damar ateroskleroza olarak belirlenen hastaların %88.89'unda, kardiyoembolik inme düşünölen hastaların %89.41'inde, küçük damar hastalığı düşünölen hastaların %81.25'inde, inmenin diğ er nadir nedenleri olduğu düşünölen hastaların %59.26'sında başvuru sırasında klinik, öykü ve radyolojik bulguların göz önüne alınmasıyla doğru tahmin yapılabildiğ i göröldü.

Öykü özellikleri, muayene bulguları ve DWI lezyon paternlerine bakarak inme alt tipinin tahmin edilemediğ i hastaların %20.93'ünde tüm incelemeler yapıldığında da inme etyolojisinin saptanamadığ i göröldü.

Klinik ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi ile inme hastalarında başvuru anında alt tipi belirlemek için geliştirilen algoritmanın inme alt tipini tahmin edebilmek için sensitivitesi 0.73, spesifitesi 0,97 olarak hesaplandı. Geliştirilen algoritmanın büyük damar ateroskleroza alt tipini tahmin edebilmedeki sensitivitesi 0.50, spesifitesi 0.98, kardiyoembolizmi tahmin edebilmekteki sensitivitesi 0.90, spesifitesi 0.91, laküner enfarktları tahmin edebilmekteki sensitivitesi 0.81, spesifitesi 1.0, inmenin diğer nadir alt tiplerini öngörebilmekteki sensitivitesi 0.59, spesifitesi 1.0 olarak bulundu (Tablo V).

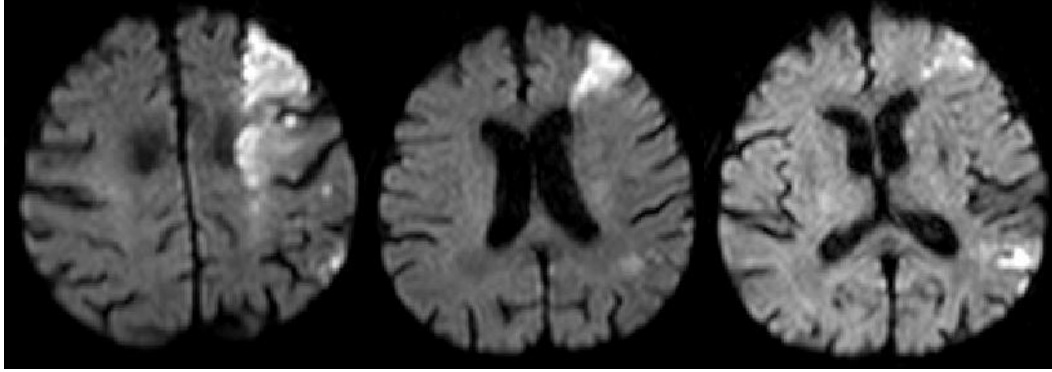
TABLO V

	İlk başvuru (Tümü)	Yetersiz inceleme	İlk başvuru (Sonuçlandırılan)	Final subtip	Doğru tahmin	Sensitivite	Spesifite	PPD*
Büyük damar hastalığı	32 (%15.09)	5	27 (%14.67)	48 (%26.09)	24 (%88.89)	0.50	0.98	0.89
Kardiyoembolizm	90 (%42.45)	5	85 (%46.20)	84 (%45.65)	76 (%89.41)	0.90	0.91	0.89
Laküner enfarkt	13 (%6.13)	0	13 (%7.07)	16 (%8.70)	13 (%100)	0.81	1.00	1.0
Diğer nedenler	18 (%8.49)	2	16 (%8.69)	27 (%14.67)	16 (%100)	0.59	1.00	1.0
Toplam	153	12	141	175	129 (%91.49)	0.74		0.91
Nedeni Belirlenemeyen	59 (%27.83)	16	43 (%23.37)	9 (%4.89)	7 (%16.28)	0.78	0.79	0.16
Toplam	212	28	184	184	136 (%73.91)	0.74		0.74

*PPD: Pozitif prediktif değer

Aşağıda çalışmadaki bazı olgu örnekleri verilmiştir.

OLGU 1:



a

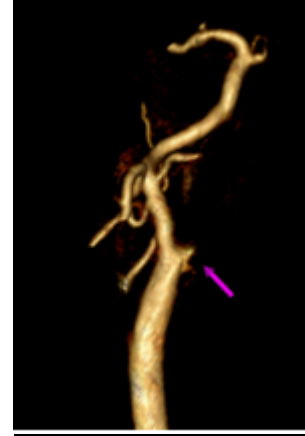
b

c



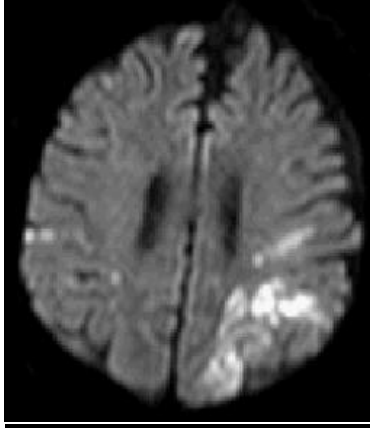
RESİM

d



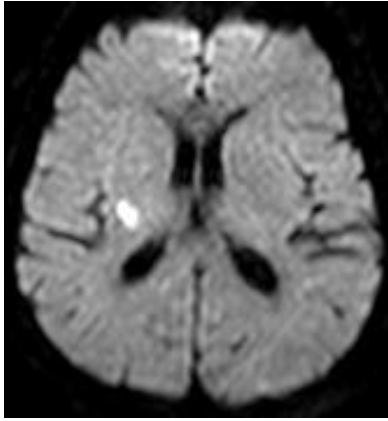
e

105 yaşında kadın hasta, akut global afazi, sağ santral fasial paralizi ve sağ üst ekstremitate hakim hemiparezi ile acil servise başvurdu. İlk başvuruda yapılan sistemik değerlendirmede başvuru kan basıncı 180/110mmHg, kalp oskültasyonunda aritmi, üfürüm veya ek ses duyulmadı. Karotis arter oskültasyonunda üfürüm duyulmadı. İnternal borderzone (Resim a), anterior watershed (Resim b) ve posterior watershed (Resim c) enfarktı da saptandığı için inme alt tipi büyük damar aterosklerozu olarak tahmin edildi. İleri incelemelerde sol İKA (Resim d-e) total oklüzyonu görülerek final inme alt tipinin büyük damar aterosklerozuna bağlı inme olduğu teyit edildi.



