

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

124476

GENÇ ARTERYEL İSKEMİK İNME

HASTALARINDA

ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

124476

Dr. Safiye GENÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Okay SARIBAŞ

T.C. YATKINLIK HİZMETLERİ
DOKÜMANLAMA VE ARAMA BİRLİĞİ

ANKARA

2003

TEŞEKKÜR

Sayın Prof. Dr. Okay SARIBAŞ'a bu tezin oluŐumundaki yapıcı eleŐtirileri ve değerli kılavuzluğu nedeniyle iŐten teŐekkürlerimi sunarım.
Sayın DoĐ. Dr. Hakan AY'a, Prof. Dr. Abdurrahman CİĞER'e, DoĐ. Dr. Mehmet DEMİRCİ'ye, Prof. Dr. Turgay DALKARA'ya, Prof. Dr. Bülent ELİBOL'a, DoĐ. Dr. Sevim ERDEM'e, Prof. Dr. Tülay KANSU'ya, Prof. Dr. Rana KARABUDAK'a, DoĐ. Dr. Gülay NURLU'ya, Prof. Dr. Serap SAYGI'ya, Prof. Dr. Kaynak SELEKLER'e, Prof. Dr. Ersin TAN'a ve Prof. Dr. Kubilay VARLI'ya bu tezin oluŐumuna kadar olan asistanlık süreci boyunca yetişmemdeki değerli katkılarından dolayı en iŐten teŐekkürlerimi sunmayı bir borĐ bilirim.

ÖZET

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Nöroloji servisinde izlenen, 16-45 yaş arasındaki, 48 (27 erkek, 21 kadın) genç arteriyel iskemik inme hastasında etyoloji ve risk faktörleri değerlendirilmiştir. Damarsal risk faktörleri yanında migren öyküsü, gebelik, doğum kontrol hapı kullanımı sorgulandı. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, glukoz, lipid profili, sedimentasyon hızı yanında seçilmiş olgularda homosistein, lipoprotein a, ACL IgG-M, ANA, antiDNA, ENA, antitrombin 3, fibrinojen, protein C ve S, aktif protein C rezistansı da değerlendirilmiştir. Hastaların tamamında nörolojik görüntüleme için BBT ve/veya beyin MRG kullanıldı. Karotid ve vertebral arter sistemi dopler USG'si, MRA, konvansiyonel beyin anjiyografisi, transtorasik ve/veya transösefajial EKO çalışmaları seçilmiş olgularda yapıldı. Genç inme hastalarında risk faktörleri ileri yaş grubuna benzer bulundu. Etiyolojik olarak 5 hastada ateroskleroz, 12 hastada kardiyak neden, 2 hastada küçük damar hastalığı, 17 hastada diğer nedenlere bağlı inme tanısı konuldu. 12 hastada ise inme nedeni belirlenemedi. Erkek hastalarda 35 yaş üzerinde ateroskleroz, kardiyak nedenler ve küçük damar hastalığı inme nedenlerinin çoğunluğunu oluşturuyordu ve bu hastalar inme etyolojisi açısından ileri yaş grubuna benzerlik göstermekteydi. Kadın hastalarda ise inme nedenleri daha çeşitliydi ve sık görülmeyen inme nedenleri daha fazla rol oynuyordu. Yaş ve cinsiyet inme nedeninin belirlenmesi ve geniş etyolojik faktörlerin sınırlandırılmasında önemli belirleyiciler olarak bulundu.

Anahtar kelimeler: genç erişkin, arteriyel iskemik inme, etyoloji, risk faktörleri.

ABSTRACT

In this study, 48 (27 male, 21 female) young adults aged 16 to 45 years with arterial ischemic stroke were evaluated to describe the likely causes of ischemic stroke and the risk factors. Atherosclerotic vasculopathy was diagnosed as the cause of cerebral infarction in 5 (%10.4) patients. Cardioembolic etiology was presumed in 12 (%25) patients. Two (%4.2) patients met the criteria for lacunar infarcts. Other determined etiology was diagnosed in 17 (%35.4) patients. The etiology of cerebral infarction was indeterminated in 12 (%25) patients. The risk factors were similar to that of elderly patients. In this study male patients up to aged 35 years causes of ischemic infarction were found similar to elderly patients. However in female patients the causes of stroke were more diverse than male patients. Age and sex were found important markers for to limited the causes of stroke.

Keywords: young adults, arterial ischemic stroke, etiology, risk factors.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar.....	vii
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.2. İskemik İnmelerin Sınıflandırılması.....	2
2.3. Etyoloji.....	3
2.4. Patogenez.....	8
2.5. Tedavi.....	8
BİREYLER VE YÖNTEM.....	11
3.1. Hasta seçimi.....	11
3.2. Çalışma düzeni.....	11
3.3. Veri Analizi.....	13
BULGULAR.....	15
TARTIŞMA	26
SONUÇ.....	40
KAYNAKLAR	41

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Literatürde inme alt tipleri oranı.....	3
Tablo 2.2. Beyin iskemik inmesine neden olabilen hastalıklar.....	4
Tablo 2.3. Vaskülitlerin sınıflandırılması.....	9
Tablo 2.4. Ateroskleroza yol açan risk faktörleri.....	10
Tablo 3.1. Serebral emboli nedeni olabilecek kardiyak patolojiler.....	14
Tablo 4.1. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları.....	15
Tablo 4.2. Hastaların demografik özellikleri.....	16
Tablo 4.3. İlk inme-GİA dağılımı.....	16
Tablo 4.4. Tutulan beyin bölgesi.....	17
Tablo 4.5. Hastalarda yapılan radyolojik işlemler.....	18
Tablo 4.6. Risk faktörleri dağılımı.....	19
Tablo 4.7. Tanı gruplarında ve cinsiyetler arasında risk faktörlerinin karşılaştırılması.....	20
Tablo 4.8. Risk faktörlerinin yaş gruplarında karşılaştırılması.....	20
Tablo 4.9. Hastaların inme etyolojilerine göre dağılımları.....	21
Tablo 4.10. Kardiyak nedenler.....	22
Tablo 4.11. Diğer inme nedenleri.....	24

1. GİRİŞ

İnme insidansı orta-ileri yaş dönemlerinde maksimal düzeylere ulaşır. Ancak beklenen yaşlardan daha erken olarak da inme görülebilir. Beklenen yaşlardan daha önce görülen inmeler genç inme hastaları olarak kabul edilir. Genç inme hastaları için üst yaş sınırı kesin olmamakla birlikte çoğu araştırmacılar 45 yaş altında görülen inmeleri bu gruba yerleştirir. Bu yaş grubunda inmeye neden olan hastalıklar ileri yaş grubundan farklı ve daha çeşitlidir. Bu nedenle genç inme hastalarında inme nedeninin bulunması için daha geniş araştırmalar yapılması gereklidir. İleri yaş grubunda sık görülen nedenler genç hastalarda daha az görülürler. Buna karşılık vaskülit, servikosefalik arter diseksiyonu, hiperkoagulabilite gibi ileri yaşlarda daha az sıklıkta görülen hastalıklar genç iskemik inme hastalarında daha sıklıkla inme nedeni olarak karşımıza çıkarlar.

İnme alt tipinin belirlenmesi ise tekrarlama olasılığı ve prognozu tahmin etmede önemli yarar sağlarlar (1). Büyük hemisferik enfarktlar en kötü prognoza sahiptir ve bu hastalarda mortalite de yüksektir. Bu enfarktlar genellikle internal karotid arter (İKA) veya proksimal orta serebral arterin tıkanması sonucu gelişirler (2). Kardioembolik inmelerde de 30 günlük mortalite oranları diğer etyolojilere göre daha fazladır. Tekrarlama olasılığı ise kardioembolik inmelerde diğer etyolojilere göre daha fazladır.

Genç inme hastalarında inmeye neden olan hastalıklar gibi risk faktörleri de ileri yaş grubundan farklıdır. Ancak genç inme hastalarında risk faktörleri daha az sıklıkta çalışılmıştır. İleri yaş grubunda sık görülen hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, kalp hastalığı gibi hastalıklar genç hastalarda daha az görülmekte ve daha kısa hastalık süreleri söz konusu olmaktadır. Aksine migren, doğum kontrol hapı kullanımı, gebelik, herediter ya da akkiz koagulasyon bozuklukları gibi hastalıklar ile daha sıklıkla karşılaşmaktadır. Genç inme hastalarında risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir.

Genç inme hastalarının iyileşme potansiyelleri genel sağlık durumlarının daha iyi olması, beyin atrofilerinin daha az olması ve beyin plastisitelerinin daha fazla olması nedeniyle ileri yaş grubuna göre daha fazladır. Bu nedenle yaşam beklentisinin daha uzun olması hastalığın tekrarlama olasılığını artırırken inmenin yol açtığı tıbbi ve sosyal sorunlar da yaşam kalitelerini azaltır. Genç inme insidansı daha fazla tanındığı ve risk faktörleri çoğaldığı için artmaktadır. Bu hastalarda inmeye neden olan hastalıkların çoğu tedavi edilebilir olduğu için inmeye yol açan nedenin belirlenmesi önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji: Batı ülkelerinde ortalama inme yaşı 75'dir (3,4). İnme genç yaş grubunda göreceli olarak daha az sıklıkta görülmesine ve yaşla birlikte insidansı artmasına rağmen genç hastalarda da ihmal edilebilir bir oranda değildir. Batı ülkelerinde tüm inmelerin %5'inden azı 15-45 yaş grubunda görülürken gelişmekte olan ülkelerde bu oran %19-30'lara dek çıkmaktadır (5,6,7). Genç inme hastalarında yıllık insidans farklı serilere göre oldukça değişkenlik gösterir. Genç inme insidansı Güney Amerika (8), Avrupa (5,9,10), Afrika (6) ve Asya'da (11,12) çalışılmıştır. Dünya genelindeki çalışmalarda bu yaş grubunda yıllık inme insidansı 100.000'de 9 ile 39.8 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Batı ülkelerinde yıllık insidans oranı iskemik inme için 100.000'de 3.4-11.3 arasında değişir (5,9). En düşük insidans iskemik inme için Floransa'da 100.000'de 3.4 (5), Oxfordshire'da (9) en yüksek insidans ise Hiroşima (11) ve Benghazi'de (Libya) (6) bulunmuştur. Libya'da 100.000'de 39.8 gibi yüksek düzeyde bulunması muhtemelen risk faktörlerinin kötü kontrol edilmesi ile ilişkili olabilir. Avrupa ülkelerinde daha yakın tarihli yapılan çalışmalarda ise iskemik inme için yıllık insidans İtalya'da 100.000'de 5.83, İsveç'te 11.3 olarak bulunmuştur (13,14). Bu çalışmalara göre genç iskemik inme tüm inmelerin ise %2'sini oluşturur (13). Bu çalışmaların sonucu genç inme nadir görülen bir olay değildir. Bu yaş grubunda inme nedeni ise çoğunlukla iskemiktir (13,14,15).

İnme insidansı ilerleyen yaşla birlikte artmasına rağmen 35 yaş üstünde belirgin bir artış gösterir. Bu da pek çok çalışmada gösterilen klasik bir bulgudur (13,14,16). İkinci bir peak ise 44 yaş üstünde görülür ve en yüksek insidansa 46-50 yaşları arasında ulaşılır.

2.2. İskemik inmelerde sınıflandırma:

Kanlanma basıncı kritik düzeylerin altına indiğinde iskemi gelişir. Yeterince uzun süre devam eden iskemi sonuçta beyin dokusunun enfarktına yol açar. İskemik enfarkt patolojik olarak soluk veya hemorajik enfarkt olmak üzere iki tipte görülür. Trombüsün söz konusu olduğu olgularda damar tıkanıklığı genellikle devam eder ve enfarkt bölgesinin yeniden kanlanması mümkün olmadığından soluk (anemik) enfarktla sonuçlanır. Patolojik olarak enfarkt sahasında lökositler ve makrofajlar bulunmasına rağmen eritrosit görülmez.

Hemorajik enfarkta ise nekrotik doku içinde eritrositler de görülür. Hemorajik enfarkt damar tıkanıklığının açılması ile damar yatağının yeniden

kanla dolmasına bağlanır. Damar tıkanıklığının açılması ya embolinin parçalanıp damar yatağı içinde daha distale ilerlemesiyle ya da büyük damar tıkanıklığında damarın yeniden kanalize olması ile gerçekleşir. Tam arteryel basınçla kanın hipoksik kapillerlere dolması damar duvarından kanın sızmasına yol açar. Hemorajik enfarkt arter tıkanmasını takiben birkaç saat içinde olabileceği gibi iki hafta hatta daha uzun süre sonrasında da gelişebilir.

Arteryel iskemik inme büyük damar aterosklerozunda (AS) trombozis sonucu oluşan darlığa bağlı kan akımı yetmezliği ya da arterden artere emboli nedeniyle veya damarın tam tıkanması sonucu oluşabilir. Kalp hastalığına (KE) bağlı emboli inmeye yol açmış olabilir. Küçük damar hastalığı (KDH) ise perforan arterlerin genellikle uzun süreli hipertansiyon sonucu dejenerasyonuna bağlı olarak oluşur ve beyin sapı veya subkortikal küçük enfarkta yol açabilir. Bir grup hastada neden bulunamazken bir grup hastada diğer hastalıkların neden olduğu iskemik inme söz konusudur. Literatürde arteryel iskemik inme alt tipleri oranı tablo 2.1.'de verilmiştir. AS %7-69, KE %5- 35 arasında değişmektedir. Diseksiyon %1-22, vaskülit ise %1-6 arasında değişmektedir.

Tablo 2.1. Literatürde inme alt tipleri oranı:

Seri	N	Arteryel iskemik inme alt tipleri (%)					
		AS	KE	KDH	Diğer	B	Miks
Adams (1986) ¹⁷	144	26.4	22.9		40.9		
Alvarez ve ark. (1989) ¹⁸	386	15.0	13.5	7.7	17.6	-	
Lanzino ve ark. (1991) ¹⁹	155	31.0	5.1	4.4	19.5	40.0	
Lisovoski ve ark. (1991) ²⁰	148	21.6	12.8		29.7	20.0	
Carolei ve ark. (1993) ²¹	333	33	19	-	8	35.0	5
Kappelle ve ark. (1994) ²²	296	22	21	9	31	16.0	

2.3. Etyolojik Faktörler:

Genç inme hastalarında iskemiye neden olan hastalıklar oldukça fazladır. Ülkeler ve merkezler arasında geniş değişkenlik göstermesine rağmen çoğu çalışmalar geniş etyolojik faktör listesini doğrulamıştır (16,21-24). (tablo 2.2) Gelişmekte olan ülkelerde nedenlerin çoğunu gebelik, doğum ve enfeksiyonlar oluşturur. Gelişmiş ülkelerde ise ateroskleroz ve kardiyak nedenler ön plandadır.

Ancak çoğu hastada inme nedenine ulaşılsa da bir grup hastada geniş araştırmalara rağmen neden bulunamaz. Farklı çalışmalarda değişkenlik göstermek üzere geniş araştırmalar sonucu nedenin bulunamadığı hasta grubu %15 ile 40 arasında değişen bir oranda bulunmaktadır (16,21,23,24).

