

1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT İSKEMİK İNME İLE ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİ İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep ÖZÖZEN

Ankara, 2010



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT İSKEMİK İNME İLE ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİ İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep ÖZÖZEN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ufuk CAN

Ankara, 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği olan, bilgi, deneyim ve klinik yaklaşımlarından yararlandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Turgut Zileli'ye, her zaman öneri, destek ve yapıcı eleştirileri ile bize yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Ufuk Can'a, Prof. Dr. Ülkü Sibel Benli'ye, Doç. Dr. Münire Kılınç Toprak'a, Yrd. Doç. Dr. Yıldız Kaya'ya,

Rotasyonlarım süresince katkılarından dolayı Prof. Dr. Ayşe Serdaroğlu'na, Doç. Dr. Mehmet Haluk Özbay'a, Doç. Dr. Nilgün Taşkıntuna'ya, Yrd. Doç. Dr. Gamze Özçürümez'e,

Tezimin istatistik çalışmalarındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Elif Durukan'a,

Serviste beraber çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım diğer meslektaşlarıma, servis hemşireleri ve diğer çalışanlarına,

Kendilerinden her zaman çok şey öğrendiğim hastalarıma,

Teknik yardımlarını benden esirgemeyen değerli arkadaşım Özkan Genç'e,

Çalışma hayatım boyunca her zaman yanımda bana destek olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep ÖZÖZEN

ÖZET

Trombositler inme patogenezinde yer alan vasküler hastalıkların oluşumunda büyük rol oynarlar. Trombosit büyüklüğü, ortalama trombosit hacmi (OTH) olarak ölçülür ve trombosit aktivitesini gösterir. Büyük trombositler küçük trombositlere göre daha yoğun granüller içerirler ve daha fazla serotonin ve betatromboglobulin (β -TG) salgırlar.

Bu çalışmada, inme öncesi OTH değeri bulunan hastalarda akut iskemik inme ve inme sonrası 1. hafta OTH değerlerindeki değişim araştırıldı. Bu değişimin inme risk faktörleri, biyokimyasal parametreler, etyoloji ve lokalizasyon ile ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmaya klinik ve radyolojik değerlendirme ile akut iskemik inme tanısı almış ve inme etyolojisi modifiye *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) sınıflandırmasına göre, lokalizasyonu modifiye Bamford sınıflandırmasına göre yapılmış ve inme risk faktörleri incelenen 67 hasta alındı. Trombosit sayısı ve hacmi için hasta dosyalarından inme öncesi (başka nedenlerle diğer polikliniklere başvurularında), inme semptomları ile başvurduktan sonra ilk 24 saat içinde ve ortalama 1 hafta sonraki laboratuvar değerleri incelendi.

İnme öncesi (9.59 ± 1.72), akut inme dönemi (9.84 ± 1.64) ve inme sonrası 1. hafta (10.59 ± 2.26) OTH düzeyleri değerlendirildiğinde zaman içerisinde OTH düzeyinin artış gösterdiği saptanmıştır ($p < 0.0001$); bu artış inme sonrası 1. haftada gerçekleşmektedir ($p < 0.016$). Başvuru sırasındaki OTH değeri ile yaş arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($r=0.270$; $p<0.05$). Atrial fibrilasyonu olanların olmayanlara göre OTH değişim oranı farklı saptanmıştır ($p>0.006$). Cinsiyet değerlendirildiğinde, erkek hastalarda ($n=38$) zaman içinde OTH değeri artışının, kadın hastalara ($n=29$) göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.013$).

Sonuç olarak, akut iskemik inmeli hastalarda inme sonrası 1. haftada OTH'nin trombosit sayısında değişim olmadığı halde arttığı saptandı.

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Platelets have a crucial role on vascular disease which involved in pathogenesis of ischemic stroke. Mean platelet volume (MPV) is a marker of platelet activity and shows size of platelets. Large platelets contain more dense granules and produce more serotonin and betatromboglobulin (β -TG) than small platelets.