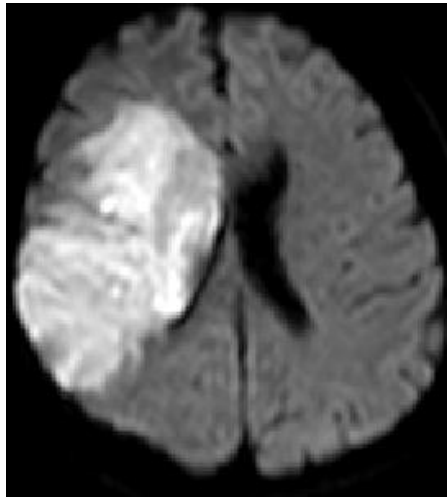
RESİM e

OLGU 2: 65 yaşında, erkek, akut gelişen bilinç değişikliği sağ hemiparezi ile acil servise başvurdu. Başvuru kan basıncı 135/80mmHg, kalp oskültasyonunda aritmi mevcuttu, üfürüm yoktu, boyun oskültasyonunda üfürüm duyulmadı. Bilateral hem ön hem arka sistemde multipl enfarktları (Resim e) ve kalpte aritmi saptanması nedeniyle öncü inme alt tipi kardiyembolizm olarak kabul edildi. İleri incelemelerde patolojik olarak; EKG’de atrial fibrilasyon ve yapılan TTE’de EF:%45, inferoposterior duvar hipokinezisi saptanarak final inme alt tipinin de kardiyembolizm olduğu görüldü.



RESİM f

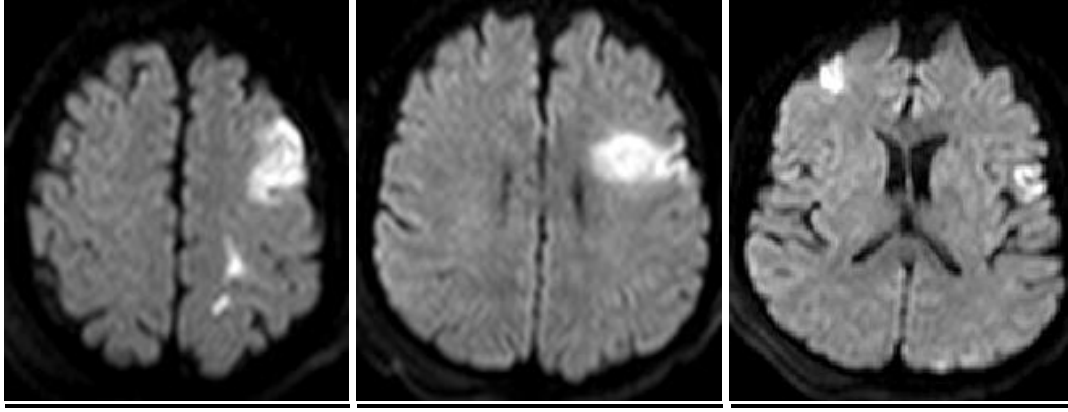
OLGU 3 : 61 yaşında erkek hasta, ataksi ve sol hemiparezi ile acil servise başvurdu. İlk başvuruda yapılan sistemik değerlendirmede kalp ve boyun oskültasyonunda patolojik bulgu saptanmadı. Sağ kapsula interna posterior bacağına enfarkt (Resim f), muayenesinde ataksik hemiparezi kliniği olan, kalpte aritmi saptanmayan bu hasta için inme alt tipi küçük damar hastalığı olduğu düşünüldü. İleri incelemelerde yapılan BTA ve kardiyak incelemelerde patoloji saptanmayan hastanın final inme alt tipi de küçük damar



RESİM g

OLGU 4 : 35 yaşında, erkek hasta, bonzai kullanımı sonrası akut sol santral fasial paralizi, sol üst ekstremité hakim hemiparezi ile acil servise başvurdu. İlk başvuruda yapılan sistemik değerlendirmede kalp ve boyun oskültasyonunda patolojik bulgu saptanmadı. Sağ total MCA enfarktı (Resim g), vasospastik madde kullanım hikayesi olup, ek risk faktörü olmayan bu genç hastada öncü inme alt tipinin tanımlanan diğer nedenlere bağlı inme olduğu düşünüldü.. İleri incelemelerde de bu hastada vasospastik madde kullanımı dışında risk faktörü saptanmadı.

OLGU 5:



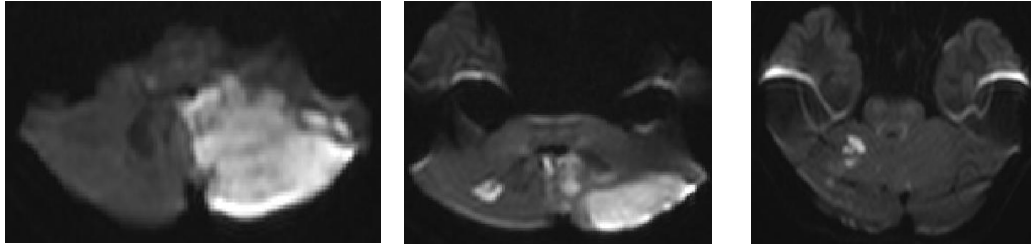
RESİM h

i

j

48 yaşında erkek hasta, esrar kullanımı sonrası akut sol hemiparezi ile acil servise başvurdu. İlk başvuruda yapılan sistemik değerlendirmede kalp ve boyun oskultasyonunda patolojik bulgu saptanmadı. Bilateral multipl hemisferial enfarkt (Resim h-1-i) saptanan ek risk faktörü, baş ağrısı hikayesi olmayan bu genç hasta için inme alt tipi tanımlanan diğer nedenler olarak tahmin edildi. İleri incelemelerde de bu hastada vasospastik madde kullanımı dışında risk faktörü saptanmadı.