Tablo 2.2. Beyin iskemik inmesine neden olabilen hastalıklar:

Kardiojenik nedenler

<u>Sol ventrikül trombüsü</u>	<u>Kalpçi tümörler</u>	<u>Paradoksal emboli</u>
AMI	Atrial miksoma	PFO
Sol ventrikül anevrizması	Rabdomyoma	Atrial septal defekt
Kardiyomyopatiler	Papiller fibroelastoma	Atrial septal anevrizma
<u>Kardiak kapak hastalıkları</u>	<u>Kardiak aritmiler</u>	
Konjenital	Atrial fibrilasyon	
Romatizmal	Sick sinus send.	
MVP	<u>Kardiak işlemler</u>	
Prostetik kapak	Kardiak kateterizasyon	
Kalsifik kapak	Koroner by-pass	
(mitral annulus kalsifikasyonu,	Perkutan transluminal valvuloplasti	
kalsifik aort stenozu)	Perkutan transluminal koroner arteroplasti	
Marantik endokardit	Aort içi balon pompası	
Libman-sack's endokarditi	Ventriküler asist aleti	
	Kardiak transplantasyon	

Hematolojik nedenler

Birincil hiperkoagulabilite nedenleri

Antitrombin 3 eksikliği	Heparin kofaktör 2 eksikliği
Protein C eksikliği	Fibrinogen bozuklukları
Protein S eksikliği	Fibrinolitik sistem bozuklukları
Faktör 5,7,8,9,12,13 eksiklikleri	Antifosfolipid antikorları

İkincil hiperkoagulabilite nedenleri

Malignansi	Paroksizmal Nokturnal Hemoglobüri
Gebelik	DM
Doğum kontrol hapı	Heparine bağlı trombositopeni
Over hipersensitivite send.	Homosistinüri
Nefrotik send.	Sickle cell anemisi
Polisitemia vera	

Trombotik trombositopenik purpura

Esansiyel trombositopeni

Aterosklerotik olmayan vaskuler hastalıklar

Arteryel hipoplazi-agenezi

Servikosefalik arter diseksiyonu

Moyamoya hastalığı

Fibromuskuler displazi

Serebral vaskülit

Olası nedenler arasında ateroskleroz özellikle 35 yaş üstündeki erkek hastalarda sıklıkla ve 35 yaş üzerindeki erkek hastalar iskemik inme etyolojisi açısından ileri yaş grubundaki hastalara benzerlik gösterirler. Bu hastaların çoğu ateroskleroz açısından risk faktörlerine sahiptir. Aterosklerozda iskemi intrakranyal veya ekstrakranyal arterlerden (arterden artere emboli) kaynaklanan tromboembolizme bağlıdır. İnme öncesinde çoğunda geçici iskemik atak veya kardiyak iskemi öyküsü mevcuttur (25). Kardiyak nedenler ise genç serebrovasküler hastalığa yol açan nedenler arasında %25'lik bir oran tutar (25). Aterosklerotik olmayan damarsal hastalıklar ise çok çeşitlidir. Servikosefalik arter diseksiyonu bu nedenler arasında en sık görülenidir (25). Migren, doğum kontrol hapı kullanımı, gebelik ve gebelik sonrası dönem bu yaş grubuna özgü iskemik inmeye neden olabilen durumlardır. Mitral valv prolapsusu (MVP), patent foramen ovale (PFO), interatrial septal anevrizma (ASA), atrial septal defekt (ASD) bu yaş grubunda inmeye yatkınlık yaratan ve iskemik inme hastalarında genel popülasyona göre daha sık görülen anomalilerdir. Ancak inme nedeni olarak birbir ilişkileri kesinlik kazanmamıştır.

Ateroskleroza bağlı olguların bu yaş grubunda yaşlı hastalara göre daha az görüldüğü düşünülür. Ateroskleroza yol açan damarsal risk faktörleri genç hastalarda hem daha az görülür hem de hastalık süresi yaşlı hastalara göre daha kısa olmaktadır. Aterosklerotik plağın yerleşimi ırklar arasında değişiklik gösterir. Asya ve Afrika ırklarında genellikle intrakranyal lokalizasyonda olurken, Avrupalılarda ise ekstrakranyal lokalizasyondadır (25). Common karotid arter distali ve internal karotid arter orjini en sık görülen tutulum bölgeleridir. Bu bölgede servikal üfürüme neden olabilir. Semptomu olmayan üfürüm veya darlığı

olan hastalar inme gelişimi açısından risk altındadırlar. Bu hastaların yaklaşık %10'unda inme öncesinde geçici iskemik atak öyküsü vardır. Geçici iskemik atak geçiren hastaların üçte birinde ise izleyen 5 yıl içinde inme gelişir. Bu risk ilk yıl özellikle geçici iskemik ataktan sonraki günler ve aylar içinde en yüksektir.

Genç inme hastalarında en sık görülen kardiyak nedenler romatizmal kalp hastalığı sonucudur. Koroner arter hastalığı (KAH) ve myokard enfarktüsünün yaşlı hastalara göre büyük damar aterosklerozuna benzer nedenlerle genç hastalarda daha az sıklıkta iskemik inmeye neden olduğu söylenebilir. Yine genç hastalarda tartışmalı olsa da paradoksal emboliye neden olan PFO, ASA, ASD ve MVP gibi ileri yaşlarda emboli nedeni olmayan anomaliler emboli kaynağı olarak düşünülmektedir. İnme nedeninin açıklanamadığı olgularda bu anomalilerin prevalansının yüksek olması nedensel ilişkiyi akla getirmektedir (26,27). ASA'da tromboembolinin oluşum mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte serebral anjiyografilerde embolinin görülmesi, trombüs oluşumu için çekirdek görevi gördüğünü düşündürmektedir (26,28). Emboli nedeni kalp faktörleri tablo 2.1'de verilmiştir.

Küçük damar hastalığı risk faktörleri olarak yaşlı hastalardan farklı özellik göstermez. Genç inme olarak kabul edilen yaş sınırları içinde alt gruplar oluşturulduğunda büyük damar aterosklerozu gibi küçük damar hastalığı da çoğunlukla üst yaş sınırına yakın grupta yer alır. Çoğu araştırmalarda bu yaş grubunda en az sıklıkta görülen inme nedenlerinden biridir (14,29-31).

Diğer iskemik inme nedeni olan hastalıklar grubunda ise çok sayıda hastalık yer alır. Bunlar genel olarak aterosklerotik olmayan damar hastalıkları, hematolojik nedenler, hiperkoagülabilitateye yol açan hastalıklar olarak sınıflandırılabilir (tablo 2.2). Aterosklerotik olmayan damarsal hastalıklardan diğeri vaskülitlerdir. Vaskülitler sistemik belirtilerle birlikte olabileceği gibi izole santral sinir sistemi tutulumuna da yol açabilirler (tablo 2.3). Sistemik belirtileri arasında deri, eklem, böbrek, hematolojik sistem, eklem, kalp ve solunum sistemi tutulumuyla ilgili olanlar en sıklıkla görülür. Tanı tutulan organdan alınan biyopsi ile konur. Kolay ulaşılabilir olmayan organ tutulumlarında ilgili organ damarlarını göstermek üzerine anjiyografi de tanı konulmasında yardımcı bir işlemdir. Tedavileri diğer inme nedeni olan hastalıklardan farklılık gösterir. Steroid, siklofosfamid, siklosporin, endometazin gibi immün supresif ajanların kullanılması gereklidir. Hematolojik hastalıklar arasında en sık pretrombotik

duruma yol açan hastalıklar görülür. Bunlar doğal antikoagulan proteinlerin eksiklikleri ile giden hastalıklardır. Kalıtsal eksiklikleri gibi akkiz eksiklikleri de söz konusu olabilir (32). Kalıtsal eksiklikleri tümünde de otozomal dominant kalıtım gösterir. Heterozigot bireylerde protein konsantrasyonu normalin %50'i kadardır. Bu da trombozis riskinin artmasına yol açar. Homozigotluk hali ise çok nadir görülür. Homozigot bireylerde periyodik olarak eksik proteinin yerine konması için plazma infüzyonu gereklidir. Heterozigot bireylerde ise ilk tromboembolik epizod sonrasında antikoagulasyon gereklidir. Semptomatik olmayan bireylerde ise tıbbi işlem/cerrahi öncesi profilaktik antikoagulasyon yeterlidir.

Genç inme hastalarında tanı için etyolojik spektrum daha geniş olduğundan daha geniş araştırmalar yapılmalıdır. Kardiyak açıdan hikaye, fizik muayene, EKG normal ise EKO ve holter monitorizasyonunun yararı sınırlıdır. Kriptojenik olgularda yapılmalıdır. Stress EKG'si koroner arter hastalığını yakalamada yararlıdır ki inme hastalarında mortaliteyi artıran önemli bir nedendir. Transösefagal EKO, transtorasik EKO ile görüntülenemeyen ve trombüs oluşumu için çekirdek rolü görebilen sol atrial apendiksin değerlendirilebilmesini sağlar. Ayrıca ventriküler mural trombüs ve paradoksal emboli kaynağı olabilen PFO, ASA gibi anomalilerin değerlendirilmesini sağlar. Transösefagal EKO ile ascendig aort ve aort arkının aterosklerotik lezyonları da değerlendirilebilir ki son zamanlarda tanınan serebral emboli kaynaklarıdır. Transösefagal EKO pahalı, minimal de olsa hasta için riskli ve zahmetli bir işlem olduğundan kriptojenik olgularda tercih edilmelidir. Holter monitorizasyonu kardiyak aritmileri tanımada önemlidir. MRA invazif olmayan damarsal patolojiyi değerlendirmede yeni kabul edilebilecek bir yöntemdir. Karotid bifurkasyonu ve proksimal İKA'ı değerlendirilmede karotid doppler USG hala daha üstün olmakla birlikte MRA hem ekstrakranyal hem intrakranyal dolaşımın değerlendirilmesi için önemlidir. Damarsal patolojiyi değerlendirmede en önemli radyolojik yöntem ise konvansiyonel anjiyografidir. Serebral anjiyografi spesifik ve sensitif bir yöntemdir. Kollateral dolaşımı da gösterir. Aortik ark dahil tüm servikosefalik dolaşım sistemi değerlendirilebilir.

2.4. Patogenez:

Bölgesel beyin iskemisi global beyin iskemisinden farklıdır. Global beyin iskemisinde kollateral dolaşım olmadığı için nöronlar 4-8 dakika içinde geriye

dönüşsüz olarak hasara uğrarlar. Bölgesel beyin iskemisinde ise kollateral dolaşım sayesinde bir miktar kan dolaşımı mutlaka bulunur. Arteryel tıkanmanın yeri de kollateral dolaşım ve anastomoz bağlantıları nedeniyle önemlidir. Willis sisteminin proksimalindeki tıkanmalarda ön ve arka komunikan arterler aracılığıyla enfarkt oluşumu önlenebilir. İnternal karotid arterin (İKA) boyundaki tıkanmalarında eksternal karotid arterden geriye oftalmik arter veya eksternal-internal kollateraller sayesinde akım sağlanabilir. Vertebral arterin tıkanıklığında anastomoz derin servikal, tiroservikal, veya oksipital arter yoluyla ya da geriye doğru diğer vertebral arterden sağlanır. Komşu arter dalları arasında yer alan kapiller anastomozlar iskemik alanı daraltabilirler ama enfarktı önleyemezler.

Beyin enfarktı iki temele dayanır: birinci olarak beyin dokusuna oksijen ve glukozun sağlanamaması, ikinci olarak ise enerji üretiminin bozulmasıyla hücre metabolizmasında meydana gelen değişikliklerin sonuçlarıdır.

Beyin kan akımının (BKA) kritik düzeylerin altına inmesi beyin iskemisine yol açar. İskemi hücrel enerji metabolizmasının azalması ile toksik olan glutamatın birikmesine ve iyonik zar kanallarının geçirgenliğinin artmasına yol açar. Sonuçta hücre zarının her iki yanındaki iyon gradyenti değişir ve nöronlar normal fonksiyonlarını sürdüremezler. Bunun yanısıra laktat birikimi, asidoz, iskemik endotele lökositlerin adezyonu ve serbest radikallerin birikimi gibi diğer zararlı reaksiyonlar da gelişir. BKAndaki azalma devam ederse geriye dönüşsüz beyin hasarı oluşur.

2.5. Tedavi:

İnmeye özel tıbbi tedavi antitrombotik ve antikoagulan ajanları kapsar. Aspirin ve tiklopidin en sık kullanılan antitrombotik ajanlar iken heparin ve warfarin ise antikoagulan ajanlardır. İnme nedeninin belirlenmesi tedavi seçeneklerini etkileyecektir. Büyük arter daralması olan hastalarda karotid endarterektomi tekrarı önlemede yararlılığı gösterilmiş tedavilerdendir (33). Aynı şekilde aspirin ve tiklopidin ise büyük damar hastalığının daha hafif derecelerinde ve küçük damar hastalığında yararlılığı gösterilmiş tedavilerdir (34-36).

Karotid sistemdeki hafif derecede (<60) daralmaya yol açan lezyonlarda aspirin öncelikli seçenektir. Aspirini tolere edemeyen ya da aspirin alırken inme veya geçici iskemik atak geçiren hastalarda tiklopidin diğer seçeneği oluşturur. Daha ağır darlıklarda ise antikoagulan tedavi endikasyonu vardır. Karotid

Tablo 2.3. Vaskülitlerin sınıflandırılması:

Nekrotizan vaskülitler	Dev hüç. arteritler	Hipersen. vaskülitleri
Sistemik tutulumun olduğu	Takayasu arteriti	Eksojen antijen nedeniyle
Poliarteritis nodosa (PAN)	Temporal arterit	Henöçh-Schlein Purpurası
Wegener granülomatozisi		Sick serum sendromu
Churg-Straus (allerjik/granülomatöz anjit)		İlaça bağlı vaskülitler
Lenfomatoid granülomatozis		Esan. miksed kryog.emi
Nekrotizan sistemik vaskülit overlap sendromu		Endojen antijen nedeniyle
İsole santral sinir sistemi vaskülit		Neoplazilerle
		Radyasyonabağlı
		Tromboanjitis obliterans
		Poli/dermatomyozit
		Kawasaki's sendromu
Enfeksiyöz vaskülitler	Kolajen doku hastalıkları	Sistemik hastalıklar
Viral	Sistemik lupus eritematozis (SLE)	Behçet hastalığı
Sifilis	Romatoid artrit (RA)	Ülseratif kolit
Mikobak.tuberkülozis	Skleroderma	Sarkoidoz
Fungal	Sjögren's sendromu	
Riketsiya		
Bakteriyel menenjit		

sistemdeki çapta %60-70, alanda %75-80'den fazla darlık yaratan aterosklerotik lezyonlarda ise karotid endarterektomi endikasyonu doğar (37). Buna rağmen ileri derecede ama belirtiye yol açmamış karotid darlığında tedavi tartışmalıdır. Yaşam beklentisinin uzun olması (5 yıl ve üstü) ve cerrahi riskin kabul edilebilir düzeylerde olması (perioperatif morbidite ve mortalitenin %3'ün altında olması) cerrahi tedavide önerilen kriterlerdir.

Damarsal risk faktörlerinin kontrol altına alınması da tedavinin önemli bir parçasıdır. Hipertansiyon en sık ve tedavi edilebilir risk faktörlerindedir. (tablo2.4.) Araştırmalar antihipertansif tedavi ile iskemik inme riskinin azaldığını göstermektedir (38). Bunun dışında hiperlipidemi, DM diğer ilaç tedavisi mümkün olan risk faktörlerindedir. DM açısından bakıldığında glukozun sıkı kontrolünün inme riskini azalttığı tartışmalıdır. Agresif glukoz tedavisi

mikrovasküler komplikasyonları azaltmasına rağmen inme gibi makrovasküler komplikasyonları azaltmamaktadır (39,40).

Tablo 2.4. Ateroskleroza yol açan risk faktörleri:

Kontrol edilebilir faktörler		Kontrol edilemeyen faktörler
Arteriyel hipertansiyon	Fibrinojen yüksekliği	Yaş
DM	Doğum kontrol hapları	Cinsiyet
Sigara	Şişmanlık	İrk
Alkol		Aile öyküsü
Kalp hastalığı		
Geçici iskemik atak		
Geçirilmiş inme atağı		
Lipoprotein anomalileri		

Hastaların yaşam tarzıyla ilgili faktörlerde inme açısından risk yaratır. Bunlar arasında en önemlileri sigara ve alkol kullanma alışkanlıkları, beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarıdır.

Kardiak emboli durumunda ise antikoagulasyon önerilen tedavidir. Miyokard enfarktüsünden (ME) sonra iskemik inme riski yaklaşık yıl da %1-2'dir. AME'den sonraki ilk ay risk en fazladır ve %31'lere ulaşır (41). Tedavi oral antikoagulanlar, antitrombotik ajanlar ve lipid düşürücü ajanları içerir. Aspirin AME'ü sonrası relatif riski yaklaşık %30 oranında azaltır. Ancak mutlak riski yılda %0.5'in altında azalttığından önerilmez. Lipid düşürücü etkileri yanında endotel fonksiyonlarını, inflamatuvar fonksiyonları, plak stabilitesini ve trombüs oluşumunu modifiye etmeleri nedeniyle statin ajanları AME'ü sonrası inme riskini azaltmaktadırlar (42).