In this study, it was investigated that alteration of MPV values in patients with acute stroke, after 7 further days and before anytime. It was evaluated relationship between this alteration and risk factors, biochemical parameters, etiology and localization of ischemic stroke.

Sixty-seven patients enrolled into the study who were determined modified *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) classification for etiology, modified Bamford classification for localization and stroke risk factors, with established diagnoses of ischemic stroke with clinically and radiologically.

We performed platelet counts and MPV values in patients with before stroke (at examination for an other disease), stroke within 24 hours of symptom onset and after 7 further days.

Although there was no significant statistically difference between platelet counts of acute stroke group (248.39 ± 84.97) and after stroke group (249.57 ± 79.48), MPV values increased after stroke (10.34 ± 2.04) compared with acute stroke values (9.70 ± 1.61) ($p < 0.0001$). We compared this alteration of MPV values with risk factors. Patients with peripheral arterial disease, smoking cigarette and cardiac thrombus in echocardiography had higher alteration of MPV compared with who had no history of these risk factors ($p = 0.02$, $p = 0.039$, $p = 0.044$).

MPV values increased after stroke (10.59 ± 2.26) compared with acute stroke values (9.84 ± 1.64) and before stroke (9.59 ± 1.72) ($p < 0.0001$); this alteration of MPV values occurred stroke after 7 further days ($p < 0.016$).

There was a positive correlation between age and MPV values of acute stroke ($r = 0.270$; $p < 0.05$). Patients with atrial fibrillation had higher alteration of MPV compared with had

no history of atrial fibrillation ($p>0.006$). When appraised difference of sexuality, women ($n=29$) had higher increased of MPV values compared with men ($n=38$) ($p=0.013$).

In conclusion, although there was no alteration of platelet counts, MPV values were increased.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR	vi
TABLO DİZİNİ.....	viii
ŞEKİL DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İNME TANIMI.....	2
2.2. İNME EPİDEMİYOLOJİSİ	2
2.3. İNME RİSK FAKTÖRLERİ	3
2.4. TROMBOSİTLER VE İSKEMİK İNME.....	10
2.4.1. Hemostaz, aterogenez ve tromboz oluşumu	10
2.4.2. Trombositlerin iskemik inmedeki rolü.....	12
2.4.3. Ortalama trombosit hacmi.....	14
2.4.4. Ortalama trombosit hacminin klinik yararları.....	15
3. MATERYAL VE METOD	17
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	17
3.2. DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER.....	17
3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER.....	20
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	45
7. KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

ADP	: Adenozindifosfat
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AF	: Atrial fibrilasyon
APC	: Aktive protein C
ASA	: Asetil salisilik asit
ATP	: Adenozintrifosfat
BT	: Bilgisayarlı tomografi
β -TG	: Betatromboglobulin
Ca ⁺²	: Kalsiyum
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diyabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
GP	: Glikoprotein
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
Hgb	: Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
ICA	: İnternal karotid arter
ICAM	: İntrasellüler adezyon molekülü
KAH	: Koroner arter hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
Lp(a)	: Lipoprotein A
MCA	: Orta serebral arter
MI	: Miyokard infarktüsü
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
OCSP	: Oxfordshire Community Stroke Project
OTH	: Ortalama trombosit hacmi
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PDW	: Trombosit dağılım aralığı
PF4	: Trombosit faktör 4
PG	: Prostaglandin
SS	: Standart sapma

USG : Ultrasonografi
tPA : Doku tipi plazminojen aktivatörü
TSH : Tiroid stimulan hormon
Tx A2 : Tromboksan A2
VCAM : Vasküler hücre adezyon molekülü
VKİ : Vücut kitle indeksi
v-WF : von Willebrand faktör



TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1.	İskemik inme risk faktörleri	4
Tablo 4.1.	Hasta risk faktörlerinin sayı ve yüzde dağılımı.....	22
Tablo 4.2.	Hastaların akut inme dönemi sırasındaki yaş, VKİ, laboratuvar bulgularının ortalama dağılımı	23
Tablo 4.3.	İnme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası 1.hafta Hgb, OTH ve trombosit değerlerinin ortalama dağılımı	23
Tablo 4.4.	Risk faktörlerinin varlığına göre inme öncesi, akut inme dönemi ve inmeden 1 hafta sonraki OTH değerleri	26
Tablo 4.5.	Yaş, VKİ ve laboratuvar değerleri ile akut inme dönemindeki OTH düzeyi arasındaki ilişki.....	28
Tablo 4.6.	Etyolojiye göre zaman içerisinde Hgb değişimi	30
Tablo 4.7.	Etyolojiye göre zaman içerisinde OTH değişimi	31
Tablo 4.8.	Etyolojiye göre zaman içerisinde trombosit değişimi	32
Tablo 4.9.	Taraf bulgusuna göre zaman içerisinde Hgb değişimi	33
Tablo 4.10.	Taraf bulgusuna göre zaman içerisinde OTH değişimi.....	33
Tablo 4.11.	Taraf bulgusuna göre zaman içerisinde trombosit değişimi.....	34
Tablo 4.12.	Modifiye Bamford sınıflamasına göre zaman içerisinde Hgb değişimi.....	34
Tablo 4.13.	Modifiye Bamford sınıflamasına göre zaman içerisinde OTH değişimi	35
Tablo 4.14.	Modifiye Bamford sınıflamasına göre zaman içerisinde trombosit değişimi	36
Tablo 4.15.	Başvuru sırasında kullanılan antiagregan ya da antikoagülan ilaç tedavilerinin sayı ve yüzde dağılımı.....	37
Tablo 4.16.	İlaç kullanımına göre zaman içerisinde OTH değişimi.....	37
Tablo 4.17.	İnme geçiren hastaların EKO bulgularının sayı ve yüzde dağılımı	38
Tablo 4.18.	EKO bulgularına göre zaman içerisinde OTH değişimi	38

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 4.1. AF varlığına göre inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası OTH değerleri.....	24
Şekil 4.2. Cinsiyete göre inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası OTH değerleri	24
Şekil 4.3. Yaş ve OTH arasındaki korelasyon	25
Şekil 4.4. İnme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası dönemde Hgb değeri.....	27
Şekil 4.5. İnme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası dönemde OTH değeri.....	28
Şekil 4.6. İnme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası dönemde trombosit değeri	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, uzun dönem sakatlığa neden olan ve dünyada en sık rastlanan ölüm sebepleri arasında üçüncü sırada yer alan ciddi bir hastalıktır. İnme patogeneğinde koagülopati ve vasküler risk faktörleri yer alır. Trombositler vasküler hastalıkların patogeneğinde büyük rol oynarlar.^{1, 2} Trombosit büyüklüğü ortalama trombosit hacmi (OTH) olarak ölçülür ve hemostatik önemi olan fizyolojik bir değişkendir. Büyük trombositler daha reaktifirler, daha fazla protrombotik faktör üretirler ve daha kolay kümelenirler. Büyük trombositler küçük trombositlere göre daha yoğun granüller içerirler ve daha fazla serotonin ve β -tromboglobulin (β -TG) salgırlarlar.

Akut miyokard infarktüsü, akut serebral iskemik ve geçici iskemik ataklarda trombosit hacminde artış olduğu bildirilmiştir³. OTH'ndeki artışın, miyokard infarktüsünden sonra tekrarlayan vasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, diyabetes mellitus (DM), hiperkolesterolemi, sigara içimi gibi vasküler risk faktörü olan ve renal arter stenozu olan hastalarda trombosit hacimlerinde artış gösterilmiştir.^{4 5} Ayrıca OTH serebral iskemik atak geçiren hastalarda prognoz ile de ilişkili bulunmuştur, ancak hastalığın akut fazındaki değişkenliği bilinmemektedir.

Bu çalışmada tromboz gelişiminde rol oynayan trombositlerin fonksiyonlarındaki artışın, iskemik inmede rolünü göstermek amacıyla inme geçiren hastalarda ortalama trombosit hacmi ile inme ilişkisi araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla inme öncesi OTH değeri bulunan hastalarda inme ile OTH'de değişim olup olmadığı ve varsa bu değişimin inme etyolojisine göre değişkenlik gösterip göstermediği araştırılmıştır.