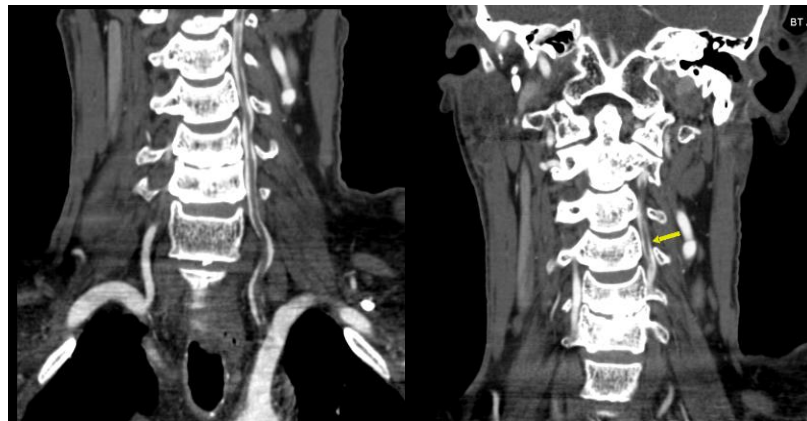
OLGU 6:



j

k

l



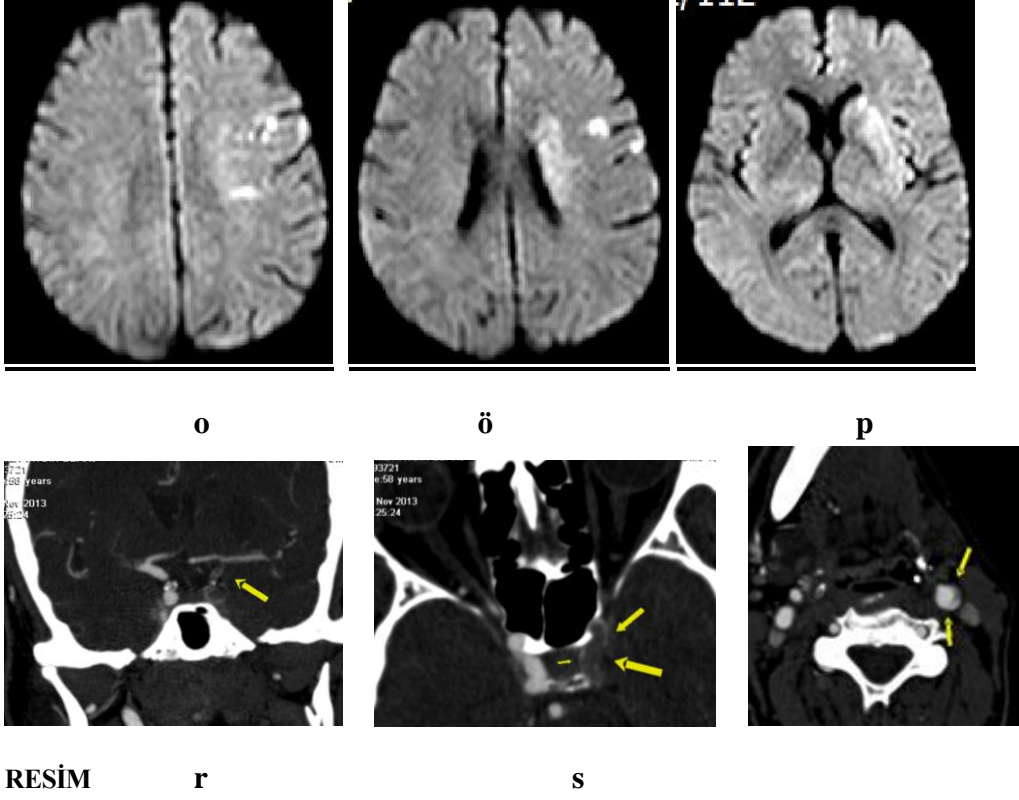
RESİM

m

n

51 yaşında erkek hasta, baş ağrısı, dizartri, sol hemiparezi ile acil servise başvurdu. İlk başvuru değerlendirmesinde eşlik eden baş ağrısı hikayesi olan, kalp oskultasyonunda aritmi, kardiyak üfürüm, boyun oskultasyonunda üfürüm saptanmayan, bilateral posterior sistem parçalı enfarkt (Resim j-k-l) olan genç hastanın inme alt tipi tanımlanan diğer nedenlere (diseksiyon) bağlı olduğu düşünüldü. İleri incelemede BTA'da sol vertebral arter diseksiyonu (Resim m-n) görülerek final inme alt tipi teyit edildi.

Olgu 7 :



58 yaşında erkek hasta, önce akut konuşma bozukluğu, ardından gittiği merkezden sağ hemipleji de kliniğe eklenmesi nedeniyle kliniğimize sevk edilmişti. İlk başvuruda yapılan sistemik değerlendirmede kalp ve boyun oskultasyonunda patolojik bulgu saptanmayan, sol anterior sistemde multiple kortikal, perforan arter enfarktı (Resim o-ö-p) olan, kalp ve boyun oskultasyonunda patoloji saptanmayan, baş/boyun ağrısı, travma hikayesi tariflemeyen bu hastada inme alt tipinin büyük damar aterosklerozu olduğu düşünüldü. ancak bu hastada ileri incelemelerde öncü inme alt tipinde farklı olarak BTA'da sol İKA diseksiyonu (Resim r-s-ş) saptandı.

5.TARTIŞMA

Bir inme olgusunda klinik yaklaşımın temel amaçları; hastalığın nedeninin ortaya konması, vasküler hastalığın beyindeki dağılımının saptanması, doğru tedavi ile olası beyin hasarının en aza indirilmesi, eşlik eden risk faktörleri ile diğer vasküler hastalıkların tanınması ve olası komplikasyonların önlenmesidir. İnme alt tipi sekonder profilaksi kararında temel bilgidir. İskemik inmede prognoz, rekürrens riski, yapılacak klinik incelemeler ve tedavi kararları inme tipine göre belirlenmektedir. Erken inme rekürrensi birinci haftanın sonunda %5.1'e ulaşabilmektedir.⁷ Gelişmiş inme merkezlerinde dahi inme alt tip belirlenmek için yapılan testler iki haftaya kadar uzayabilmektedir.⁶ Fakat tedavi kararları, çoğu zaman olası inme tipini belirlemek için yapılacak olan ayrıntılı incelemeler tamamlanamadan verilmektedir. Bu nedenle iskemik inme tipinin erken belirlenmesi önemlidir. Hastaların anamnez bilgileri, muayene özellikleri ve DWI'da saptanan enfarkt paternlerinin değerlendirilmesi inme alt tipinin belirlenmesinde önemli ipuçları verir.