Bu çalışmada genç arteriyel iskemik inme hastalarında en sık görülen etyolojik faktörlerin neler olduğu, cinsiyete göre ve yaş alt gruplarına göre değerlendirildiklerinde inme etyolojisinin değişip değişmediği incelenmek istenmiştir. Aynı zamanda bu yaş grubunda en sık görülen risk faktörlerinin değerlendirilmesi de amaçlanmıştır.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi:

Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji servisinde 1996-2001 yılları arasında yatırılarak incelenmiş 148 hasta arasından rastgele tarama yöntemi ile seçilmiş 48 hasta dahil edilmiştir. İskemik inme veya geçici iskemik atak tanısı ile izlenen genç inme hastaları seçilmiş ve yaş sınırı olarak 15-45 yaş arası belirlenmiştir. İskemik nedene bağlı ilk veya tekrarlayan inme atakları olan hastalar ile birlikte geçici iskemik atak tanısı ile izlenen hastalar da değerlendirilmiştir. Kafa travması, serebral sinüs ve venöz sistem oklüzyonu olan olgular ile intraserebral kanama, subdural kanama, subaraknoid kanama veya subaraknoid kanamanın komplikasyonu olarak gelişen iskemik inme hastaları değerlendirilmemiştir.

3.2. Çalışma düzeni:

Hastaların tıbbi öyküleri ve serebrovasküler hastalık açısından risk faktörleri sorgulandı. Sigara ve alkol kullanma alışkanlıkları, arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, kalp hastalığı, doğum kontrol hapı kullanımı, migren öyküsü ve ailede genç inme hastası varlığı sorgulanan faktörlerdi. Arteriyel hipertansiyon tanısı için inme akut fazı dışında en az 2 ayı ölçümde sistolik kan basıncı 140 ve/veya diastolik kan basıncı 90 mmHg üstünde olması veya daha önceden tanı almış ve halen antihipertansif ilaç kullanma koşulu arandı. Diabetes mellitus tanısı için açlık kan şekerinin 110mgr/dlt ve üstü olması veya herhangi bir ölçümde kan şekerinin 200 mgr/dlt ve üstünde olması koşulu arandı. Hiperlipidemi tanısı açlık kan kolesterolü ve/veya trigliseridi 200mgr/dlt üstünde olan hastalara konuldu. İnme öncesi dönemde en az 1adet/gün sigara kullanan hastalar sigara kullanıyor olarak kabul edildi. Alkol kullanma koşulu olarak da aynı şekilde en az 1 kadeh/gün koşulu arandı. İnme öncesinde doğum kontrol hapı kullanma öyküsü varsa kullanılan süre değerlendirilmeksizin hastalar doğum kontrol hapı kullanıyor olarak kabul edildi. Retrospektif bir çalışma olduğu için östrojen dozu hastaların tümünde kaydedilmemişti.

Laboratuvar çalışmaları olarak tüm hastalarda tam kan sayımı, aminotransferazlar, kreatin, üre, elektrolitler, kreatinfosfokinaz, açlık kan şekeri ve lipid düzeyleri, eritrosit sedimentasyon hızı, protrombin zamanı, aktif parsiyel tromboplastin zamanı, romatoid faktör, VDRL değerlendirildi. Bunun dışında seçilen hastalarda antinükleer antikor, antiDNA antikor, antikardiolipin

antikorları, homosistein, lipoprotein a, protein C, protein S, aktif protein C rezistansı, antitrombin 3 ve fibrinojen değerlendirilmişlerdir. Gerek görülen bazı hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) protein ve glukoz düzeyi, beyaz küre varlığı, IgG indeksi, oligoklonal band (OKB), tüberküloz ve sifilis açısından serolojik çalışma veya PCR ile değerlendirilmiştir.

Beyin görüntülemesi olarak tüm hastalarda beyin tomografisi (BBT) ve/veya magnetik rezonans (beyin MRG) kullanılmıştır. Ekstrakraniyal servikal damarların değerlendirilmesi amacıyla invazif olmayan yöntemlerden karotid ve vertebral arterlerin doppler ultrasonografisi (USG) ve/veya magnetik rezonans anjiyografileri (MRA) ve invazif olarak da konvensiyonel anjiyografileri vertebro-basiller sistem de dahil olmak üzere yine seçilen hastalarda elde edilmiştir. Tüm hastaların göğüs röntgeni ve elektrokardiogramı (EKG) görüldü. Kardiyak açıdan hastalar ayrıca standart transtorakal veya seçilen hastalarda transösefajial ekokardiogram (EKO) ile değerlendirilmişlerdir.

İnme etyolojisi olarak ateroskleroz tanısı aynı yanlı intra veya ekstrakraniyal serebral damarlarında konvensiyonel anjiyografi veya invazif olmayan yöntemle ileri derecede (%50 ve üzeri) darlığı olan hastalarda konulmuştur. Kardiyak neden bağlı serebral emboli tanısı konulması için büyük damar aterosklerozu ekarte edilmiştir. Yüksek ve orta riskte serebral emboli nedeni olan kardiyak hastalıklar bu tanı grubuna dahil edilmiştir. Küçük damar hastalığı tanısı koyulması için 5 lakuner sendromdan (pure motor hemiparezi/pleji, pure sensorimotor inme, pure sensori inme, disartri-clumsy hand sendromu ve ataksik hemiparezi sendromu) birine uygun klinik ve BBT veya beyin MRG'nde 15mm.den küçük iskemik lezyonu olmak koşulu aranmıştır. Diğerleri grubuna ise aterosklerotik olmayan damarsal hastalıklar (vaskülit, servikosefalik damar diseksiyonu), hematolojik olgular, doğum kontrol hapı kullanımına bağlanan olgular, Moya moya, Sneddon hastalığı gibi genç inme hastalığına yol açabilen nadir hastalıklar dahil edilmiştir. Vaskülit ve diseksiyon tanısı konulan tüm hastalarda konvensiyonel anjiyografi görülmüştür. Ateroskleroz tanısı konulan tüm hastalarda da konvensiyonel anjiyografi yapılmıştır.

Genç inme nedeni olan hastalıklar Trial of Org 10172 Acute Stroke Treatment (TOAST)'a göre sınıflandırılmıştır (43). Bu sınıflandırmaya göre hastalar 5 gruba ayrılmıştır: 1) Büyük arter aterosklerozu (AS): Majör beyin arteri veya kortikal dalında %50'nin üstünde darlık veya tam tıkanıklığı olan hastalar bu

gruba alınmıştır. BBT ve/veya beyin MRG'de serebral veya serebellar kortikal veya subkortikal 15 mm.den büyük enfarktın olması, enfarktın büyük arter orjinli olduğunu destekleyen bir bulgu olarak kabul edilebilir. Kardiyak emboli kaynağı ekarte edilmelidir. Hastaların ekstrakraniyal karotid-vertebral arter USG'si ve/veya serebral anjiyografisi normal veya minimal değişiklik gösteriyorsa ateroskleroza bağlı beyin inmesi tanısı konulmamıştır. 2) Kardioembolik (KE): Yüksek veya orta derecede emboli riski yaratan kardiyak nedene bağlı olarak serebral arterin embolik tıkanıklığı söz konusudur (tablo 3.1.). Klinik ve nörolojik görüntüleme büyük arter aterosklerozuna benzerlik gösterir. Sistemik embolinin olması veya birden fazla damar alanında geçirilmiş iskemik atak ve/veya inme olması kardiyak orjinli destekler. 3) Küçük damar hastalığı (KDH): Geleneksel lakuner sendromlardan biri olmalı ve kortikal fonksiyon bozukluğu bulunmamalıdır. Hastaların BBT ve/veya beyin MRG'de beyin sapında veya hemisferik subkortikal olarak 15 mm.den küçük iskemik lezyonu bulunmalıdır. Potansiyel kardioembolik kaynak ve aynı yanlı büyük arterde %50'nin üstünde darlık ekarte edilmelidir. Hastanın hipertansiyonu ve/veya DM'unun olması tanıyı destekler. Hiperlipidemi ve sigara kullanma öyküsünde bu tanı grubunda risk faktörü olarak anlamlıdır. 4) Diğer nedenler (D): Bu gruba aterosklerotik olmayan damarsal hastalıklar (vaskülitler ve servikosefalik arter diseksiyonu), hematolojik nedenler ve diğer genç hastalarda inmeye neden olan nadir görülen hastalıklar dahil edilmiştir. 5) Neden belirlenemeyen hastalar (B): Bu gruba tüm tanı işlemleri tam olduğu halde neden bulunamayan hastalar, tanı işlemleri eksik olan hastalar ve olası birden fazla neden bulunduğu için tanı konulamayan hastalar dahil edilmiştir.

3.3. Veri analizi:

Genç iskemik arteriyel inmesi olan hastaların yaş, yaş alt grupları, cinsiyet, tanı grupları ve risk faktörleri açısından değerlendirildiği bu çalışmada ikili gruplarda (cinsiyet, 35 yaş altı ve üstü hastalar gibi) karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi veya ki-kare testi ile yapıldı. Tanı gruplarındaki karşılaştırmalar ise Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Kruskal-Wallis testi ile yapılan tanı grupları ve cinsiyetler arasındaki karşılaştırmalar aynı zamanda çok değişkenli varyans analizi ile de sınılandı.

Tablo 3.1. Serebral emboli nedeni olabilecek kardiyak patolojiler:

Yüksek risk nedenleri	Orta risk nedenleri
Mekanik prostetik kapak	MVP
Mitral darlık (atrial fibrilasyonla birlikte)	Mitral annulus kalsifikasyonu
Atrial fibrilasyon (sadece AF olmamak üzere)	Mitral darlık (AF -)
Sol atrial/atrial apendiks trombüsü	Sol atrial türbülans
Hasta sinus send.	Atrial septal anevrizma
AME (<4 hafta)	Patent foramen ovale
Sol ventrikül trombüsü	Atrial flutter
Dilate kardiyomiyopati	Tek başına AF
Akinetik sol ventrikül segmenti	Bioprostetik kapak
Atrial miksoma	Bak. olmayan trom.endokardit
Enfektif endokardit	Konjestif KY
	Hipokinetik sol ventrikül seg.
	ME (>4 hafta, <6 ay)

4. BULGULAR

Hastane dosya kayıtlarından değerlendirilen 48 hastanın 27'si (%56.25) erkek, 21'i (%43.75) kadın hastaydı. Erkek ve kadın hasta sayıları arasında fark bulunmadı ($\chi^2=0.75$, $p=0.39$). Hastaların yaş ortalamaları 36.65 ± 8.36 bulundu. Erkek hastaların yaş ortalamaları 37.26 ± 8.52 , kadın hastaların ise 35.86 ± 6.37 bulundu (tablo 4.1.). Yaş ortancası (median) erkek hastalarda 39.7, kadın hastalarda 36.7, tüm hastalar içinse 38.0 bulundu. Her iki cinsin yaş ortalamaları benzer bulundu (tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları:

	E	(%)	K	(%)	Toplam	(%)	p
Yaş grupları							
15-19	2	(7.4)	-	-	2	(4.2)	
20-24	1	(3.7)	-	-	1	(2.1)	
25-29	1	(3.7)	4	(19.0)	5	(10.4)	
30-34	3	(11.1)	3	(14.3)	6	(12.5)	
35-39	6	(22.2)	8	(38.1)	14	(29.2)	
40-45	14	(51.9)	6	(28.6)	20	(41.7)	
Toplam	27	(56.3)	21	(43.8)	48		0.39
Yaş ortalaması	37.3		35.9		36.7		0.19
Yaş ortancası	39.8		36.7		38.0		

Hastaların 34'ü (%70.80) 35 yaş üstünde bulunurken, 14'ü (%29.20) 35 yaş altındaydı ve her iki yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak da önemlidir ($\chi^2=8.33$, $p=0.004$). Erkek hasta sayısı 35 yaş üstünde fazla bulunurken 35 yaş altında aynı sayıda erkek ve kadın hasta bulunuyordu. Ancak her iki yaş grubunda cinsiyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.58$). Hastaların demografik özellikleri tablo 4.2.'de verilmiştir.

İnme nedeniyle 43 (%89.58) hasta, geçici iskemik atak nedeniyle izlenen ise 5 (%10.4) hasta vardı. İlk inme atağı ile 37 (%77.1), tekrarlayan inmesi olan 6 (%12.5), inme öncesinde geçici iskemik atağı olan 6 (%12.5) hasta bulunuyordu (tablo 4.3.). Her ikisi de basiller arter tıkanıklığı nedeniyle izlenen 2 (%4.2) hasta 30 gün içinde kaybedildi. Bu 2 hasta dışında başka kaybedilen hasta yoktu. Tüm hastaların BBT ve/veya beyin MRG'si yapıldı. 33 (%68.75) hastada uygun hemisferde iskemik lezyon bulundu. 8 (%16.66) hastanın ise BBT'si/ beyin

MRG'de kliniği açıklamayan iskemik lezyonu mevcuttu. Hastaların 26'ında ön sistem (%54.2), 12'ünde arka sistem (%25), 5'inde her iki bölge (%10.4), 5'inde (%10.4) ise perforan arterlerle ilişkili lezyon bulundu (tablo 4.4.). Cinsiyetler

Tablo 4.2. Hastaların demografik özellikleri:

<u>Geldikleri bölge</u>						
	İç Anadolu	Diğer	Bilinmeyen	Toplam		
N (%)	26 (54.2)	20 (41.7)	2 (4.2)	48		
<u>Medeni durum</u>						
	Evli	Bekar	Dul			
N	38	9	1			
<u>İş durumu</u>						
	Memur	Ev kadını	Serbest	İşçi	Öğrenci	Bilinmeyen
N	12	11	9	2	2	12

arasında enfarkt bölgesi açısından fark bulunmadı ($p=0.167$). Tanı grupları içinse p değeri 0.011 bulundu (tablo 4.4)

Tablo 4.3. İlk inme-GİA dağılımı:

		AS	KE	KDH	D	B	Toplam
İnme öncesinde GİA	var	3	1	-	-	2	6
	yok	2	8	2	12	7	31
Toplam ilk inme		5	9	2	12	9	37
Tekrarlayan inme		-	2	-	3	1	6
GİA		-	1	-	2	2	5

Hastaların rutin hematolojik değerlendirmeleri normal bulundu. Herediter protein c eksikliği ile izlenen 1 hasta dışında 1 hastanın da protein C ve S değeri düşük bulundu. Bu hasta Faktör 5 Leiden mutasyonu için homozigot bulundu. Bu hastanın başka sistemik tromboembolik atak öyküsü bulunmuyordu. Etyoloji bulunamayan bir kadın hastada protein S düzeyi sınırda düşük bulundu. Sneddon hastalığı tanısı izlenen kadın hastada ANA düşük titrede, benekli paternde pozitif bulundu. ACL antikorları değerlendirilen 21 hastanın birinde antikor düzeyi yüksek bulundu. Aynı hastanın antiDNA'sı da yüksek bulundu. Bu hasta dışında tüm hastalarda ACL antikorları negatif bulundu. Hematolojik tetkiklerin yanısıra 10 hastada açlık homosistein düzeyine bakıldı ve 5 hastada yüksek bulundu.

Serebral anjio 23 (%47.9) hastada yapıldı ve 19'unda (%82.6) anormal bulundu. 5 hastada ateroskleroz, 9 hastada vaskülit, 3 hastada birinde fibromuskuler displazi temelinde olmak üzere internal karotid arterde diseksiyon, 1 hastada internal karotid arterin tam tıkanıklığı, 1 hastada ise

Tablo 4.4. Tutulan beyin bölgesi:

Bölge	E/K p	AS	KE	KDH	D	B	T	p
	0.167							0.011
Serebral hemisferler	12/14	4	9		8	4	26	
Middle serebral arter	9/9	4	9		3	2	18*	
Anterior serebral arter	2/1	1	-		2	-	3**	
İnternal karotid arter	5/4	4	-		3	-	29**	
Serebellar hemisfer-beyin sapı	7/5	1	2		4	5	12	
Serebellar	1/1	-	1		-	1	2	
Beyin sapı	3/2	1	-		2	2	5	
Talamik	-/1	-	-		-	1	1	
Beyin sapı + Talamik	2/1	-	-		2	1	3	
GİA	1/-	-	1		-	-	1	
Perforan damar alanları	4/1	-	-	2	1	2	5	
Multiple beyin bölgesi	4/1	-	1		2	2	5	

* Üç hastada İKA lezyonuna bağlı olarak (bir hastada MCA ile birlikte ACA enfarkttı da olmak üzere) orta serebral arter alanında enfarkt bulunuyordu.