Risk faktörlerinin belirlenmesi ve yüksek risk grubundaki hastaların erken dönemde etkin koruyucu tedavi almasının sağlanması, inmeye bağlı sakatlıkların ve ölümlerin önlenmesinde önemlidir. Bu çalışmanın, OTH'nin iskemik inme için bir risk faktörü olup olmadığının belirlenmesi açısından faydalı olacağını düşünüyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNME TANIMI

İnme; beyin damarlarının aterotrombotik veya embolik tıkanması sonucu infarkt veya anevrizma, arteriovenöz malformasyon gibi anormal bir damarın yırtılması veya beyin parankiminde arteriyel yırtılma sonucu spontan kanama ile gelişen nörolojik defisiti tanımlayan bir sendromdur.⁶ Dünya Sağlık Organizasyonu kriterlerine göre inme ‘hızla gelişen, serebral işlevlerin, fokal, kimi zaman da global kaybına bağlı klinik semptom ve/veya bulgulardır ve semptomlar 24 saatten uzun sürer ya da ölüm gelişir; vasküler köken dışında da açık bir neden saptanmaz’ şeklinde tanımlanmıştır⁶. Bu tanımda global terimi çoğunlukla subaraknoid kanama ve derin komadaki hastalar için kullanılır. Buna göre serebral infarkt, primer intraserebral hemoraji, intraventriküler hemoraji ve subaraknoid kanamaların çoğu inme kapsamına girmektedir. Subdural ve epidural kanama ya da enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı kanama ve infarktlar inme kapsamına dahil edilmemiştir.⁶

2.2. İNME EPİDEMİYOLOJİSİ

İnme önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Ölümle sonuçlanan hastalıklar arasında inmeye bağlı ölümler halen ilk sıralarda yer almaktadırlar. Batı toplumlarındaki epidemiyolojik veriler toplumların % 0.2’sinin her yıl inme geçirdiğini göstermektedir. Bunların üçte biri ertesi yıl ölmekte, üçte biri özürlü kalmakta, üçte biri kısmen iyileşmektedir. Toplam olarak her yıl 666 milyon kişi inmeden dolayı ölmektedir. Bu ölüm oranı inmeyi dünyada üçüncü ana ölüm nedeni yapmaktadır. Ayrıca yaşayan 1300/ milyon kişi de inmeden dolayı değişik derecelerde sakat kalmaktadır. Bu oran da inmeyi en fazla sakatlığa ve bağımlılığa yol açan hastalık yapmaktadır^{7 8}. 55-64 yaş arası yıllık inme insidansı 1.7-3.6/1000 kişi, 65-74 yaş arası 4.9-8.9/1000 kişi, 75 yaştan sonra 13.5-17.9/1000 kişidir.^{9 10 11 12 13} Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere göre 2-3

kat daha azdır. 85 yaşına doğru bu fark azalmaktadır. Kış aylarında inmenin arttığı görülmektedir.¹⁴ 45 yaşından önce inme insidansını tahmin etmek zordur. Çünkü tüm inmelerin ancak %3-5'ini oluşturmaktadır. Nencini ve arkadaşları (ark.) 15-45 yaş arası inme insidansını 10/100 000 olarak bildirmişlerdir. İnmenin coğrafi dağılımı incelendiğinde Japonya'da yüksek, Libya'da düşük insidans bulunmuştur. Siyah ırkta inme insidansı beyaz ırktan yüksek bulunmuştur.^{15 16} İnme prevalansı yaşla birlikte artar. İnme prevalansı batı ülkelerinde 8/1000, Japonya'da 20/1000'dir. Ülkemizde ise sağlıklı veriler yoktur.

Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda iskemik inmeler, tüm inmelerin %80-90'ını oluşturmaktadır. İntraserebral kanamalar %5-10 sıklığındadır. İskemik inmelerde aterosklerozun rolü %27-43 arasındadır. Laküner infarktların frekansı %13-20 arasında değişmektedir. Kardiyak kökenli inmelerin frekansı %22-33 arasındadır. Bu frekanslar ülkelere ve etnik gruplara göre de değişmektedir. Amerika Birleşik Devleti'nde siyah ırkta laküner infarktlar, beyazlara göre iki kat fazla, fakat kardiyoemboliye bağlı inmeler 3 kat azdır. Japonya'da inme insidansının yüksekliği bu ülkedeki intraserebral kanamaların yüksekliğine bağlıdır. Geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda inmeden ilk 28 günde ölüm oranı yaklaşık %30 saptanmıştır^{17 18}. İlk 28 günlük mortalite altta yatan inme etyolojisine, akut inmeyi izleyen 180 günlük mortalite en sık komorbid hastalıklara bağlıdır. Yaşa özel mortalite oranları 45 yaşından sonra artar ve her beş yılda bir ikiye katlanır. Son dekatlarda birçok Avrupa ülkesi, Kuzey Amerika ve Japonya'da ölüm oranlarında azalma eğilimi vardır. Bunların yanısıra inmeden sağkalım üzerine etnik farklılıkların olduğu da ileri sürülmüştür.^{19 20 21}

2.3. İNME RİSK FAKTÖRLERİ

İskemik inme risk faktörlerinin ortaya konulması, birincil ve ikincil korumada, tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından gereklidir (Tablo 2.1). Risk faktörlerinin belirlenmesinde veriler çok sayıda birey ile yapılmış, randomize ve düşük hatalı epidemiyolojik çalışmalardan sağlanmaktadır. İnmede risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılır:

Tablo 2.1. İskemik inme risk faktörleri

I. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

- Yaş
- Cinsiyet
- İrk
- Aile Öyküsü

II. Değiştirilebilen Risk Faktörleri

a) Kesinleşmiş Faktörler

- Hipertansiyon
- Diyabetes Mellitus
- Kalp Hastalıkları
- Hiperlipidemi
- Sigara
- Asemptomatik Karotis Stenozu
- Orak Hücreli Anemi

b) Kesinleşmemiş Faktörler

- Alkol kullanımı
- Obezite
- Beslenme Alışkanlıkları
- Fiziksel İnaktivite
- Hiperhomosisteinemi
- İlaç kullanımı ve bağımlılığı
- Hormon Tedavisi
- Hiperkoagülabilitate
- Migren
- İnflamasyon

I. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Yaş: Tüm inme tipleri için önemli bir bağımsız risk faktörüdür. 55 yaşından sonraki her dekatta bu risk iki kat artmaktadır.^{22 23}

Cinsiyet: Erkeklerde inme insidansı, kadınlara göre 1.25 kat daha yüksektir. Ancak kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksektir. Kadınlarda menapoz sonrasında oranın dengelenmesiyle ve oral kontraseptiflerin riski arttırması nedeniyle hormonal etkiden de söz edilebilmektedir. İstisna olarak 30-44 yaşları arası ve 85 yaşından sonra, kadınlarda yaş ile ilişkili inme riskinde ılımlı bir artış gösterilmiştir. Gebelik ve oral kontraseptif kullanımının, genç kadınlarda inme riskindeki ılımlı artışın nedeni olabileceği düşünülmektedir. Erkeklerde daha genç yaşlarda kardiyovasküler nedenli ölüm görülme olasılığının fazla olması yaşlı kadınlardaki inme riskindeki hafif artışı açıklayabilir.

İrk: Siyah ırkta, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı, beyazlara göre daha yüksektir.^{24,25} Siyah ırktaki yüksek insidansın olası nedeni olarak, hipertansiyon (HT), obezite ve diyabetes mellitus (DM) prevalansının daha yüksek olması öne sürülmüştür.²⁶

Aile Öyküsü: Ailede inme öyküsü olması riski arttırmaktadır.^{27,28} Aile öyküsünün risk faktörü olmasında benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı genetik özellikler rol oynayabilir. Monozigot ikizlerde inme riski, dizigot ikizlerden 5 kat daha yüksektir. İskemik inmenin genetik komponentlerini araştıran bir çalışmaya göre aile öyküsü, büyük damar ateroskleroza ve küçük damar hastalığı için anlamlı bir risk faktörüdür.²⁹