Çalışmamızda öyküde inme alt tipi hakkında önemli ipuçları bulunabileceği ispatlanmıştır. Afazi, görme alanı defekti gibi kortikal semptomların varlığı tablonunun laküner enfarkt olmadığını ispatıdır. İnme semptomlarından önce aynı tarafta tekrarlayan GİA öyküsü ya karotis hastalığını ya da 'stuttering' lakünü düşündürür. 50 yaşın altında inmenin diğer nadir nedenleri daha sık görülür. Sildenafil, amfetamin, efedrin gibi vasospastik ilaç ya da bonzai, esrar gibi vasospastik madde kullanımı sorgulanıp yakalanabilirse inmenin nedeni erkenden saptanmış olur.

İNme semptomlarından önce baş ağrısı, ense ağrısı, boyun ya da kafa travması, masaj, gerilme kranioservikal arter diseksiyonu açısından önemli işaretlerdir. İnmeye eşlik eden semptom bazında değerlendirildiğinde çalışmamızda 6'sı vertebral arter, 5'i İKA diseksiyonu tanısı olan kardiyoembolik risk faktörü bulunmayan 11 hastanın 8'inde (%72,7) baş ağrısı/boyun ağrısı, 3 hastada (%27,2) presipitan faktör (travma, masaj vb) varlığı tespit edildi. Bu hastaların genç oluşu(47±12.54) da dikkat çekiciydi.

Fukuhara ve ark. 129 vertebral arter (VA) diseksiyonu olan hastanın retrospektif olarak incelenmesinde olguların %72,3'ünde anamnezlerinde baş/boyun ağrısı tespit etmiş ve yaş ortalamasını da 54 olarak bulmuştur.⁸⁴ Saeed AB ve ark. VA diseksiyonu olan hastaların %53'ünde spor aktivitesi, masaj gibi presipitan bir faktör saptamıştır.¹⁰⁴ Gottesman ve ark. yaptığı çalışmada ise İKA diseksiyonu olan hastaların %68'inde baş ağrısı %26'sında boyun ağrısı, VA diseksiyonu olan hastaların %69'unda baş ağrısı, %46'sında boyun ağrısı anamnezi varlığı saptanmıştır.¹⁰⁵

Diseksiyona bağlı baş ağrısı mekanizması net değildir. Damarı çevreleyen sensorial sinirlerin uyarılmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.¹⁰⁶ Diseksiyon saptanan hastaların DWI görüntüleme paternlerine bakıldığında ise vertebral arter diseksiyonu tanısı alan 6 hastanın 3'ünde (%50) bilateral, 3'ünde (%50) parçalı posterior sistem enfarktları, İKA diseksiyonu tanısı alan 5 hastanın 4'ünde internal borderzone (%80),1'inde tek perforan arter enfarktı saptandı. Malm ve ark. yaptığı genç erişkinlerde infratentorial infarktları inceleyen bir çalışmada arteriyel diseksiyonun infratentorial infarktlar için egemen bir inme mekanizması olduğunu belirtilmiştir. Özellikle inme öncesi ense veya baş ağrısı, travma(masaj, düşme, kaza, kafa ve boyuna darbe alınabilecek spor vs.) hikayesi olan parçalı bilateral veya unilateral posterior sistem infarktı olan genç inme olgularında arterial diseksiyon akılda tutulmalıdır.¹⁰⁷

Beyin damar hastalığı erişkinlerde epilepsinin en önemli nedenlerindedir ve olguların %11'inin nedenidir. Oxford Shire çalışmasında inme anında eşlik eden nöbet sıklığı %2 bulunmuştur.¹⁰⁸ Kardiyembolik inmelerden sonra erken epileptik nöbetler daha sık olmaktadır.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Diğer taraftan "Seizure After Stroke Study" çalışması kardiyembolik inmenin yeni veya tekrarlayıcı nöbet ile ilişkisinin olmadığını göstermiştir.

Çalışmamızda nöbet ile başlangıç anamnezi olan dört hasta vardı. Bu hastaların yarısında neden kardiyembolik inme idi.

İnme hastalarındaki koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara kullanımı gibi eşlik eden vasküler risk faktörleri spesifik olarak belirli bir inme alt tipi ile ilişkilendirilememiş, tüm inme alt gruplarında mevcut olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda ilk başvuru anında yapılan sistemik ve nörolojik muayenenin inme alt tipi ile ilgili değerli ipuçları gösterebileceği bulunmuştur.

Boyunda karotis arter üfürümü anlamlı bir bulgu olabilir. McColgan ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasında karotid arter üfürümünün karotis hastalığı için özgüllüğü %83, duyarlılığı %53 olarak bulunmuş ve karotis üfürümünün klinik olarak anlamlı stenozu (>%70) saptamak için orta değer taşıdığı vurgulanmıştır.¹¹² Diğer bir çalışmada ise karotis arter üfürümü için çalışmamızla uyumlu olarak geniş aralıklı bir sensitivite (%24-84) ve spesifite (%40-98) değeri verilmektedir. Longsfield M ve ark. yaptığı çalışmada ise GİA olgularının %78'inde ve üfürümü olanların %60'ında karotis stenozu varlığı, karotis üfürümü saptanan hastaların %65'inde yapılan anjiyografilerle aynı tarafta karotis darlığı saptandığı bildirilmiştir. Ancak bu bulgu dikkatli ve sabırlı bir değerlendirme gerekir. Acil servise ilk başvuru anında hele ki vital fonksiyonlarının sürdürülmesinde zorluk çekilen hastalarda karotis üfürümünün duyulması her zaman kolay olmayabilir. Üfürümün saptanabilmesi hekime göre değişen duyarlılıkta olabilir. Çalışmamızda karotis arter üfürümü sadece 8 hastada saptandı. Bu sekiz hastanın beşinde (%62,5) aynı tarafta anjiyografik olarak karotis stenozu da dökümente edildi. Saptanan darlık oranı %50-80 arasında değişmekte idi. Diğer üç hastada ise karotis üfürümü duyulmasına rağmen radyolojik olarak stenoz gösterilemedi. Wolf ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada boyundaki üfürüm için hipertansiyonun bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir.¹¹³ Çalışmamızda karotis üfürümü saptanan 8 hastadan 1'inde (%12,5) hipertansiyon eşlik etmektedir.

Pickett ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanaliz çalışmasında karotid arter üfürümü olan hastaların inme riskinin 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.¹¹⁴ Dolayısıyla inme hastasının değerlendirilmesinde karotid arter üfürümünün varlığı büyük damar ateroskleroza tanısı açısından önemli iken tanı dışlanmasında üfürümün yokluğu yeterli değildir.