** Bir hasta da İKA lezyonuna bağlı olarak orta serebral arter alanında da enfarkt bulunuyordu.

vertebral arter diseksiyonu veya aterosklerozu arasında ayırım yapılamadı, 4 (%17.4) hastanın anjiografisi ise normal bulundu. Ateroskleroz tanısı konan 5 hastanın 3'de ekstrakranyal, 2'sinde ise intrakranyal lezyon bulundu. MRA 8 (%16.6) hastada yapılırken 3 (%37.5) hastada anormal bulundu. Karotid ve vertebral arterlerin doppler USG'sinin yapıldığı 26 (%54.2) hastanın 5'inde (%19.2) anomali bulundu. 2 (%7.7) hastada %60'ın üzerinde darlık, 1 (%3.8) hastada subklavyen arterin tam tıkanıklığı, 2 (%7.7) hastada ise hemodinamik bozukluğa yol açmayan CCA'de aterom plağı bulundu.

Kardiak olarak tüm hastaların EKG'si görüldü. 9 (%18.75) hastanın EKG'si anormal bulundu. Bu hastaların 5'inde atrial fibrilasyon, 2'inde eski anteroseptal MI, 1'inde inkomplet sağ dal bloğu, 1'inde ise sol ventrikül

hipertrofisi ile ilgili bulgular vardı. EKO kardiografi transtorasik ve/veya transösefagial olarak 38 (%79.2) hastada yapıldı. Hastaların 18'inde (%47.36) anormal bulundu. 3 hastada sol kalp odacıklarında trombüs, 5 hastada sol kalp kapaklarında ileri derecede anormallik, 2 hastada sol ventrikül duvarında segmental hipokinezi, 3 hastada MVP (2'sinde sadece MVP), 1 hastada sol ventrikül hipertrofisi, 5 hastada ise embolik olmayan kardiak anomali bulundu. Transtorasik EKO incelemesine göre 3 hastada ise normal fonksiyon gösteren prostetik mitral kapak bulunuyordu. Hastaların 35'de transtorasik EKO yapıldı ve transtorasik EKO'si normal olan 5 hastada transösefagial EKO da yapıldı. Bu hastaların hepsinin transösefagial EKO da normal bulundu. Direkt transösefagial EKO yapılan 3 hastanın birinde anomali bulunmazken diğer hastaların birinde sol atrial apendiks lobule diğerinde ise MVP+MY 3-4 ve ileri derecede mitral kapak dejenerasyonu bulunuyordu. (tablo 4.5)

Hastaların 15'inde (%31.25) serebral anjiyografi ile, 11'de (%22.91) transtorasik EKO ve EKG ile, 1 (%2.08) hastada transösefagial EKO ile tanı kondu. 7 (%14.58) hastada klinik, nörolojik ve fizik muayene, görüntüleme, hematolojik tetkikler ile tanıya ulaşıldı.

Tablo 4.5. Hastalarda yapılan radyolojik işlemler:

Tetkik	Toplam (%)	Anormal (%)
BBT	17* (35)	14 (82)
Beyin MRG	40 (83)	40 (100)
Konvansiyonel anjiyografi	23 (48)	19 (82)
MRA	8 (17)	3 (38)
Karotid-vertebral arter doppler USG	26 (54)	5 (19)
Transtorasik EKO	35 (73)	16 (46)
Transösefagial EKO	8 (17)	2 (25)

* 9 hastanın hem BBT hem beyin MRG elde edilmişti.

Risk faktörlerine bakıldığında damarsal risk faktörü olarak 10 (%20.8) hastada hipertansiyon, 3 (%6.3) hastada DM, 14 (%29,16) hastada hiperlipidemi, 19 (%39.6) hastada kalp hastalığı bulunuyordu (tablo 4.6). Kalp hastalığı bulunan 19 hastadan 12'de KE inme tanısı konuldu. Beyin inmesi başka hastalıklara bağlanan 7 hastadan 2'sinde koroner arter hastalığı, 3'ünde hafif dereceli mitral yetmezlik, 1'inde hipertansiyona bağlı sol ventrikül hipertrofisi, 1'inde aritmi (sağ dal bloğu) bulunuyordu. Sigara kullanan 15 (%31.3) hasta, alkol kullanan ise yalnızca 1 (%2.1) hasta vardı. Sigara kullanan 15 hastanın 9'u (%60) erkek, 6'sı (%40) kadın hastaydı. Her iki cinsiyet arasında sigara kullanma açısından fark bulunmadı (p=0.652). Sigara dışında en sık rastlanılan risk faktörleri olarak

hipertansiyon, hiperlipidemi, kalp hastalığı bulundu ve değerlendirildi . Tanı Tablo 4.6. Risk faktörleri dağılımı:

	N (%)	E (%)	K (%)	E/K	<35	>35 yaş
Hipertansiyon	11 (22.9)	7 (25.9)	4 (19.0)	7/4	2	9
DM	3 (6.3)	2 (7.4)	1 (4.8)	2/1	-	3
Hiperlipidemi	14 (29.2)	8 (29.6)	6 (28.6)	8/6	5	9
Koroner arter hastalığı	2 (4.2)	2 (7.4)	-	2/-	-	2
Geçirilmiş iskemik atak	6 (12.5)	5 (18.5)	1 (4.8)	5/1	-	6
Sigara	15 (31.3)	9 (18.8)	6 (28.6)	9/6	3	12
Alkol	1 (2.1)	1	-	1/-	-	1
Migren	3 (6.3)	1 (3.7)	2 (9.5)	1/2	1	2
Doğum kontrol hapı	4	-	4 (19.0)	-	3	1

gruplarında ve heriki cinsiyet arasında bu risk faktörleri açısından fark bulunmadı (tablo 4.7). Yaş grupları olarak 35 yaş altındaki ve üstündeki hastalarda sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi ve kalp hastalığı değerlendirildi ve fark bulunmadı (tablo 4.8.). Alkol, DM gibi diğer risk faktörleri az sayıda hasta olduğu için değerlendirilmedi. Migren öyküsü olan 3 (%6.3) hasta bulunuyordu. Bayan hastalar arasında doğum kontrol hapı kullanan hasta sayısı 4 (%19.1) bulundu. 35 yaş üstünde olup doğum kontrol hapı kullanan 1 hasta bulunuyordu. Bu hastanın damarsal risk faktörü yokdu ve düşük doz östrojen içeren preparat kullanıyordu.

Tablo 4.7. Tanı gruplarında ve cinsiyetler arasında risk faktörlerinin karşılaştırılması:

	E/K	T	p	AS	KE	KDH	D	B	p
Hiperlipidemi	11/7	18	0.68	4	1	1	8	4	0.23
Sigara	9/6	15	0.65	2	2	1	4	6	0.69
Kalp hastalığı	11/7	18	0.68	1	12	1	2	2	0.00
Hipertansiyon	6/4	10	0.37	2	4	1	2	1	0.63
Yaş ortalaması				43.4	38.1	43.0	33.7	35.6	0.015
<35 yaş	7/7	14		-	4	-	6	4	
			0.56						0.51
>35 yaş	20/14	34		5	8	2	11	8	

Hastaların 36'sında (%75) iskemik inme nedenine ulaşılırken 12 (%25) hastada inme nedeni belirlenemedi. Genç iskemik inme etyolojisi olarak 5 (%10.4) hastada ateroskleroz, 12 (%25) hastada kardiyolojik neden, 2 (%4.2)

Tablo 4.8. Risk faktörlerinin yaş gruplarında karşılaştırılması:

	18-34	35-45	p
Sigara	3	12	0.81
Hipertansiyon	2	9	0.61
Hiperlipidemi	5	9	0.73
Kalp hastalığı	4	14	0.81

hastada küçük damar hastalığı, 17 (%35.4) hastada diğer nedenler bulundu (tablo 4.9.). İnme nedeni açısından 35 yaş altındaki ve üstündeki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($\chi^2=3.322$, $p=0.51$). Tanı gruplarında erkek ve kadın hastaların dağılımı ise anlamlı farklılık gösteriyordu ($\chi^2=10.74$, $p=0.03$). Tanı gruplarında cinsiyet açısından ikili karşılaştırmalar yapıldığında diğer hastalıklara bağlı inme grubu ateroskleroza bağlı inme grubundan belirgin ($p=0.006$), kardiyolojik ve küçük damar hastalığına bağlı inme gruplarından ise sınırdaki farklı bulundu (p değeri sırasıyla 0.051 ve 0.057). Hastaların yaş ortalamaları da tanı grupları arasında farklı bulundu ($p=0.015$). Yaş için ikili karşılaştırmalar yapıldığında ise ateroskleroz ve küçük damar hastalığı gruplarının diğer hastalıklar ve neden belirlenemeyen hasta gruplarından anlamlı farklılık gösterdiği görülmekteydi (ateroskleroz-diğer hastalıklar için $p=0.007$, neden belirlenemeyen grup için $p=0.009$, küçük damar hastalığı-diğer hastalıklar için $p=0.046$).

Tablo 4.9. Hastaların inme etyolojilerine göre dağılımları:

Etyoloji	E(n=27)	K(n=21)	Hasta sayısı (%)
Ateroskleroz	5	-	5 (%10.4)
Kardiyak emboli	8	4	12 (%25.0)
Laküner enfarkt	2	-	2 (%4.20)
Diğer	5	12	17 (%35.4)
Neden belirlenemeyen	7	5	12 (%25.0)
Tüm işlemler tam	4	1	5
Eksik tanı işlemleri	3	4	7
Birden fazla neden	1	1	2

Etyolojik olarak 5 (%10.4) hastada ateroskleroz bulundu. Ateroskleroz tanısı alan tüm hastalar erkek ve 35 yaş üzerinde olan hastalardı ve yaş ortalamaları 43.4+3.05 bulundu. Ateroskleroz tanı grubunun yaş ortalaması diğer genç iskemik inme tanı gruplarından önemli oranda farklılık gösteriyordu (tablo 4.7.). İnme nedeni büyük damar aterosklerozuna bağlanan hastalar kardioembolik ve küçük damar hastalığından yaş açısından anlamlı fark göstermezken diğer hastalıklar ve neden bulunamayan hastalardan anlamlı farklılık gösteriyorlardı. Bu gruptaki hastaların 4'ünde karotid sistemde birinde ise hem karotid hem vertebrobasiller sistemde yaygın ateroskleroz bulunuyordu. En sık görülen risk faktörleri hiperlipidemi ve sigara idi. Ateroskleroz açısından hastaların 3'ünde yaş ve cinsiyet dışında tek risk faktörü, bir hastada 3 diğer hastada ise 4 risk faktörü mevcuttu.

Serebral emboli nedeni olabilecek kardiak anomali 12 (%25) hastada bulundu. Bu gruptaki hastaların yaş ortalamaları 38.08+7.33 bulundu. Kardiak emboli nedenleri tablo 4.10'da verildi. Bu grupta 8 (%66.6) erkek, 4 (%33.3) kadın hasta bulunuyordu. Serebral emboli nedeni olarak kardiak açıdan yüksek risk grubuna giren 8 hasta bulunurken orta derecede riskli grupta 4 hasta bulunuyordu. Bu hastaların 3'ünde MVP'ü birinde 3. dereceden AY'ü bulunuyordu. MVP olan hastaların birinde aynı zamanda 3-4. dereceden MY de MVP'na eşlik ediyordu. Serebral emboli açısından yüksek risk taşıyan hastaların 3'ünde MVR, 2'sinde MD ve beraberinde bir hastada atrial fibrilasyon bir hastada ise sol apikal organize trombüs, 2 hastada atrial fibrilasyon ile birlikte birinde 2. dereceden MY ve AY-AD diğerinde ise sol atrial organize trombüs, eski anteroseptal MI öyküsü olan 1 hastada apikal anevrizma ve trombüs ile birlikte iskemik dilate kardiyomyopati bulunuyordu. MVR olan hastaların ikisinin EKG'de atrial fibrilasyon da bulunuyordu.

Küçük damar hastalığı 2 (%4.2) hastada bulunurken migren öyküsü olan diğer 2 hastada da perforan damar alanında iskemik lezyon olmasına rağmen etyoloji tam ayırd edilemediği için etyoloji bulunamayan hastalar grubuna koyuldu. Küçük damar hastalığı tanısı konan iki hastada erkekdi ve yaş ortalamaları 43+1.41'idi. Bu hastaların biri uzun süreli hipertansif (sol ventrikül hipertrofisi +) diğeri ise 3 yıldır DM tanısı ile takip ediliyordu. Bunun dışında

hipertansif hastada hiperkolesterolemi (açlık kolesterolu = 210), diabetik hastada ise sigara (50 paket/yıl) eşlik eden diğer risk faktörleriydi.

Tablo 4.10. Kardiak nedenler:

<u>Yüksek riskli grup</u>	<u>N</u>	<u>Embolik olmayan grup</u>	<u>N</u>
Prostetik kapak*	3	Sol ventrikül hipertrofisi	1
Sol kapak hastalığı +AF	3	Biventriküler diastolik	
Sol vent./atr. trombüsü**	3	relaksasyon gecikmesi	1
		Sağ dal bloğu (incomplet)	1
<u>Orta riskli grup</u>		MY (eser)	3
MVP***	3	Sol ventrikül kompians	
AY ³	1	azalması	2
Hipokinetik	2	Sol atrium apendiks	
sol ventrikül segmenti		lobulasyonu	1

*2 hastada AF eşlik ediyordu. ** 1 hastada AF, 1 hastada ise MD eşlik ediyordu.

*** 1 hastada 3-4. dereceden MY eşlik ediyordu

Diğer hastalıklar grubunda 17(%35.4) hasta bulunuyordu (tablo 4.11.). Hastaların yaş ortalamaları 33.65+7.52 bulundu. Kadın hasta sayısı 12 (%70.58), erkek hasta sayısı ise 5 (%29.41) bulundu. Kadın ve erkek hasta oranı istatistiksel olarak da farklı bulundu (p=0.03). Kadın hastalarda vaskülit tanısı konan 6 (%50), İCA diseksiyonu bulunan 3 (%25), inme nedeni östrojen kullanımı ve gebelik olan 2 (%16.6), Sneddon tanısı ile izlenen de 1 (%8.3) hasta bulunuyordu. Erkek hastaların 3'e (%60) vaskülit, bir hastaya herediter protein C eksikliği bir hastaya ise konjenital eritrositoz tanısı konulmuştu. Bu grupta 9 hastaya (%56.25) vaskülit tanısı konuldu. Vaskülit tanısı alan 3 erkek hastaya karşılık 6 kadın hasta bulunuyordu. Vaskülit tanısı alan 2 hastada Takayasu's hastalığı, 4 hastada primer santral sinir sistemi vaskülit, 1 hastada PAN, 1 hastada ise multiple küçük damar vaskülit tanısı konuldu. Servikosefalik arter diseksiyonu tanısı konan 3 (%18.75) hasta bulunuyordu ve hepsi kadın hastalardı. Bu hastalardan birinde fibromuskuler displazi temelinde diseksiyon bulunurken diğer hastalarda spontan diseksiyon düşünüldü. Her 3 hastada da internal karotid.arter diseksiyonu bulunuyordu. Bir hastada ise vertebral arter diseksiyonu ile fokal stenoz ayırımı yapılamadığı için etyoloji bulunamayan genç inme grubuna dahil edildi. Hematolojik olarak herediter protein C eksikliği, konjenital eritrositoz ve östrojen kullanımına

bağlanan 3 (%18.75) hasta bulunuyordu. Bu grupta ayrıca gebelik döneminde inme geçiren ve Sneddon tanısı olan 2 hasta daha bulunuyordu.

İskemik inme açısından neden bulunamayan ise 12 (%25) hasta mevcuttu (tablo.4.9.). Hastaların yaş ortalamaları 35.58±7.88 bulundu. İskemik inme nedeni belirlenemeyen 7 (%25.9) erkek hastaya karşılık 5 (%23.8) kadın hasta bulunuyordu. Bu hastaların 7'sinde tanı işlemleri tam olmadığı için, 5'inde ise tüm tanı işlemlerine rağmen neden bulunamamıştı. Tanı işlemleri eksik olan grupta 2 hasta erken kaybedildiği için tetkikleri tamamlanamadı. Serebral anjiyografisi eksik olan 3 hasta vardı. EKO'su eksik olan 1 hastada serebral anjiyografisinde İKA'ı tam oklüze olduğu için tanıya ulaşamadı. Serebral anjiyografisi eksik olan 2 hastada ateroskleroz açısından risk faktörü mevcuttu. Tetkikleri tam olan 3 hastada serebral anjiyografileri anormal olduğu halde diğer 2 hastada ise anjiyografileri normal olduğu için tanı konulamadı. Bu grupta da 2 hastanın ateroskleroz açısından risk faktörü vardı. Ateroskleroz tanısı birinde diseksiyondan ayırt edilemediği için diğerinde ise darlık derecesi ileri düzeyde olmadığı için ateroskleroz tanısı konulamadı.

Ateroskleroz, kardiyak emboli ve küçük damar hastalığı erkek hastalarda iskemik inme nedenlerinin %55.55'ini oluştururken kadın hastalarda %19.04'ünü oluşturuyordu. Diğer nedenlere bağlı iskemik inme kadınlarda %57.14, erkeklerde Tablo 4.11. Diğer inme nedenleri:

	E	K	T
Vaskülit	3	6	9
Takayasu	1	1	2
PAN	1	-	1
İsole MSS vaskülit	1	3	4
İdiopatik	-	2	2
Diseksiyonu	-	3*	3
Sneddon has.	-	1	1
Hematolojik	2	-	2
Hereditör pro.C eksikliği	1	-	1
Polisitemia vera	1	-	1
Gebelik-DKH	-	2	2

* Bir hastada fibromusküler displazi temelinde gelişmişti

ise %18.51 oranındaydı. Neden belirlenemeyen hastalarda ise erkeklerin %25.92'si, kadınların 23.81'i bulunuyordu. Her iki cinsin tanı gruplarındaki farklılığı istatistiksel olarak da önemliydi ($p= 0.03$). Tanı gruplarının yaş ortalamaları da istatistiksel olarak önemli farklılık gösteriyordu ($p=0.015$). Yaş grupları açısından bakıldığında ise 35 yaş altı ve üstündeki hastalarda fark bulunmadı ($p=0.56$).

Tanı gruplarına göre tutulan beyin bölgelerine bakıldığında ateroskleroz grubunda 5 hastanın 4'ünde serebral hemisferler birinde beyin sapı enfarktı vardı. Kardioembolik grupta 12 hastanın 9'unda serebral hemisferler, ikisinde beyin sapı birinde ise çok sayıda beyin bölgesi enfarktı bulundu. Diğer nedenlere bağlı grupta 7 hastada serebral hemisferler, 5 hastada beyin sapı veya serebellar hemisferler, 4 hastada ise çok sayıda beyin bölgesi tutulmuştu. Neden belirlenemeyen hastalar arasında 4'ünde serebral hemisfer, 5'inde beyin sapı, 2'sinde ise çok sayıda bölgede enfarkt bulunuyordu (tablo 4.4.). Tanı grupları arasında tutulan beyin bölgesi açısından anlamlı fark bulunuyordu ($p=0.011$). AS ve KE tanı grubunda hastaların çoğunluğunda ön sistemde enfarkt vardı. KE tanı grubundaki hastaların hepsinde orta serebral arter tutulumu bulunuyordu.. Arka sistem tutulumu olan grupta ise diğer nedenler ve neden bulunamayan hastalar daha sık bulunuyordu. Cinsiyetler arasında ise enfarkt yerleşimi açısından fark bulunmadı ($p=0.167$)

Kontrollere devam eden 22 (%45.8) hasta vardı. 30 gün içinde 2 (%4.2) hasta kaybedildi. 24 hasta ise takiplere devam etmedi. Takip edilen hastaların ortalama izlenme süresi 9.77 ± 9.88 ay bulundu. Takip edilme ortancası ise 7 ay bulundu. Kontrollere devam eden 22 hastanın 2'sinde (%4.2) düzelme görüldü. Karotid arter diseksiyonu ve aterosklerozu olan bu iki hastanın diseksiyonunda ve karotid arter darlığında tekrarlanan serebral anjiyografilerinde düzelme olduğu görüldü. İnme atağı ve epileptik nöbet görülen 1, inme atağından 1 yıl sonra geçici iskemik atak geçiren 1 ve inme atağından 2 ay sonra sistemik emboli gelişen 1 hasta olmak üzere 3 (%6.3) hastada rekürrens görüldü. Diğer 17 (%35.4) hastanın kontrolünde bir değişiklik olmadığı görüldü. Nörolojik muaynelerinde değişiklik olmamasına rağmen 2 hastada sonradan psikoz gelişti. Bir hastada gebelik sonrası psikoz düşünüldü.

5. TARTIŞMA

Genç hastalarda inme insidansının eskiden sanıldığı kadar nadir olmadığı artık daha sıklıkla kabul edilmektedir. Genç hastalardaki inmelerin çoğunluğu ise iskemikdir (12-15). Genç hastalar arasında da inme insidansı genel popülasyonda olduğu gibi yaşla birlikte artış göstermektedir (12-14). Bu çalışmada da tüm hastalar ele alındığında yaş gruplarında giderek hasta sayısının artması ve 35 yaş üstünde daha fazla hastanın olması insidansın yaşla birlikte arttığını destekleyen bulgulardır. Yaş gruplarına bakıldığında erkek hastalar açısından 30 yaş ve üzerinde giderek artan sayıda hasta olduğu görülmekteydi. Kadın hastalar açısından benzer artış görülmemekteydi. Bu çalışmada olduğu gibi yaşla birlikte erkek hastalarda görülen artışın kadın hastalarda gözlenmediği hatta 30-35 yaş altında kadın hastalarda iskemik inmenin daha fazla bulunduğu çalışmalar vardır (12,15,21,29). Cinsiyet açısından ise çoğu çalışma hem iskemik hem de hemorajik inme açısından erkek hastaların çoğunlukta olduğunu ortaya koymaktadır (12,15,17). Bu çalışmada ise az sayıdaki çalışmada olduğu gibi erkek ve kadın hasta sayıları arasında belirgin bir farklılık bulunmadı (5).

Genç inmeli hastaların çoğunluğu anlamlı olarak 35 (%70.8) yaş üzerinde bulunurken 40 yaş üzerindeki hasta oranı ise %41.7 bulundu. Erkek hastalar 35 yaş üstünde daha fazla sayıda olmasına rağmen istatistiksel olarak fark bulunmadı. Genç inme hastaları yaş alt grupları açısından değerlendirildiğinde üst yaş grubunda daha fazla erkek hasta beklenir ve bu yaş grubundaki erkek hastalarda inme etyolojisi olarak erken ateroskleroz daha sık görülür ve inme etyolojisi açısından ileri yaş grubuna benzer özellik gösterdikleri düşünülür (29). Kadın hastaların ise aterosklerotik olmayan risk faktörlerinin (migren, doğum kontrol hapı kullanımı v.b. gibi) daha sık görülmesi nedeniyle alt yaş gruplarında fazla olması beklenir. Bu görüşü destekleyen çalışmalar vardır (15,21,29). Ancak bu çalışmada yaş alt grupları açısından böyle bir fark bulunmadı. Heriki cinsiyette de iskemik inme sıklığının yaşla birlikte arttığı görüldü.

Cinsiyetler açısından iskemik inme etyolojisi anlamlı farklılık gösteriyordu. Bu farklılık risk faktörlerinin farklı olması, hormonal faktörler, kadınlarda migrenin daha sık görülmesi ile ilişkili olabilir. Ancak risk faktörleri ve migren öyküsü açısından erkek ve kadın hastalar arasında fark bulunamadı. Retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların eğitim düzeyi belirlenemedi. Ancak sosyoekonomik ve eğitim düzeyi de risk faktörlerini etkileyen önemli

etkenlerdir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek bireylerde hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı daha sık beklenirken düşük hastalarda ise romatizmal kapak hastalığı, merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarına ikincil inmeler, gebelik ve sonrası komplikasyonlara bağlı inmeler daha sık beklenebilir. Bu çalışmada ise cinsiyetler arasında tanı farklılığına esas olarak erkek hastalarda AS, kadın hastalarda ise diğer nedenlere bağlı inmelerin daha sık görülmesi yol açıyordu. Diğer nedenler arasında vaskülit en sıklıkla görülen hastalıktı.

Etyolojik olarak genç hastalarda iskemik inmeye yol açan çok sayıda hastalık vardır ve ileri yaş grubundaki nedenlerden de farklılık gösterirler (17,44,45). Agresif bir araştırma ile hastaların %90'ında etyolojinin bulunabileceğini düşünen yazarlar vardır (45). İnme nedeninin bulunması ise altta yatan çoğu hastalığın tedavi edilebilir olması nedeniyle önemlidir. Genç iskemik inme hastalarında en sıklıkla görülen nedenler arasında farklı serilere göre değişen oranlarda kalp hastalıkları %14-35 (22,24,29,44,46,47), erken ateroskleroz %8.5-33 (14,21,24,29,44,46,47), servikosefalik arter diseksiyonu %2.1-18.6 (14,29,44), hematolojik hastalıklar %4.7-16.7 (14,29,44), migren %1-2 (14,44) ve laküner enfarktler %3-12 (14,22, 24,29,31,46,47) sayılabilir . Hastaların %30-35'lik bir kısmında ise tüm tanı araştırmalarına rağmen neden bulunamamaktadır (14,21,22,30,31,46,47). Ancak neden bulunamayan hasta oranı da değişik serilere göre oldukça farklılık göstermektedir ve %4 ile 62 arasında değişen oranlar söz konusu olabilmektedir (31,44). Bu çalışmada ise iskemik inme nedeni hastaların %25'inde kalp hastalığı, %18.5'de ateroskleroz, %27.5'de diğer hastalıklar, yaklaşık %4'ünde küçük damar hastalığı olarak bulunurken %25'inde ise neden belirlenemedi (tablo 4.9.). Bu oranlar ise genel olarak literatürdeki oranlara benzerlik göstermektedir

Erken ateroskleroz beyin damar hastalıkları risk faktörlerinin sonucudur. Bu çalışmada 5 (%10.4) hastada ateroskleroz bulundu. Diğer çalışmalarda ise %30-55 arasında oranlarda inme nedeni olarak gösterilmiştir ve hastaların çoğu 35 yaş üzerindedir (17,44,45). Literatürdeki diğer çalışmalar göz önüne alındığında bu oran aterosklerozun düşük oranlarda bulunduğu çalışmalara benzemektedir. Bu çalışmada da hastaların tümü 35 yaş üzerinde ve erkek hastaydı. Ateroskleroz oranının yüksek olmaması ise diğer çalışmaların damar hastalıklarının daha yüksek oranlarda görüldüğü ülkelerde yapılması ile ilgili olabilir. Ateroskleroz tanı kriterlerinin ve genç inme hastalarının üst yaş sınırının

farklı seçilmesi oranların geniş bir varyasyon göstermesine neden olmaktadır. Bu çalışmada TOAST sınıflandırmasındaki tanı kriterlerine uygun olarak sadece ileri derecede darlığı olan (%50 ve üzeri) olan hastalarda ateroskleroz tanısı konulmuştur (43). Bazı araştırmalarda ise hafif dereceli darlıklar ve/veya invazif ya da invazif olmayan yöntemlerle lezyon bulunamamış ama damarsal risk faktörleri olan hastaların da bu tanı grubuna dahil edilmesi daha yüksek oranda ateroskleroz tanısı konulmasına yol açar. Bu tip hastalarda dahil edildiğinde ateroskleroz oranı %18.8'lere dek ulaşmaktaydı. Çoğu araştırmacıya göre ise ateroskleroz ileri yaşlardaki yüksek insidansına göre genç hastalarda ihmal edilebilir düzeyde düşüktür ki bu seride AS hastaları %8.5 oranında bulunmuştur (29). Aterosklerotik lezyonun yerleşimi açısından ise ırklar arasında farklılık görülür. Beyaz ırkta genellikle ekstrakraniyal olarak yerleşim gösterir. Bu çalışmada da çoğu hastada ekstrakraniyal yerleşimli plak söz konusuydu. Son yıllarda özellikle transösefajial EKO'nun gelişimiyle önem kazanan başka bir kaynak ise yükselen aort ve aort arkına yerleşen aterosklerotik plakla ilişkili embolik beyin inmesidir. Bazı çalışmalarda transösefajial EKO ile saptanan aort yerleşimli plaka ilişkili embolik olgular bildirilmiştir (48). Bu çalışmada aort lezyonu olan hasta saptanmadı. Bu bulgu genç inme hastalarında aort yerleşimli aterosklerotik plakın risk kaynağı olmadığı yönündeki çalışmaları destekleyen bir sonuçtu (49,50). Bu lezyonun saptanmasında tercih edilmesi gereken transösefajial EKO incelemesi az sayıda hastada yapılmıştı. Bu inceleme özellikle damarsal risk faktörleri yüksek olan hastalarda daha fazla oranda yapılsaydı aynı sonuç bulunamayabilirdi.

Genç inme hastalarında erken ateroskleroz açısından damarsal risk faktörleri ileri yaş grubu hastalarına benzerdir. Aterosklerotik plakın oluşumu ve gelişimindeki önemlilik dereceleri farklı olabilmektedir. Risk faktörleri açısından ileri yaş grubuna benzerlik göstermesine rağmen genç hastalarda risk faktörleri daha az çalışılmıştır. Bu çalışmalarda en önemli risk faktörleri olarak hipertansiyon, sigara, kalp hastalıkları gösterilmektedir (51,52). Bu çalışmada da benzer olarak en sık görülen risk faktörleri olarak hiperlipidemi, kalp hastalıkları, sigara ve hipertansiyon bulundu. Bu hastalarda hipertansiyon, DM, sigara, hiperlipidemi v.b. risk faktörleri ileri yaş grubuna göre daha az görülmekte ve hastaların bu risk faktörlerine maruz kalma süreleri daha kısa olmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda bu risk faktörlerinin genç iskemik inmeye neden olmadıkları

rolleri gösterilmektedir (51,52). Erken ateroskleroza özgü bir risk faktörü olarak ise homosisteinden bahsedilebilir. Homosistein yüksekliği diğer iyi bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak iskemik inme açısından risk oluşturmaktadır (53-55). Bazı çalışmalarda özellikle risk faktörü olmayan genç erkek hastalarda yüksek homosistein düzeyi ile iskemik inme ilişkisinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (56). Bu çalışmada ateroskleroz tanısı konulan hastaların 2'sinde homosistein düzeyi yüksek bulunmuştu. Bu çalışmada 10 (%20.8) hastada homosistein düzeyine bakılmış ve 5'inde yüksek bulunmuştu. Ancak açlık homosistein düzeyinin normal olmasının homosistein metabolizmasının normal olduğunu göstermediğini ve metionin yüklemesi sonrasında homosistein düzeyi değerlendirildiğinde, homosisteinin inme açısından bağımsız risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (47). Açlık homosistein düzeyi normal olsa bile metionin yükleme testi sonrası yüksek homosistein düzeyi saptanabilir. Açlık homosistein düzeyi ile iskemik inme ilişkisini inceleyen 3 prospektif çalışmanın 2'sinde bu ilişki gösterilememiştir (57-59). Hiperhomosisteinemi açısından B6 vitamini önemlidir. Metionintetrahidrofolatreduktaz (MTHFR) geni C677T mutasyonu için homozigot olan hastalarda enzimin aktivite görmesi için daha yüksek vitamin düzeyine gerek olduğu ve bu nedenle fonksiyonel yetmezliğinin söz konusu olabileceği gösterilmiştir (60). Genotipe bağlı fonksiyonel yetmezliğin söz konusu olduğu hastalar vitamin düzeyleri normal bile olsa vitamin tedavisinden yarar görebilirler. Bu gen mutasyonu için heterozigot olan bireylerde de erken okluzif arter hastalığı riskinin arttığını gösteren kanıtlar vardır (61). Genç iskemik inme hastalarına özgü bir diğer risk faktörü ise lipoprotein(a) dır. Serum lipoprotein(a) düzeyi esas olarak genetik faktörlerce belirlenir. İskemik inmede rolü tartışmalı olsa da genç inme hastalarında önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır. İskemik inme nedeni belirlenemeyen ve ateroskleroza bağlı inme hastalarında kontrollere göre daha yüksek serum düzeyleri söz konusudur (62). Bazı çalışmalarda küçük damar hastalığı ile de ilişkili bulunmuştur (63). Retrospektif olan bu çalışmada 17(%35.4) hastada lipoprotein(a) düzeyi ölçülmüştü. AS grubunda iki hastanın lipoprotein(a) düzeyi yüksek bulundu. Bu hastalar dışında yüksek serum düzeyi saptanmadı. Hiperlipidemi ise en sık görülen risk faktörlerinden biriydi. Tanı grupları ve cinsiyetler arasında fark bulunmamasına rağmen ateroskleroz hastalarında %80,

diğer nedenler grubunda %47, neden bulunamayan hastalar arasında ise %33 oranında bulunmaktaydı.