Kalp oskültasyonu ve ritim değerlendirilmesi de başvuru anında inme alt tipi ile ilgili çok fazla bilgi sağlayabilir. Çalışmamızda ilk başvuru sırasında hastaların %15.56'sında kalpte üfürüm, %32'sinde ise muayene ve EKG ile aritmi saptanmıştır. Kardiyak üfürüm duyulan hastaların çoğunda (%63.63) ekokardiyografi ile kardiyak patoloji saptanmıştır.

Nörolojik muayenede saptanan klasik laküner sendrom kliniği küçük damar oklüzyonuna bağlı inme alt tipi varlığı ile büyük korelasyon göstermiştir. Ataksik hemiparezi, dizartri beceriksiz el sendromu, saf motor inme, saf duyuusal inme ve sensorimotor inme gibi klasik bir laküner klinik varlığı ayrıntılı bir nörolojik muayene ile saptanırsa laküner enfarkt için olmazsa olmaz bir bulgu olduğu görülür.

Çalışmaya dahil edilen laküner inmeli hastalardan 7'sinde (%53,84) hipertansiyon saptandı. 2'sinde pür duyuusal inme, 2'sinde dizartri-beceriksiz el sendromu, 5'inde ataksik hemiparezi, 2'sinde pür motor inme, 2'sinde de sensorimotor inme olmak üzere toplam 13 hastanın tamamında klasik laküner sendrom klinik bulguları saptandı. Arboix ve ark. yaptığı çalışmaya göre pür motor inme laküner inmelerin %50'sini oluşturmaktayken çalışmamızda en sık görülen laküner inme tipi ataksik hemiparezi idi (%38,4).

Diffüzyon MR akut iskemik inmede en sensitif ve spesifik görüntüleme yöntemidir. Tanımın kesinleştirilmesi dışında DWI inme alt tipi ile ilgili çok büyük bilgi taşır. Karotid arter hastalığında lezyon paternlerini araştıran bir çalışmada lezyon gruplaması territoryal, borderzone ve bilateral multipl lezyon olarak tanımlanmış, sıklıkları sırasıyla %60, %25,7 ve %14,3 oranlarında bulunmuştur.¹¹⁵Çalışmamızda büyük damar ateroskleroza final alt tipi saptanan 32 hastanın 12'sinde (%37,5) internal, 2'sinde (%6,25) eksternal, 2'sinde (%6,25) hem internal hem posterior borderzone olmak üzere toplam 16'sında (%50) borderzone enfarktı saptandı. Aynı damar sulama alanında multipl lezyonlar, borderzone enfarkt paternleri özellikle muayenesinde aritmi saptanmayan, anamnezinde baş-boyun ağrısı, travma hikayesi olmayan hastalarda büyük damar ateroskleroza alt tipini düşündürmektedir. Karotis hastalığı ayrıca büyük territoryel enfarktlara yol açabilir. Büyük perforan arter enfarktları, perforan arter enfarktı ile birlikte pial dal enfarktları ya da tek başına pial dal enfarktlarına da yol açabilmektedir.

Oyama ve ark. yaptığı bir çalışmada kardiyembolik enfarktların multipl parçalı lezyonlara neden oldukları ve damardan damara embolizme göre genelde daha büyük lezyona yol açtığı bildirilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada ise akut multipl lezyon paterninin emboli nedeni ile olduğu ve kardiyembolinin akut multipl lezyonlara neden olmasını embolik materyal fibrinoliz ile parçalandıkça distal dallara fragmente olmasına veya tıkalı olan majör arter sahasında hemodinamik infarktlar oluşmasıyla açıklanmaktadır.¹¹⁶

Çalışmamızda inme alt tipi kardiyembolik inme olarak belirlenen 90 hastanın 29'unda (%38,15) her iki hemisferde ya da hem ön hem arka dolaşımında birden fazla arteriyel sulama alanında enfarkt, 17'sinde (%22,3) büyük territoriye enfarkt, 12 hastada (%13,33) superfisiyel pial dal enfarktı, 6 hastada (%7,8) küçük perforan arter enfarktı, 12 hastada ise (%13,33) sadece posterior sirkülasyon enfarktı vardı.

Laküner enfarkt tanısı için enfarktın tek, perforan arterlerin beslediği beyaz cevher alanı içinde ve 20 mm'den küçük olması gerekir. Çalışmamızda tek lezyonlar kendi içinde incelendiğinde küçük damar hastalığı düşünülen hastalarda lezyon boyutunun 15mm'den küçük ve subkortikal yerleşimli olduğu görülmekteydi. Tuzunsky ve ark. yaptığı bir çalışmada küçük damar hastalığında HT varlığı %64 oranında saptanmıştı. Boiten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise laküner veya nonlaküner infarctlar arasında hipertansiyon görülme sıklığı açısından fark olmadığı saptanmıştır. Laküner inme grubundaki hastaların hiç birinde aritmi, kalp veya karotid arter oskültasyonunda üfürüm saptanmadı, DWI görüntüleme deki enfarkt paternleri lakün tanımına uymaktaydı.

İnmenin diğer nadir nedenleri için klasik bir DWI enfarkt paterni tanımlamak mümkün değildir. Hiperkoagulabilite sendromları, polisitemi ve sistemik maligniteler multipl serebral embolizme neden olabilir.¹¹⁷ Ancak çalışmamızda 1 hastada maligniteye (mide adenokarsinomu hikayesi), 1 hastada hematolojik hastalığa sekonder 2 inme hastasından birinde büyük territorial enfarkt, diğerinde internal borderzone enfarkt paterni saptandı.

Çalışmamız ayrıntılı öykü, fizik muayene ile ve DWI lezyon paternleri incelenerek, ilk başvuru anında inme alt tipi her dört hastanın üçünde doğru tahmin edilebildiğini göstermiştir. İnmenin erkenden alt tipinin belirlenmesi hem prognozu tahmin etmeyi sağlar, hem de uygun sekonder proflaktik yöntemin seçilmesi ile aslında hiç de nadir olmayan erken iskemik inme rekürrensini engellenmesine fayda sağlayabilir. Geliştirdiğimiz klinik ve radyoloji temelli yöntem 0.74 sensitivite ile inme alt tipini doğru tahmin edebilmekteydi.

Sensitivite kardiyembolizmi öngörmede en yüksek (0.90) iken büyük damar aterosklerozuna bağlı inme için en düşük olmuştur (0.50).