Sigara risk faktörleri arasında %31.25 oranı ile en sık rastlanılan faktörlerden biriydi. Sigara kullanma açısından erkek ve kadın hastalar arasında fark bulunmadı ($p=0.065$). Farklı tanı gruplarındaki hastalar arasında da sigara kullanma açısından fark bulunmadı ($p=0.069$). Yapılan çalışmalarda gençlerde sigara kullanma prevalansının arttığı ve sigaranın gençlerde inme riskini 2.5 kez artırdığı gösterilmiştir (52). Bu çalışmada ise istatistiksel olarak fark bulunmamasına rağmen sigara kullanan hastaların %80'i 35 yaş üzerindedir. Cinsiyetler arasında hormonal faktörlere bağlı olarak aterosklerotik plak oluşumu, progresyonu ve stabilitesi farklılık gösterir. Aterosklerotik plağın gelişiminde ve stabilitesindeki sigaranın rolü hormonal durumla da ilişkilidir. Buna bağlı olarak sigaranın heriki cinsiyette klinik etkilerinin farklı olması sonucu beklenebilir. Ancak kadın hastalarda yapılan çalışmalarda da sigara içmeyen kadınlara göre inme riskinin arttığı bulunmuştur (64). Genç iskemik inme hastalarında yapılan bir çalışmada ileri yaştaki hastalar ile aynı paket/yıl sigara kullanmış olsalar bile genç hastalarda iskemik inme riskinin ileri yaş grubundan daha fazla olduğu gösterilmiştir (65). Çoğu çalışmada sigara ve beyin damarsal hastalıkları arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (64,66,67). Sadece genç hastaların alındığı çalışmalar koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi risk faktörlerinin daha az olması nedeniyle sigaranın etkisini görmemiz açısından avantaj sağlarken, bu çalışmalarda da sigara beyin damarsal hastalıkları için risk faktörü olarak bulunmuş ve hipertansiyon, DM gibi faktörlerden daha önemli rol oynadığı gösterilmiştir (65). Sigara iskemik inme kadar intraserebral ve subaraknoid kanama riskinde de artışa yol açar (68). Sigara bırakıldıktan sonra inme riskinin azalması da sigaranın inmedeki rolünü gösteren bir bulgudur (69). Sigara bırakıldıktan sonra inme riskinin azalmasına rağmen hiç kullanmayan gruba göre ateroskleroz progresyon hızının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (69). Bu çalışmada yine pasif içicilerde de progresyon hızının sigara dumanına maruz kalmayan bireylere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (69). Bu çalışmada da AS grubunda geçmişte sigara kullanma öyküsü olan 2 hastanın bulunması bu açıdan dikkat çekiciydi. Aynı zamanda genç inme hastalarında yapılan çalışmalarda ağır karotid arter darlığında sigara özellikle beyaz ırkta bağımsız bir risk faktörü olarak sorumlu bulunmuştur (70). Sigaranın inme riskini

kolaylaştırması damarsal ve/veya hematolojik sistem üzerine olan zararlı etkilerine bağlıdır. Sigara aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesindeki etkileri yoluyla beyin damarsal hastalıklarının ve koroner arter hastalığının riskini arttırmaktadır. Damarsal mekanizmaları arterlerde vazokonstriksiyonu kolaylaştırması, aterosklerozu hızlandırması, direk endotelial toksik etkisi, sempatik uyarıcı olmasını içerir (64,66,71-73). Hematolojik faktörler arasında prostasiklini inhibe etmesi, kanama zamanını azaltması, trombosit fonksiyonlarını ve aktivitesini değiştirmesi, plazma fibrinogenini artırması, hematokriti yükseltmesi yer almaktadır (74-76).

Hipertansiyon genel popülasyonda inmeyi kolaylaştıran en önemli faktörlerden biri olmasına rağmen genç inmeli hastalarda yine daha az sıklıkta incelenmiştir. Bu yaş grubundaki inme hastalarında hipertansiyon prevalansı da az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hipertansiyon 15-45 yaş için %22.9 oranında bulundu. Aynı yaş grubu için başka çalışmalarda %15-33 arasında değişen oranlar söz konusuydu (17,44,51,52). Bu çalışmalarda aynı yaş grubundaki kontrollerle karşılaştırıldığında hipertansiyonun inme riskini belirgin şekilde artırdığı görülmüştür. Hipertansiyon diğer çalışmalara göre düşük sınırlarda olmasına rağmen en sık görülen risk faktörlerinden biriydi. Ateroskleroz, küçük damar hastalığı, koroner arter hastalığı komplikasyonlarına bağlı inmeler açısından risk oluşturan hipertansiyonun düşük oranda bulunması sonuçta bu hastalıkların da düşük oranda bulunması ile paralellik göstermektedir. Hipertansiyonun tanı grupları ve cinsiyetler arasında dağılımında farklılık bulunmadı.

DM hastalığı da inme riski açısından genel popülasyonda çokça çalışılmıştır. Ancak genç inme hastalarında yeterince değerlendirildiği söylenemez (77,78). Çalışmaların çoğunda göreceli riski değerlendirilmeksizin olası neden ya da risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (17,21,44). Bazı yazarlar 50 yaş altındaki iskemik inmeli hastalarda DM prevalansının aynı yaş grubundaki enfeksiyon hastalarından farklı olmadığını bildirirken diğerleri göreceli riskin önemli olduğunu söylerler (77,80). Bu çalışmada da DM sık görülen bir risk faktörü olarak bulunmadı. Yine de DM pek çok çalışmada önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır (51,52). Kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında, DM hastalarında inme riski 10 kattan fazla artış (%15&0.5) göstermektedir (52). İnme açısından hastalık süresi önemlidir (81).

Alkol hem iskemik hem hemorajik inmeye yol açabilir. Alkolün inmeye neden olma mekanizmaları çok sayıdadır. Kardiak aritmileri indükler, kardiak duvar anomalilerine yol açabilir, hipertansiyonu indükler, trombosit agregasyonunu artırır, koagulasyon sistemini aktive eder, serebral damarların düz kaslarının kontraksiyonunu uyararak serebral kan akımını azaltır, serebral metabolizmayı değiştirir. Bu çalışmada sadece alkole bağlanan inme hastası bulunmadı. Risk faktörü olarak ise ateroskleroz grubunda bir hastada bulundu. Ateroskleroz grubunda yine geçmişte alkol kullanan iki hasta bulunuyordu. Alkol inme ilişkisi de tartışmalıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada alkol kullanan ve hiç kullanmamış hastalar arasında iskemik inme riski (her iki cinsiyette) açısından fark bulunmamıştır ancak geçmişte alkol kullanmış olan hastalarda kullanmamış olan kontrollere göre inme riskinde artma görülmüştür (82). Çoğu çalışmanın sonucuna göre ise uzun süreli ve fazla miktarda alkol tüketilmesi inme riskini artırmaktadır (52,83,84). Alkol ve iskemik inme riski arasında çoğu araştırmada dozla ilişkili J şeklinde patern bulunmuştur (84-86). Düşük ve orta miktarda alkol tüketen hastalarda inme riski azalırken, aşırı tüketen hastalarda artmaktadır. Epizodik olarak alkol kullanan hastalarda bu etki görülmezken, düzenli kullanan hastalarda görülmekteydi (87) Bu özellikle şarap kullanan hastalar için söz konusudur diğer içki tiplerinde aynı ilişki bulunmamıştır (85).

Kardiak hastalıklara bağlı olarak beyin damarlarına emboli gençlerdeki inme nedenlerinin en sık görülenlerinden biridir. İleri yaşlardaki hastalarda kardiak hastalığa bağlı beyin damarlarına emboli %15-20 oranında bulunurken 45 yaş altındaki hastalarda %23-36 gibi daha yüksek oranlarda rastlanır(14,22,44,47). Bu yaş grubunda aterosklerozun düşük oranda görülmesi kardiak hastalıkların önemini artırmaktadır.Yaklaşık olguların %30'u kardiak nedenlere bağlıdır (29,30). Kardiak nedenler açısından da genç iskemik inme hastaları ileri yaş grubundan farklılık gösterir. İleri yaş grubunda kapak lezyonunun eşlik etmediği AF ve koroner arter hastalığı komplikasyonları en sık karşılaşılan faktörler olurken genç hastalarda ise romatizmal kapak hastalıkları (AF +/-) ve MVP, PFO, ASA gibi genç hastalarda inme nedeni olarak gözüken anomaliler daha sıklıkla görülürler. Kardiak risk faktörleri çalışılırken farklı kalp hastalıklarında inme riski değişebileceğinden daha rafine tanımlamalar gereklidir. Başka risk faktörü bulunamayan hastalarda MVP gibi patolojiler özel öneme sahiptir. Bu çalışmada kalp hastalıkları direk beyin embolisi nedeni olarak %25 oranında bulunurken risk

faktörü olarak da en sık rastlanılan faktörlerden biriydi. Cinsiyetler arasında fark olmadığı gibi yaş alt gruplarında da kalp hastalığına rastlanma oranı açısından fark bulunmadı. Bu da literatürdeki diğer çalışmalarla benzer özellikteydi. Her yaş grubunda risk faktörü ya da inme nedeni olarak kardiyak hastalıklar karşımıza çıkabilmekteydi. Rutin EKG ve EKO ile kardiyak anomali %37.5 bulunurken potansiyel serebral emboli orjini %25 oranında bulundu. Yalnız konvansiyonel nedenler göz önüne alındığında ise bu oran %16.7'ye düşmekteydi ve en sık romatizmal kapak hastalığı ve prostetik kapak bulunmaktaydı. Prostetik kapak ve romatizmal kapak hastalığının birlikte kardiyak nedenler arasında en fazla görülen etyolojiyi oluşturduğu çalışmalar yanında (17,29). Literatürde kapak hastalıkları tüm iskemik inme nedenleri açısından %1.5-10.5 arasında değişen oranlarda yer alıyordu (14,21,29,44). Bu çalışmada ise bu oran %10.4 bulundu ki literatüre göre yüksek bir düzeydi. Kardiyak nedenler arasında ise bu çalışmada kapak hastalıkları ve prostetik kapak %41.7'lik (bu hastaların %80'inde AF eşlik ediyordu) bir oranı oluşturuyordu. Diğer çalışmalarda ise bu oran %5.7-33.3 arasında değişmekteydi (14,29,44,46). Kapak hastalıkları tüm kardiyak nedenlerin İsveç'te (14) yapılan çalışmada %5.7'sini, İngiltere'de (44) %11.9'unu, İtalya'da (21)%13.8'ini, Brezilya'da (29) %33.3'ünü oluşturuyordu. Bu oranlar kapak hastalıklarına gelişmiş ülkelerde kardiyak inme nedeni olarak, gelişmekte olan ülkelere göre daha az sıklıkta rastlanıldığını gösteriyordu. Konvansiyonel olmayan nedenler arasında ise çoğunluğu MVP oluşturmaktaydı. MVP literatürde tüm iskemik inme nedenleri arasında %1-8.4 arasında değişen oranlarda bulunurken, kardiyak nedenlerin ise %2.9-%35.4'ünü oluşturan oranlarda bulunuyordu (14,21,29,44). MVP bu çalışmada tüm iskemik inme nedenleri arasında %6.3 oranında, kardiyak nedenler arasında ise %25 oranında bulundu. Tüm kardiyak nedenler arasında MVP'nun oranı açısından gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler ele alındığında, bu çalışmada %25 oranında bulunmasına karşılık İngiltere'de yapılan çalışmada %11.8 (44), İtalya'da %35.4 (21), İsveç'te %2.9, Arjantin'de %31.3, Brezilya'da %5.7 oranında bulunmuştu (14,21,29,44,46). MVP açısından ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre lineer bir ilişki gözlenmiyordu. Genç hastalarda MVP'nun (%71.4) daha fazla olduğu ve 35 yaş altında MVP'nun iskemik inme ile ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar vardır (21). İleri yaştaki iskemik inme hastalarında MVP kontrol grubu ile benzer oranlarda bulunurken genç hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranlarda

yüksek bulunur (88). MVP serebral enfarktı olan genç hastalarda %29-40 oranında, aynı yaş grubundaki kontrol hastalarında ise %7 oranında bulunur (88,89). Bu nedenle serebral emboli nedeni olarak kabul edilebilir. MVP gibi PFO ve ASA'da özellikle 2 boyutlu EKO'nun gelişimi ile genç iskemik inme hastalarında son 15-20 yıldır daha sıklıkla bildirilen patolojilerdir. Araştırmacıların çoğunluğu bu patolojilerin iskemik inme ile ilişkili olduğunu düşünürler (26,90). Bu çalışmada PFO, ASA gibi patolojilere rastlanmadı. Bu patolojilerin saptanmasında tercih edilen transözefagial EKO (%17 oranında hastada yapılmıştı) daha yüksek oranda yapılırsa bu anomalilere rastlanma olasılığı artabilirdi.

Küçük damar hastalığı genç hastalarda etyolojik olarak daha az sıklıkta görülmektedir (14,24,29,31,46,47). Genç hastaların hipertansiyon, DM, hiperlipidemi gibi küçük damar hastalığı ile ilişkisi iyi bilinen risk faktörlerine daha kısa süreli maruz kalmaları bunda rol oynamaktadır. Bu çalışmada da küçük damar hastalığı %4.2 oranında bulundu. Hastaların yaş ortalamaları ateroskleroz ve kardioembolik hastalardan farklı bulunmazken diğer nedenler ve neden belirlenemeyen hastalardan belirgin olarak farklı bulundu. Kadın hastalar arasında küçük damar hastalığı tanısı koyulan hasta yokdu. Buna rağmen perforan arter alanında iskemik lezyonu olan bir kadın hasta bulunuyordu. Genç kadın hastalardaki laküner enfarktın patogenezi hakkında yeterli bilgiye sahip değiliz. Yapılan bir çalışmada bu hastalarda en az bir klasik risk faktörü bulunduğu (hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara veya doğum kontrol hapi) veya migren öykülerinin olduğu görülmüş ve koagulabilite belirleyicileri hafif yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak klasik risk faktörleri (hafif-orta derecelerde), hiperkoagulabilite ve migrenin laküner enfarktı olan genç kadın hastalarda risk profilini oluşturduğu düşünülmüştür (91). Bu çalışmadaki kadın hastada da bu risk faktörlerinden migren, hiperlipidemi ve sigara bulunuyordu. Bazı araştırmacılar ise laküner enfarkt tanımına karşı çıkarlar (92). Laküner enfarktın KDH ve hipertansiyon ile birebir ilişkilendirilmemesi gerektiğini, başka hastalıkların da laküner enfarkta neden olabileceğini düşünürler.

Diğer nedenler grubu tüm tanı grupları arasında en fazla iskemik inme nedeni olarak bulundu (17 hasta, %35.4). Bu grubun en sık neden olarak görülmesine vaskülit tanısı alan hastaların fazla olması yol açıyordu. Bu gruptaki hastaların yaş ortalaması 33.65 ± 7.52 olarak bulundu. Yaş ortalamaları açısından

ateroskleroza ve küçük damar hastalığına bağlı iskemik inme hastalarından belirgin farklılık göstermelerine rağmen yaş grupları açısından değerlendirildiğinde bu farklılık bulunmuyordu. Bu grupta kadın hastalar ağırlıklı olarak bulunuyordu ve diğer tanı gruplarından anlamlı farklılık gösteriyordu. Kadın hastaların 12'si (%57.14), erkek hastaların ise 5'i (%18.5) bu grupta yer alıyordu. Bu grupta en sık rastlanılan etyoloji vaskülit (9 hasta, %52.94) olarak bulundu. İkinci sıklıkta internal karotid arter diseksiyonu yer alıyordu ve bu tanıyı alan 3 (%17.6) hastada kadındı. Diğer hastalıklar tanı grubunda daha önce yapılan çalışmalarda en sıklıkla rastlanılan etyoloji servikosefalik arter diseksiyonu olarak kaydedilmiş (14,46). Vaskülit tanısı diğer çalışmalarda %1.7-6 arasında değişmekteydi (24,31,46). Bu çalışmada bulunan %18.8'lik oran literatüre göre oldukça yüksek bir orandı. Diseksiyon oranı ise bazı çalışmalarda çok yüksek bulunmasına rağmen, bu çalışmada genel olarak literatürdeki değerlere yakın bir oranda bulundu (14). Vaskülitin yüksek oranda bulunması örneklem büyüklüğünün küçük olması ile ilişkili olarak rastlantısal olabilir. Bu hastaların hepsinde serebral anjiyografi, klinik ve laboratuvar bulgularla vaskülit tanısı konulmuştu. Serebral anjiyografi en sık kullanılan tanı yöntemiydi. Serebral anjiyografide düzelebilecek damar patolojileri (vasospasm v.b.) de vaskülit olarak değerlendirilmiş olabilir. Bu da vaskülit tanısının yüksek oranda konulmasına yol açmış olabilir. Vaskülit oranı bizim ülkemize özgü olarak gerçekten yüksek ise bu da prognozlarının daha kötü olmasına yol açacaktır. Vaskülit tanısı alan tüm hastalara kortikosteroid tedavisi ve tipine göre diğer immün sistemi baskılayan ilaçlar başlanmıştı.

Hematolojik neden olarak herediter protein C eksikliği ve polisitemia vera tanısı konulmuş olan 2 hasta bulunuyordu (%4.2). Hematolojik nedenler başka serilerde %1-14 arasında değişmekteydi (24,46,47). Hematolojik nedenler arasında herediter koagülasyon inhibitör proteinlerinin eksiklikleri, antifosfolipid antikörleri, lupus antikoagulanı, esansiyel trombositoz, sickle cell anemisi sayılabilecek pek çok hastalıktan yalnızca birkaçıdır. Bu çalışmada yalnızca bir hastada görülen herediter koagülasyon inhibitör proteinlerinin eksiklikleri, seçilmiş hasta grupları ele alınmadığında, genç iskemik inme hastalarında nadir olarak karşımıza çıkmaktadır (14,29,44). Ancak küçük ve seçilmiş serilerde bulgular değişken olabilmektedir (93,94). Bu çalışmada bir hastada faktör 5 Leiden mutasyonu pozitif bulundu. Bu hastanın inme etyolojisi olarak yüksek risk

taşıyan kardiak patolojisi de mevcuttu. Faktör 5 Leiden mutasyonuna ikincil gelişen aktif protein c rezistansının ise arteriyel vasküler bozukluğa yol açtığı tartışmalıdır (95). ACL antikorları da yalnızca bir hastada düşük titrede pozitif bulundu. ACL antikorlarının genç inme hastalarında önemli oranlarda görülmediğini destekleyen çalışmalar vardır (96,97,98). Heterojen inme gruplarında ACL antikorları olasılıkla bildirilenlerden daha düşük oranlarda yüksek bulunur. Bu nedenle genç inme hastalarında rutin taramasının değeri şüpheli öneme sahiptir (97).

Doğum kontrol hapı kullanımının kadın hastalarda beyin damarsal hastalık riskini artırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (99). Yüksek doz östrojen içeren (50 mikrog. ve üstü) preparatlarda risk daha fazladır (100). Başka risk faktörünün eşlik etmesi durumunda düşük doz östrojen içeren preparatlar bile risk oluşturmaktadır (100). Bu faktörler arasında hipertansiyon, migren, sigara kullanımı ve yaş yer almaktadır. Avrupa'da ve gelişmekte olan ülkelerde düşük ve yüksek doz östrojen içeren preparatlar karşılaştırıldığında, Avrupa ülkelerinde düşük doz östrojen içeren preparat kullanımı ile risk daha düşük bulunurken, gelişmekte olan ülkelerde aynı fark görülmemiş (100). Bunda gelişmekte olan ülkelerde düşük doz östrojen içeren preparatlar önerilirken risk faktörlerinin kontrol edilmemesi etken olarak görülmüş. Buna karşılık düşük doz östrojen içeren preparatların risk oluşturmadığını gösteren çalışmalar da vardır (101,102) Bu çalışmada düşük doz östrojen içeren preparatları kullanan hastalar ile geçmişte doğum kontrol hapı kullanmış ve hiç kullanmamış hastalar karşılaştırılmış ve inme riskinin artmadığı gösterilmiştir (101). Doğum kontrol haplarının inmeye yol açma mekanizmaları arasında ise trombosit agregasyonunu değiştirmeleri, AT3 aktivitesini arttırmaları, serum antitrombin düzeyini azaltmaları, bazı koagülasyon faktörlerinin özellikle faktör 7'nin düzeyini arttırmaları sayılabilir. Bu çalışmada kadın hastaların %19'da doğum kontrol hapı kullanımı söz konusuydu. İnme nedeni olarak ise yalnızca birinde düşünüldü. Bir hasta ise düşük doz östrojen içeren preparat kullanıyordu. Bu hastada inme nedeni tanı işlemleri tam olmadığı için belirlenememişti ancak östrojen düzeyi düşük preparat kullandığından ve başka risk faktörü olmadığından doğum kontrol hapına bağlanamadı.

Gebelik de genç kadınlarda iskemik inme riskini artırmaktadır. Gebeliğin koinsidental olması ya da inme nedeni olarak rol oynaması kesin olarak

bilinmemektedir. Gebeliğe özgü inme nedeni olarak en sık bilineni eklamsidir ancak patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. Gebeliğe özgü olan ama çok nadir görülen diğer nedenler ise koryokarsinom ve amnion sıvı embolisidir. Hastaların önemli bir kısmında ise inme nedeni yoğun araştırmalara rağmen bulunamaz. Açıklanamayan olgularda gebelikte görülen artmış koagulabilite ve damar duvar değişikliği rol oynayabilir. Bazı araştırmacılara göre ise gebeliğin kendisi değil puerperium dönemi risk yaratmaktadır (103,104). Bu çalışmada bir kadın hastada başka neden olmaksızın gebeliğe bağlı iskemik inme düşünüldü. Gebelik ve doğum kontrol hapı kullanımı birlikte (%9.5) kadın hastalar arasında sık görülen etyolojik faktör olarak bulunmadı. Başka çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştu (14,44,47).

Migrenin potansiyel komplikasyonlarından biri de serebral enfarktirdir. Bazı olgularda inme ile beraber olarak görülsede inmeye neden olan faktör olarak da karşımıza çıkmaktadır. Genç inme hastalarında migren insidansı çok az düzeylerden genel populasyon düzeylerine kadar değişkenlik gösterebilir (%15-30) (17,44). Adams ve ark.nın serisinde migren öyküsü %14 oranında bulundu ancak hastaların %3'ünde inme ile bağlantı kurulabildi (17). Migrene bağlı inme tanımı değişkenlik gösterdiğinden gençlerde migrenöz enfarktın %1.2-25 gibi geniş bir aralık arasında değişmesi açıklanabilir (21,44). Bu çalışmada 3 (%6.3) hastada migren öyküsü bulunurken ancak bir hastada başka neden bulunamadı, bir hastada küçük damar hastalığı ile migrenöz enfarkt ayırımı yapılamazken diğer hastada inme migrene bağlı bulunmadı. İlk iki hastanın beyin MRG'sinde perforan arter alanında, bir hastada internal kapsül ön bacağına diğer hastada ise putaminal enfarkt saptanmıştı. Ancak bu çalışma retrospektif olduğundan hasta kayıtlarında migren tanı kriterleri sorgulanmadığı için migrene bağlı inme tanısı konulan hasta olmadı. Bu iki hasta neden bulunamayan hastalar grubuna dahil edildi. Bevan ve ark.nın serisinde 18 (%38) hastada migren tanısı olmasına rağmen ancak 1 hastada tek neden olarak bulunmuştu (44). Migrenöz inmenin mekanizması arteriyel diseksiyon bunun dışında tutulmak üzere kesin olarak bilinmemektedir. Migrenin inmeye yol açmasındaki olası mekanizmalar ise vasospazm ve/veya arteriopati, embolizm ve trombosit anomalisini içerir. Migren hastalarında vasomotor instabilite söz konusudur. Migrene bağlı beyin enfarktı düşünülen hastalarda enfarkt geliştiği sırada genellikle baş ağrısı öyküsü olmaktadır. Migren öyküsü olmayıp beyin enfarktı ile birlikte migren atakları

başlayan hastalar da vardır (105). Migren hastalarının BBT veya beyin MRG'de enfarkt gösterilebilir ancak anjiyografileri genellikle normaldir (106). Migrene bağlı inme hem büyük hem küçük arter dolaşımının tutulumu sonucu olabilir. Enfarkt alanı ve anjiyografik anomaliler ise genellikle posterior serebral arter dağılımındadır (107). Oksipital lob enfarktları sıklıkla bildirilmiştir (105,107,108). Bu çalışmaların birinde 14 hastanın 11'de enfarkt oksipital loblarda bulunmuş ve neden bulunamayan beyin enfarktı olan hastalar ile karşılaştırıldığında önemli farklılık görülmüştür (105). Bu hastalarda aterosklerotik risk faktörleri de diğer gruba göre daha az bulunmuş. Genç bayan hastalarda (özellikle klasik migren öyküsü olan) iskemik inme için ek risk faktörlerinin olması ileri yaş, sigara, doğum kontrol hapı kullanımı, antikardiolipin antikörlerinin pozitif olması v.b. riski artırmaktadır. Bu açıdan migren 35 yaş altındaki kadın hastalarda ve inme nedeni bulunamayan hastalarda mutlaka sorgulanmalı çünkü hem perforan hem majör arter alanlarında enfarkta yol açabilir. Ancak migrene bağlı inme tanısı diğer nedenler araştırıldıktan sonra konulmalıdır. Migrene bağlı inme hastalarının prognozları ise genellikle iyi olmaktadır (105,107).

Ön sistem enfarktı olan daha fazla sayıda hasta vardı. Karotid sistemde enfarkt %66.7, vertebrobasiller sistemde ise %25 oranında bulundu. Cinsiyetler arasında enfarkt yerleşimi açısından fark bulunmadı. Tanı grupları arasında ise belirgin fark vardı. KE tanı grubunda %83.3 oranında, AS grubunda ise %80 oranında orta serebral arter alanında enfarkt bulundu. Diğer hastalıklar ve neden bulunamayan grupta ise AS ve KE tanı grubuna göre arka sistem tutulumu daha fazla bulunuyordu. Referans hastanelerinde yapılan çalışmalarda arka sistem enfarktları, toplum bazında yapılan çalışmalara göre daha az bulunur. Bu çalışmada %66.7&25 oranı bulunurken başka bir referans hastanesinde yapılan çalışmada %67%33 oranında bulunmuştu (109). Toplum bazında yapılan çalışmalarda ise %62&38, %59&41 gibi oranlar elde edilmiş (14,15). Bu farklılığın açıklanması ise zordur. Arka sistem olgularında GİA fazla olabilir ve bu nedenle referans hastanelerinde daha düşük oranda görülüyor olabilirler. Beyin görüntülenmesi olarak MRG'nin kullanıldığı serilerde daha yüksek oranda arka dolaşım sistemi tutulumu bulunabilir. Arka sistemin enfarktlarının BBT'de yakalanması serebellar enfarktlarda bile daha zordur.

Genç inme hastalarında prognoz genellikle iyi olarak bildirilir (24,109). İnme ya da GİA'nın tekrarlama olasılığının genç hastalarda daha düşük olduğu görülmüştür (110). Ancak disabilite açısından benign olarak kabul edilmezler (22). Bu çalışmada hastaların yaklaşık yarıya yakını kontrollerde görüldü. Kısa dönemdeki prognozları iyiydi. Bu hastalardan yalnız ikisinde nörolojik tekrarlayan atak bulunurken bir hastanın atağı geçici iskemik atak şeklindeydi. Bir hastanın kontrolünde ise sistemik emboli öyküsü bulunmuştu. Hastalar disabilite yönünden standart bir yöntemle göre muayene edilmediklerinden değerlendirilmedi. Ancak klinik muayenesinde düzelmesi olan hastalar vardı. Neden belirlenemeyen hastalarda özellikle prognozun iyi olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (24,111,112). Bu çalışmada ise tanı grupları arasında fark bulunmadı. Kısa süreli takipler söz konusu olduğundan sağlıklı sonuçlar alınamamış olabilir Vaskülit tanısının belirgin olarak yüksek olması bu hastaların uzun dönemdeki prognozlarının kötü olacağı sonucunu düşündürmektedir.

Genç hastalarda ilk bir ayda görülen ölümler ileri yaş grubuna göre daha düşüktür. Hayatta kalma oranları yüksek olmasına rağmen genel popülasyona göre ölüm riskleri hayli yüksektir (23,113,114). Bu çalışmada ilk bir ay içinde ölen 2 (%4.2) hasta vardı. Başka çalışmaları karşılaştırıldığında beklenen bir oran olmasına rağmen geçici iskemik atağı olan hastaların dahil edildiği çalışmalarda daha düşük oranlar beklenir (20,45). Referans hastanesi bazında yapılan bir çalışma olduğundan komplike ve ciddi olguların daha sık olduğu düşünülebilir. Yakın tarihli geçici iskemik atak hastalarının da dahil edildiği bir çalışmada ilk bir ay için ölüm riski %2.1 bulunmuştur (21). Değişik serilerde ise ilk bir ay içindeki ölüm oranları %2.6-12 arasında değişir (12,24,29). Hasta sayısı yetersiz olduğundan farklı tanı gruplarında ölüm riskleri değerlendirilemedi. Ancak daha önce yapılan çalışmalar küçük damar hastalığı ve neden belirlenemeyen hasta gruplarında hayatta kalma oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir (22). Büyük damar aterosklerozuna ikincil gelişen inmelerde ise mortalite daha yüksek bulunmuştur (22).

6. SONUÇ

Genç arteryel iskemik inme etyolojisi oldukça geniştir. İnme etyolojisinin belirlenmesi altta yatan çoğu hastalığın tedavi edilebilir olması ve farklı hastalıklarda tedavinin değişmesi nedeniyle önemlidir. Erkek hastalarda ilerleyen yaşla birlikte arteryel iskemik inme görülme sıklığı artarken, kadın hastalarda aynı artış görülmemektedir. Kadın ve erkek hastalar arasında etyoloji farklı olduğu gibi yaşla da değişiklik göstermektedir. Yaş alt gruplarına göre hastalar değerlendirildiğinde erkek hastalarda özellikle 35 yaş üstünde iskemik inme nedeni yaşlı hastalara benzer şekilde çoğunlukla ateroskleroz, küçük damar hastalığı ve kardiyak hastalıklar olarak ortaya çıkmaktadır. Kadın hastalarda ise arteryel iskemik inme nedeni daha çeşitli ve daha nadir görülen hastalıklar ön planda yer almaktadır. Vaskülit, sistemik ya da isole merkezi sinir sistemi vaskülitleri olarak özellikle kadın hastalar arasında sık görülen inme nedeni olarak bulundu. Kadın hastalarda doğum kontrol hapı kullanımı, gebelik ve gebelik sonrası dönemle ilişkili inmeler bu çalışmada sık görülen inme nedeni olarak bulunmadı. Migren özellikle genç kadın hastalarda mutlaka düşünülmesi gereken etyolojik bir faktördür. Doğal koagülasyon inhibitör proteinlerinin herediter eksikliği, antikardiolipin antikörlerine bağlı iskemik inmeler ise hem erkek hem kadın hastalarda nadir görülen etyolojik faktörler olarak rol oynamaktadır.