İlk başvuru sırasında klinik ve DWI bulguları laküner enfarkt ile uyumluysa veya inmenin diğer nadir nedenlerine ait bulgulara ulaşılabilirse, nihai alt tip tüm incelemeler tamamlandığında da değişmemektedir. Başvuru anındaki bulgularla büyük damar ateroskerozu olduğu düşünülüyorsa veya kardiyembolizm tanısına götürecek kardiyak patolojiler saptanıyorsa büyük bir olasılıkla inme alt tipinin yine bütün incelemeler tamamlandığında da değişmeyeceği söylenebilir. Büyük damar aterosklerozunu tahmin edebilmedeki spesifitesi 0.98'e, kardiyembolizm için 0.91'e ulaşmaktadır.

Geliştirdiğimiz klinik öykü ve muayene ile birlikte DWI lezyon paternlerini içeren yöntem inme alt tipini fazla yanılmadan bulabilmektedir. Bu yöntemle hastaların yaklaşık %75'inde doğru bir tahmin yapılabilmektedir.

SONUÇLAR

1. Farklı inme alt tipleri başvuru anında oldukça spesifik klinik öykü ve muayene özelliklerine sahiptir.
2. Akut iskemik inme sırasında elde edilen DWI görüntüleri inme alt tipi ile ilgili çok fazla bilgi içerir.
3. Akut iskemik inme geçiren dört hastadan üçünde, ilk başvuru sırasında tanımlanan klinik ve radyolojik özelliklere göre inme alt tipi belirlenebilir.
4. Geliştirilen klinik ve radyolojik değerlendirme yönteminin inme alt tiplerine spesifitesi oldukça yüksektir.

KAYNAKLAR

1. Humphrey, P. (1994). Stroke and transient ischaemic attacks. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 57(5), 534.
2. Singh, Gurfateh, Raminderjit Kaur, and S. L. Harikumar. "Stroke: Is a major culprit for cerebrovascular disease?." *International Journal of Pharmacy & Life Sciences* 6.7 (2015).
3. Aho K, Harmsen S, Hataon S, Marquardsen J, Smirnow VE. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1980;58: 113-30.
4. Feigin, V. L., Lawes, C. M., Bennett, D. A., & Anderson, C. S. (2003). Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *The Lancet Neurology*, 2(1), 43-53.
5. 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.
6. Weimar, Christian, et al. "Complications following acute ischemic stroke." *European neurology* 48.3 (2002): 133-140.
7. Lovett, J. K., A. J. Coull, and P. M. Rothwell. "Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies." *Neurology* 62.4 (2004): 569-573.
8. Kumral E. İnme Epidemiyolojisi. ED. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar 2005:39-56. Güneş Kitabevi.9. Özdemir G, Özkan S, Uzun N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye’de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri. *Türk çok merkezli stroke çalışması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi*. 2000;6(2):31-35.
10. Kutluk K. Başlarken. Ed. Kutluk K. İskemik inme 2004:1-4, Nobel tıp kitabevleri, İzmir

11. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE ve ark. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005;366:1773-1783.
12. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B ve ark. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003;2: 89–98.
13. Stephen G. Waxman. *Correlative Neuroanatomy*. Lange, 1999;168-172.
14. Heart Disease and Stroke Statistics Subcommittee *Circulation* 2007;115:e69-e171.
15. Heart Disease and Stroke Statistics – 2007 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee *Circulation* 2007;115:e69-e171.
16. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye’de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri: Türk Çok Merkezli Strok Çalışması. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2000;6(2):31-35
17. Kutluk K. Başlarken. Ed. Kutluk K. İskemik inme 2004:1-4, Nobel tıp kitabevleri, İzmir
18. Kutluk K. Risk Faktörleri ve Primer Korunma. Ed. Kutluk K. İskemik inme 2004:37-48, Nobel tıp kitabevleri, İzmir
19. Goldstein, Larry B., et al. "Primary Prevention of Ischemic Stroke A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline." *Stroke* 37.6 (2006): 1583-1633.
20. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339:342–347.
21. Hankey GJ. Stroke. How large a public health problem and how can the neurologist help? *Arch Neurol* 1999;56: 748–754

22. Sacco SE, Whisnant JP, Brederick JP ve ark. Epidemiological characteristic of lacunar infarcts in population. *Stroke* 1991;22:1236-1241.
23. Carolei A, Marini C, Di Napoli M ve ark. High stroke incidence in the prospective community-based L'Aquila registry (1994-1998) first year's result. *Stroke* 1997;28:2500-2506
24. Kittner SJ, McCarter RJ, Sherwin RW ve ark. Black-white differences in stroke risk among young adults. *Stroke* 1993;24
25. Heart Disease and Stroke Statistics – 2007 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee *Circulation* 2007;115:e69-e171.
26. Gillum RF. Risk factors for stroke in blacks: a critical review. *Am J Epidemiol.* 1999; 150: 1266–1274.
27. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes. A family history study. *Stroke.* 2003;142-144
28. Ortel TL. Genetics of coagulation disorders. In: Alberts MJ, ed. *Genetics of Cerebrovascular Disease.* Armonk, NY: Futura Publishing;1999: 129–156.
29. De Lucia D, Renis V, Belli A, et al. Familial coagulation-inhibiting and fibrinolytic protein deficiencies in juvenile transient ischaemic attacks. *J Neurosurg Sci.* 1996; 40: 25–35.
30. Wolf PA, Kannel WB, Mc Gee DL. Prevention of ischemic stroke, Risk Factors, Barnett et al, *Stroke*, Churchill Livingstone, Edinburgh, London 1988;967-988.
31. Wolf PA. Cerebrovascular risk. In: Izzo JLJ, Black HR, eds. *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure.* Baltimore, Md: Lippincott, Williams & Wilkins;1999:239.
32. Kutluk K. Risk Faktörleri ve Primer Korunma. Ed. Kutluk K. *İskemik inme* 2004:37-48, Nobel tıp kitabevleri, İzmir

33. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145–153.
34. Collins R, Peto R, Macmahon S, Herbert P, Fiebach N, Eberlein K. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: short term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet.* 1990;335:827-838.
35. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA.* 2002;287:1003–1010.
36. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke.* 2003;34:2741–2748.
37. Blaw G, Lagay A, Smelt A, Westerdorp R. Stroke, statins and cholesterol: A meta-analysis of randomised, placebo-controlled, double blind trials with HMGCoA reductase inhibitors. *Stroke.* 1997; 28:946-950.
38. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-5.
39. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31:2369-429
40. Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D. Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2008; 36: 214-22.

41. Page, R. L. (2004). Newly diagnosed atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 351(23), 2408-2416.
42. Tokgözoğlu SL, Batur MK, Topçuoğlu MA, Sarıbaş O, oto A. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke* 1999;30:1307-1311
43. Utku U. Çelik Y. inmede etyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. Ed Balkan S.Serebrovasküler Hastalıklar 2005:57-71. Güneş Kitabevi.
44. Fields WS. The asymptomatic carotid bruit: opere or not? *Stroke* 1978;9:269-271
45. Fords CS, Frye JL, Toole JF, Lefkowitz D. Asymptomatic carotid bruit and stenosis. *Arch Neurol* 1986; 43: 219-222
46. Gomez CR. Carotid plaque morphology and risk for stroke. *Stroke* 1990;21:148-151
47. Norris JW, Bornstein NM. The unstable carotid plaque. *Stroke* 1986; 17: 128
48. Norris JW, Bornstein NM. Progression and regression of carotid stenosis. *Stroke* 1986; 17:755
49. Longfield M, Gray-Weale AC, Usby RC. The role of plaque morphology and diameter reduction in the development of new symptoms in asymptomatic carotid arteries. *J Vasc surg* 1989; 9: 548-557.
50. Norris JW, Zhu CZ. Stroke risk and critical carotid stenosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 235-237
51. Chambers BR, Norris JW. Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. *N Engl J Med* 1986; 315: 860-865
52. Wolf PA, Kannel WB, Sorlie P ve ark. The Framingham Study; asymptomatic carotid bruit and the risk of stroke. *JAMA* 1981; 245: 1442-1445
53. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 1995;273:1421-1428.

54. Kısabay A, Evyapan D. Büyük damar hastalıkları. ED.Kumral E.Akut iskemik inme Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.Ş. İstanbul. 2000;93-94
55. Utku U. Çelik Y. İnmede etyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. Ed Balkan S.Serebrovasküler Hastalıklar 2005:57-71. Güneş Kitabevi.
56. Brust JCM. Neurological Aspects of Substance Abuse. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Butterworth-Heinemann; 2004.
57. Kaku DA, Lowenstein DH. Emergence of recreational drug abuse as a major risk factor for stroke in young adults. *Ann Intern Med.* 1990;113: 821– 827.
58. Sloan MA, Kittner SJ, Feeser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA, Wityk RJ, Stern BJ, Price TR, Macko RF, Johnson CJ, Earley CJ, Buchholz D. Illicit drug-associated ischemic stroke in the BaltimoreWashington Young Stroke Study. *Neurology.* 1998;50:1688 –1693.
59. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry C, Bernstein A. Stroke and cocaine or amphetamine use. *Epidemiology.* 1998;9:596 – 600.
60. Levine SR, Brust JC, Futrell N, Ho KL, Blake D, Millikan CH, Brass LM, Fayad P, Schultz LR, Selwa JF, et al. Cerebrovascular complications of the use of the “crack” form of alkaloidal cocaine. *N Engl J Med.* 1990;323:699 –704.
61. Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M, Buchholz DW, Earley CJ, Feeser BR, Johnson CJ, Macko RF, McCarter RJ, Price TR, Sherwin R, Sloan MA, Wityk RJ. Cerebral infarction in young adults: the BaltimoreWashington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology.* 1998;50: 890 – 894.
62. Kaufman MJ, Levin JM, Ross MH, Lange N, Rose SL, Kukes TJ, Mendelson JH, Lukas SE, Cohen BM, Renshaw PF. Cocaine-induced cerebral vasoconstriction detected in humans with magnetic resonance angiography. *JAMA.* 1998;279:376 – 380.
63. Perez JA Jr, Arsura EL, Strategos S. Methamphetamine-related stroke: four cases. *J Emerg Med.* 1999;17:469 – 471.

64. Siegel AJ, Sholar MB, Mendelson JH, Lukas SE, Kaufman MJ, Renshaw PF, McDonald JC, Lewandrowski KB, Apple FS, Stec JJ, Lipinska I, Tofler GH, Ridker PM. Cocaine-induced erythrocytosis and increase in von Willebrand factor: evidence for drug-related blood doping and prothrombotic effects. *Arch Intern Med.* 1999;159: 1925–1929.
65. Neiman J, Haapaniemi HM, Hillbom M. Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. *Eur J Neurol.* 2000;7: 595– 606.
66. Hurn PD, Brass LM. Estrogen and stroke: a balanced analysis. *Stroke.* 2003; 34: 338-341.
67. Cohen, Ariel, et al. "Aortic plaque morphology and vascular events a follow-up study in patients with ischemic stroke." *Circulation* 96.11 (1997): 3838-3841.
68. Ali Özeren . Klinik yaklaşım ve sınıflama Ed. Kutluk K. İskemik inme 2004:61, Nobel tıp kitabevleri, İzmir
69. Özeren A. Klinik Yaklaşım ve Sınıflama. Ed. Kutluk K. İskemik inme 2004:61-73, Nobel tıp kitabevleri, İzmir.
70. Hier, D. B., et al. "Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction." *Stroke* 22.2 (1991): 155-161.
71. Ay, Hakan, et al. "An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke." *Annals of neurology* 58.5 (2005): 688-697.
72. Ay, Hakan, et al. "A Computerized Algorithm for Etiologic Classification of Ischemic Stroke The Causative Classification of Stroke System." *Stroke* 38.11 (2007): 2979-2984.
73. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne stroke registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083–92.
74. Hart RG, Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke. A selective review. *Stroke* 1990;21:1111–21.
75. Weksler BB. Hematologic disorders and ischemic stroke. *Curr Opin Neurol* 1995;8: 38–44.