Genç arteryel iskemik inme nedenleri açısından yaş alt grupları ve cinsiyet belirleyici özellik göstermektedir. Geniş etyoloji listesi bu faktörler yoluyla sınırlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bamford J, Sandercock P, Dennis M ve ark. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526.
2. Sacco SE, Whisnant JP, Brederick JP ve ark. Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population. *Stroke* 1991;22:1236-1241.
3. 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 results. *Stroke* 1997;28:2500-2506.
4. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339:342-344.
5. Nencini P, Inzitari D, Phillips SJ ve ark. Incidence of stroke in young adults in Florence, Italy. *Stroke* 1988;19:977-981.
6. Radhakrishnan K, Ashak PP, Sridharan R ve ark. Stroke in young: Incidence and pattern in Benghazi, Libya. *Acta Neurology Scandinavia* 1986;73:434-438.
7. Kittner SJ, McCarter RJ, Sherwin RW ve ark. Black-white differences in stroke risk among young adults. *Stroke* 1993;24 (supp D):I-13-I-15.
8. Broderick JP, Phillips SJ, Whisnant JP ve ark. Incidence rates of stroke in the eighties: the end of the decline in stroke? *Stroke* 1989;20:577-582.
9. Bamford J, Sandercock P, Dennis M ve ark. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: The Oxfordshire community stroke project 1981-86: I. Methodology, demography and incident cases of first ever stroke. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1988;51:1373-1380.
10. Mettinger KL, Söderström CE, Allander E. Epidemiology of acute cerebrovascular disease before the age of 55 in the Stockholm County 1973-77: I. Incidence and mortality rates. *Stroke* 1984;15:795-801.
11. Lin CH, Shimizu Y, Kato H ve ark. Cerebrovascular disease in a fixed population of Hiroshima and Nagasaki, with special reference to relationship between type and risk factors. *Stroke* 1984;15:653-660.
12. Rozenhul-Sorokin N., Ronen R., Tamir A. ve ark. Stroke in the young in Israel. Incidence and outcomes. *Stroke* 1996;27:838-841.
13. Marini C., Totaro R, De Santis F ve ark. Stroke in young adults in the community-based L'Aquila Registry. Incidence and prognosis. *Stroke* 2001;32:52-56.
14. Kristensen B., Malm J., Carlberg B. ve ark. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in Northern Sweden. *Stroke* 1997;28:1702-1709.
15. Naess H., Nyland H.I., Thomassen L. ve ark. Incidence and short-term outcome of cerebral infarction in young adults in Western Norway. *Stroke* 2002;33:2105-2108.

16. Leno C., Berciano J., Combarros O. ve ark. A prospective study of stroke in young adults in Cantabria, Spain. *Stroke* 1993;24:792-795.
17. Adams HP, Butler MJ, Biller J ve ark. Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Archieve of Neurology* 1986;43(8):793-796.
18. Alvarez J, Matias-Guiu J, Sumalla J ve ark. Ischemic stroke in young adults.I. Analysis of the etiological subgroups. *Acta Neurology Scandinavia* 1989;80(1):28-34.
19. Lanzino G, Andreoli A, Di Pasquale G ve ark. Etiopathogenesis and prognosis of cerebral ischemia in young adults. A survey of 155 treated patients. *Acta Neurology Scandinavia* 1991;84(4):321-325.
20. Lisovoski F ve Rousseaux P. Cerebral infarction in young people. A study of 148 patients with early cerebral angiography. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 1991;54(7):576-579.
21. Carolei A, Marini C, Ferranti E ve ark. A prospective study of cerebral ischemia in the young. Analysis of pathogenic determinants. *Stroke* 1993;24:362-367.
22. Kappelle LJ, Adams HP, Heffner ML ve ark. Prognosis of young adults with ischemic stroke. A long-term follow-up study assessing recurrent vascular events and functional outcome in the Iowa registry of stroke in young adults. *Stroke* 1994;25:1360-1365.
23. Marini C, Totaro R, Carolei A ve ark Long-term prognosis of cerebral ischemia in young adults. *Stroke* 1999;30:2320-2325.
24. Ferro JM ve Crespo M. Prognosis after transient ischemic attack and ischemic stroke in young adults. *Stroke* 1994;25:1611-1616
25. HP Adams ve J Biller. Ischemic cerebrovascular disease. Editörler WG Bradley, RB Daroff, GM Fenichel, CD Marsden. *Neurology in Clinical Practise*. New York: Butterworth-Heinemann, 1996:993-1031.
26. Cabanes L, Mas JL, Cohen A ve ark. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993;24:1865-1873.
27. Webster MWI, Chancellor AM, Smith HJ ve ark. Patent foramen ovale. *Lancet* 1988;2:11-12.
28. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL ve ark. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: a biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 1994;25:582-586.
29. Neto JIS, Santos AC, Fabio SRC ve ark. Cerebral infarction in patients aged 15 to 45 years. *Stroke* 1996;27:2016-2019.
30. Kristensen B, Malm J, Nilsson TK ve ark. Increased fibrinogen levels and acquired hypofibrinolysis in young adults with ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:2261-2267.

31. Leys D, Bandu L, Henon H ve ark. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:26-33.
32. Clouse LH ve Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. *The New England Journal of Medicine* 1986;316:1298-1303.
33. NASCET Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 1991;325:445-453.
34. Chen ZM, Collins R, Liu LS ve ark. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischemic stroke. *The Lancet* 1997;349:1641-1649.
35. Sandercock P, Collins R, Counsell C ve ark. The international stroke trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. *The Lancet* 1997;349:1569-1581.
36. Gent M, Blakeley JA, Easton JD and the CATS Group ve ark. The Canadian-American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-1220.
37. J Biller ve A Bruno. Acute ischemic stroke. Editörler RT Johnson ve JW Griffin. *Current Therapy in Neurologic Disease*. St Louis Y: Mosby-Year Book, 1997:191-196
38. Collins R, Peto R, MacMahon S ve ark. 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.
39. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1993;329:977-986.
40. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonyl-ureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. *Lancet* 1998;352:837-853.
41. Tanne D, Goldbourt U, Zion M, for The SPRINT Study Group. Frequency and prognosis of stroke/ TIA among 4808 survivors of acute myocardial infarction. *Stroke* 1993;24:1490-1495.
42. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators ve ark. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New England Journal of Medicine* 1996;335:1001-1009.
43. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ ve ark. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;24:35-41.

44. Bevan H, Sharma K ve Bradley W. Stroke in young adults. *Stroke* 1990;21:382-386
45. Hart RG, Miller VT. Cerebral infarction in young adults: a practical approach. *Stroke* 1983;14:110-114
46. Williams LS, Garg BP, Cohen M. ve ark. Subtypes of ischemic stroke in children and young adults. *Neurology* 1997;49:1541-1545.
47. Kristensen B, Malm J, Nilsson TK ve ark. Hyperhomocysteinemia and hypofibrinolysis in young adults with ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:974-980.
48. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C ve ark. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 1994;331:1474-1479.
49. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P ve ark. Proximal aortic atheroma: an independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 1995;26:218-224.
50. Leung DY, Black IW ve Cranney GB. Selection of patients for transesophageal echocardiography after stroke and systemic events: role of transthoracic echocardiography. *Stroke* 1995;26:1820-1824.
51. Rohr J, Kittner S, Feeser B ve ark. Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: The Baltimore-Washington cooperative young stroke study. *Archives of Neurology* 1996;53:603-607.
52. You RX, McNeil JJ, O'Malley HM ve ark. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1997;28:1913-1918.
53. Kittner SJ, Giles WH, Macko RF ve ark. Homocyst(e)ine and risk of cerebral infarction in a biracial population: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 1999;30(8):1554-1560.
54. Madonna P, de Stefano V, Coppola A ve ark. Hyperhomocysteinemia and inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:51-56.
55. Clarke R, Daly L, Robinson K ve ark. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *New England Journal of Medicine* 1991;324:1149-1155.
56. Verhoef P., Hennekens H., Malinow R. ve ark. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:1924-1930.
57. Alfthan G, Pekkanen G, Juhiainen M ve ark. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994;106:9-19.
58. Verhoef P, Hennekens C, Kok F ve ark. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:1924-1930.
59. Perry I, Refsum H, Morris R ve ark. A prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995;346:1395-1398.

60. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR ve ark. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996;93:7-9.
61. Boers GHJ, Smals AGH, Trijbels FJM ve ark. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *The New England Journal of Medicine* 1985;313:709-715.
62. Peynet J, Beaudoux JL, Woimant F ve ark. Apolipoprotein(a) size polymorphism in young adults with ischemic stroke. *Atherosclerosis* 1999;142(1):233-239.
63. Wityk RJ, Kittner SJ, Jenner JL ve ark. Lipoprotein(a) and the risk of ischemic stroke in young women. *Atherosclerosis* 2000;150(2):389-396.
64. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ ve ark. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *The New England Journal of Medicine* 1988;318:937-941.
65. Love BB, Biller J, Jones MP ve ark. Cigarette smoking. A risk factor for cerebral infarction in young adults. *Archieve of Neurology* 1990;47:693-698.
66. Candelise L, Bianchi F, Galligoni F ve ark. Italian multicenter study on reversible cerebral ischemic attacks, III: influence of age and risk factors on cerebrovascular atherosclerosis. *Stroke* 1984;15:379-382.
67. Gorelick PB, Rodin MB, Langenberg P ve ark. Weekly alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of ischemic stroke : results of a case-control study at three urban medical centers in Chicago, Illinois. *Neurology* 1989;39:339-343.
68. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB ve ark. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. *JAMA* 1988;259:1025-1029.
69. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL ve ark. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *JAMA* 1998;279(2):119-124.
70. Mast H, Thompson JL, Hofmeister C ve ark. Cigarette smoking as a determinant of high-grade carotid artery stenosis in Hispanic, black, and white patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 1998;29(5):908-912.
71. Crouse JR, Toole JF, McKinney WM ve ark. Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke* 1987;18:990-996.
72. Tell GS, Howard G, McKinney WM ve ark. Cigarette smoking cessation and extracranial carotid atherosclerosis. *JAMA* 1989;261:1178-1180.
73. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV ve ark. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *New England Journal of Medicine* 1976;295:573-577.
74. Nadler JL, Velasco JS, Horton R. Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation. *Lancet* 1983;1:1248-1250.

75. Nowak J, Murray JJ, Oates JA ve ark. Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation* 1987;76:6-14.
76. Wilkes HC, Kelleher C ve Meade TW. Smoking and plasma fibrinogen. *Lancet* 1988;1:307-308.
77. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P ve ark. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 1996;27:210-215.
78. Rastenyte D, Tuomilehto J, Domarkiene S ve ark. Risk factors for death from stroke in middle-aged Lithuanian men. Results from a 20-year prospective study. *Stroke* 1996;27:672-676.
79. Davis PH, Dambrosia JM, Schoenberg DG ve ark. Risk factors for ischemic stroke: a prospective study in Rochester, Minnesota. *Annals of Neurology* 1987;22:319-327.
80. Harmsen P, Rosengren A, Tsipogianni A ve ark. Risk factors for stroke in middle-aged men in Göteborg, Sweden. *Stroke* 1990;21:223-229.
81. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyörala K ve ark. Non-insulin-dependent diabetes and its meta-bolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke* 1994;25:1157-64.
82. Djousse L, Ellison RC, Beiser A ve ark. Alcohol consumption and risk of ischemic stroke: The Framingham Study. *Stroke* 2002;33(4):907-912.
83. Malarcher AM, Giles WH, Croft JB ve ark. Alcohol intake, type of beverage, and the risk of cerebral infarction in young women. *Stroke* 2001;32:77-83.
84. Leppala JM, Paunio M, Virtamo J ve ark. Alcohol concentration and stroke incidence in male smokers. *Circulation* 1999;100(11):1209-1214
85. Truelsen T, Gronback M, Schnohr P ve ark. Intake of beer, wine, and spirits and risk of stroke:the Copenhagen City Heart Study. *Stroke* 1998;29(12):1467-1472.
86. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B ve ark. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* 1999;281(1):53-60.
87. Palomaki H ve Kaste M. Regular light-to-moderate intake of alcohol and the risk of ischemic stroke. Is there a beneficial effect? *Stroke* 1993;24(12):1828-1832.
88. Barnett HJ, Boughner DR, Taylor DW ve ark. Further evidence relating mitral-valve prolapse to cerebral ischemic events. *The New England Journal of Medicine* 1980;302(3):139-144.
89. Kelley RE, Pina I ve Lee S-C. Cerebral ischemia and mitral valve prolapse: Case-control study of associated factors. *Stroke* 1988;19:443-446.
90. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X ve ark. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale:The Lausanne Study. *Neurology* 1996;46:1301-1305.

91. Salobir B, Sabovic M, Peternel P ve ark. Classic risk factors, hypercoagulability and migraine in young women with cerebral lacunar infarctions. *Acta Neurology of Scandinavia* 2002;105(3):189-195.
92. Millikan C ve Futrell N. The fallacy of the lacune hypothesis. *Stroke* 1990;21(9):1251-1257.
93. Martinez HR, Rangel-Guerra RA ve Marfil LJ. Ischemic stroke due to coagulation inhibitors. Report of 10 young adults. *Stroke* 1993;24:19-25.
94. Barinagarrementeria F, Cantu-Brito C, Aurora P ve ark. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. *Stroke* 1994;25:287-290.
95. van der Bom JG, Bots M, Haverkate F ve ark. Reduced response to activated protein C is associated with increased risk for cerebrovascular disease. *Annals of Internal Medicine* 1996;125:265-269.
96. Muir KW, Alwan W, Lees KR ve ark. Anticardiolipin antibodies in an unselected stroke population. *Lancet* 1994;344:452-456.
97. Montalban J., Rio J., Khamastha M. ve ark. Value of immunologic testing in stroke patients. A prospective multicenter study. *Stroke* 1994;25:2412-2415.
98. Brey RL, Hart RG, Sherman DG ve ark. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990;40:1190-1196.
99. Kemmeren JM, Tanis BC, van derBosch MA ve ark. Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002;33(5):1202-1208.
100. Poulter NR, Chang CL, Farley TMM ve ark. Ischemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996;348:498-505.
101. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS ve ark. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. *Stroke* 1998;29(11):2277-2284.
102. Petitti DB, Sidney S, Bernstein A ve ark. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *The New England Journal of Medicine* 1996;335:8-15.
103. Kittner S, Stern BJ, Feeser BR ve ark. Pregnancy and the risk of stroke. *The New England Journal of Medicine* 1996;335:768-774.
104. Mas JL ve Lamy C. Stroke in pregnancy and puerperium. *Journal of Neurology* 1998;245(6-7):305-313.
105. Hoekstra-van Dalen RA, Cillessen JP, Kappelle LJ ve ark. Cerebral infarcts associated with migraine: clinical features risk factors and follow-up. *Journal of Neurology* 1996;243(7):511-515.

106. Rothrock JF, Walicke P, Swenson MR ve ark. Migrainous stroke. Archieves of Neurology 1988;45:64-67..
107. Broderick JP ve Swanson JW. Migraine-related strokes. Clinical profile and prognosis in 20 patients. Archieves of Neurology 1987;44(8):868-871.
108. Carolei A, Marini C ve De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group Stroke in the Young. Lancet 1996;347:1503-1506
109. Chancellor AM, Glasgow GL, Ockelford PA ve ark. Etiology, prognosis, and hemostatic function after cerebral infarction in young adults. Stroke 1989;20:477-482.
110. Giovannoni G ve Fritz VU. Transient ischemic attacks in younger and older patients. A comparative study of 798 patients in South Africa. Stroke 1993;24:947-953.
111. Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M ve ark. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. Stroke 1991;22:155-161.
112. Kappelle LJ, Adams HP Jr, Heffner ML ve ark. Prognosis of young adults with ischemic stroke. A long-term follow-up study assessing recurrent vascular events and functional outcome in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. Stroke 1994;25(7):1360-1365.
113. Marini C, Totaro R ve Carolei A. Long-term prognosis of cerebral ischemia in young adults. National Research Council Study Group on Stroke in the Young. Stroke 1999;30(11):2320-2325.
114. Stegmayr B, Asplund K ve Wester PO. Trends in incidence, case-fatality rate, and severity of stroke in Northern Sweden, 1985-1991. Stroke 1994;25:1738-1745.

TC. YÜKSEK ÖĞRETİM VE
BİLİM VE TEKNOLOJİ BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