76. Schievink WI, Makri B, O'Fallen WM. Recurrent spontaneous cervical-artery dissection. *N Engl Med* 1994;330:393-397
77. Schievink WI, Makri B, Whisnant JP. Internal carotid artery dissection in a community: Rochester, Minnesota, 1987-1992. *Stroke* 1993;24:1678-1680.
78. Thanvi B, Munski SK, Dawson SL et al. Carotid and vertebral artery dissection syndromes. *Postgrad Med J* 2005;81:383-388.
79. Provenzale JM, Barboriak DP, Taveras JM. Exercise-related dissection of craniocervical arteries: CT, MR and angiographic findings. *J Comput Assist Tomog* 1995;19:268-276
80. Mokri B. Traumatic and spontaneous extracranial internal carotid artery dissections. *J Neurol* 2003;250:1179-1184.
81. Dziewas R, Kondrad C, Drager B et al. Cervical artery dissection- clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients. *J Neurol* 2003;250:1179-1184
82. Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F. Spontaneous carotid dissection with acute stroke. *Arch Neurol* 1987 44:137.
83. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N ENg J Med* 2001;344:898-906
84. Fukuhara, Kousuke, et al. "Impact of initial symptom for accurate diagnosis of vertebral artery dissection." *International Journal of Stroke* 10.A100 (2015): 30-33.
85. Levy C, Laissy JP; Raveau V et al. Carotid artery and vertebral artery dissection: three-dimensional time of flight angiography and MR imaging versus conventional angiography. *Radiology* 1994;190:97-103.
86. Seet RC, Friedman PA, Rabinstein AA. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation* 2011;124:477-86

87. Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:520-6.
88. Cotter PE, Martin PJ, Ring L, Warburton EA, Belham M, Pugh PJ. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology* 2013;80:1546-50
89. Men S. Görüntüleme. Ed. Kutluk K. İskemik inme 2004:95-143, Nobel tıp Kitabevleri , İzmir.
90. Osborn AG. Stroke. In: *Diagnostic neuroradiology*, pp 330-398, St Louis: Mosby, 1994.
91. Shuaib A, Lee D, Pelz D et al. The impact of magnetic resonance imaging on the management of acute ischemic stroke. *Neurol* 1992;42:816-818.
92. Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD, et al. Diagnostic of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *AJNR* 1991;12:611-620.
93. Lowblad K, Laubach H, Baird A, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1061-1066
94. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999; 210:155-162
95. Marks MP, De Crespigny A, Lentz D, Enzmann DR, Albers GW, Moseley ME. Acute and chronic stroke: navigated spin-echo diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1996;199:403-408
96. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990;176:439-445.
97. Provenzale JR, Sorensen G. Diffusion weighted MR imaging in acute stroke: Theoretic considerations and clinical applications. *AJR* 1999;173:1459-1467.

98. Sorensen GA, Copen WA, Dawis TL. Human acute cerebral ischemia: detection of changes in water diffusion anisotropy by using MR imaging. *Radiology* 1999;212:785-792.
99. Servick RJ, Kanda F, Mintorvitch J, et al. Cytotoxic brain edema: assessment with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1992;185:687-690.
100. Adams JH, Brierley JB, Connor RCR, Treip CS. The effects of systemic hypotension upon the human brain: clinical and neuropathological observations in 11 cases. *Brain*. 1966;89:235–268.
101. Rodda RA. The arterial patterns associated with internal carotid disease and cerebral infarcts. *Stroke*. 1986;17:69–75.
102. Lee, D. K., Kim, J. S., Kwon, S. U., Yoo, S. H., & Kang, D. W. (2005). Lesion patterns and stroke mechanism in atherosclerotic middle cerebral artery disease early diffusion-weighted imaging study. *Stroke*, 36(12), 2583-2588.
103. Depuydt S, Sarov M, Vandendries C, Guedj T, Cauquil C, Assayag P, Lambotte O, Ducreux D, Denier C. Significance of acute multiple infarcts in multiple cerebral circulations on initial diffusion weighted imaging in stroke patients. *J Neurol Sci*. 2014 Feb 15;337(1-2):151-5.
104. Saeed, Abdullah Bin, et al. "Vertebral artery dissection: warning symptoms, clinical features and prognosis in 26 patients." *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 27.04 (2000): 292-296.
105. Gottesman, Rebecca F., et al. "Clinical characteristics of symptomatic vertebral artery dissection. A systematic review." *The neurologist* 18.5 (2012): 245.
106. Fukuhara, Kousuke, et al. "Impact of initial symptom for accurate diagnosis of vertebral artery dissection." *International Journal of Stroke* 10.A100 (2015): 30-33.
107. Ferro, J. M., Massaro, A. R., & Mas, J. L. (2010). Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *The Lancet Neurology*, 9(11), 1085-1096.
108. Kim, B. S., & Sila, C. (2015). Seizures in Ischemic Stroke. In *Seizures in Cerebrovascular Disorders* (pp. 17-29). Springer New York.

109. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology*. 1996;46:350–5.
110. Arboix A, Comes E, Massons J, Garcia L, Oliveres M. Relevance of early seizures for in-hospital mortality in acute cerebrovascular disease. *Neurology*. 1996;47:1429–35
111. Heuts-van Raak L, Lodder J, Kessels F. Late seizures following a first symptomatic brain infarct are related to large infarcts involving the posterior area around the lateral sulcus. *Seizure*.1996;5:185 194.
112. McColgan, P., et al. "Evaluation of the clinical utility of a carotid bruit." *QJM: An International Journal of Medicine* (2012): hcs140.
113. Wolf, Philip A., William B. Kannel, and Paul Sorlie. "Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke: the Framingham study." *Jama* 245.14 (1981): 1442-1445.
114. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, et al. Carotid bruits and cerebrovascular disease risk. A meta-analysis. *Stroke* 2010.
115. Kang DW, Chu K, Ko SB, Kwon SJ, Yoon BW, Roh JK. Lesion patterns and mechanism of ischemia in internal carotid disease. *Arch Neurol* 2002;59:1577-82
116. Altieri M, Metz RJ, Müller C, Maeder P, Meuli R, Bogousslavsky J. Multiple brain infarcts: clinical and neuroimaging patterns using diffusion-weighted magnetic resonance. *Eur Neurol* 1999;42:76-82
117. Roh JK, Kang DW, Lee SH, Yoon BW, Chang KH. Significance of acute multiple brain infarction on diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2000;31:688-94.

ÖZGEÇMİŞ

Ad:	Hakan
Soyad:	Doğru
Doğum Yeri:	Bolu
Doğum Tarihi:	10.01.1978
Görev Yeri:	OMÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi	drhakandogru@gmail.com

Tarih	Akademik Eđitim
1996-2003	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
2005-2009	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi A.D.
2010-2015	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D.
Varsa, İyi Klinik Uygulamalar Kapsamında Aldığı Eđitimler.	
07.10.2013	Roche/Genentech
Akademik Ünvanları	
-	
İş Tecrübesi	
2004-2005	Ordu Nuri Beşer Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi
2005	Ordu Boztepe Devlet Hastanesi
2010	Tokat/Turhal Devlet Hastanesi
Varsa, Araştırmacı Olarak Katıldığı Klinik Araştırmalar	
	GATE/GTR001 SCARLET ROAD OPERA MOMENTUM CFTY720D2306E1 MK8931-017