II. Değiştirilebilen Risk Faktörleri

a) Kesinleşmiş Risk Faktörleri

Hipertansiyon: Hem serebral infarkt hem de intraserebral hemoraji için en önemli risk faktörüdür^{30 31}. Büyük damar ateroskleroza, küçük damar oklüzyonu ve intraserebral hematoma yol açar. HT varlığında iskemik inme sıklığı 4 kat artar. İnme insidansı hem sistolik hem diyastolik HT ile artar. Diyastolik basınç artışının eşlik etmediği izole sistolik HT (sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg, diyastolik kan basıncı ≤ 90 mmHg) yaşlılarda önemli inme risklerinden biridir. Antihipertansif tedavinin inme riskini belirgin şekilde azalttığı yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. 14 randomize çalışmanın meta-analizinde, diyastolik kan basıncında 5-6 mmHg azalmanın inme riskini %42 azalttığı gösterilmiştir.³² Altmış yaş üstü izole sistolik hipertansiyonu olan kişilerde kan basıncının 5 yıl süreyle 2.6 mmHg düşürülmesiyle inme insidansında %36 azalma tespit edilmiştir.^{33 34} Optimal kan basıncı olarak kabul edilen değerler 'Hypertension Optimal Treatment'

'HOT' çalışmasında, sistolik ve diyastolik kan basınçlarının sırasıyla 140 ve 85 mmHg düzeylerine çekilmesinin inme riskinin azalmasında yararı olduğunu ortaya konmuştur.

Diyabetes Mellitus: DM, iskemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür. Çeşitli çalışmalarda rölatif riskin 1.8-6 kat arttığı görülmüştür. Büyük damar aterosklerozunu hızlandırdığı, düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolleri (LDL ve HDL) üzerine olumsuz etkide bulunduğu ve hiperinsülinemi yoluyla aterosklerotik plağı büyüttüğü bilinmektedir. İnsülin bağımlı diyabetiklerde, HT ve hiperlipidemi gibi diğer aterosklerotik risk faktörleri daha sık bulunur.

Honolulu Heart Program'da iskemik inme riskinin 2.45 kat arttığı saptanmıştır.^{35 36} DM'lu hastaların yaklaşık %40-60'ında birlikte bulunan HT'un tedavisi inme riskini %44 azaltmaktadır.

Kalp Hastalıkları: İskemik inmelerin %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Gençlerde ise kriptojenik inmelerin %40'ında kardiyak emboli kaynağı mevcuttur. Gençlerde emboli kaynağı olan en önemli kalp hastalıkları, atrial fibrilasyon (AF) ile birlikte veya yalnız olarak görülen mitral stenoz, kapak replasmanı yapılması ve bu hastalarda sık görülen infektif endokardit, tek başına ya da interseptal anevrizma ile birlikte olan patent foramen ovale, kardiyak tümörler, mitral regürjitasyon veya AF ile birlikte olan mitral kapak prolapsusu, Libman Sack endokarditi, dilate kardiyomyopatilerdir. Orta yaş ve üzerinde ise en sık görülen kardiyemboli sebebi miyokard infarktüsüdür. "Framingham Heart" çalışmasında akut MI'dan sonra 6 yıl içinde inme gelişme riski erkeklerde %8, kadınlarda %11 olarak bulunmuştur. İleri yaşta kardiyak emboli riski taşıyan en önemli hastalık nonvalvüler atrial fibrilasyondur. AF en güçlü ve tedavi edilebilir inme prekürsörüdür. Kardiyembolik inmelerin yaklaşık %50'si AF varlığında ortaya çıkar.^{37 38} AF'de yıllık inme riski %3-5'tir. Daha önce geçirilen inme, sistolik HT ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, ileri yaş, DM ve kadın olmak bu riski artırmaktadır. AF'li olgularda yaşla birlikte inme riski artar. (50-59 yaş için %1.5, 80-89 yaş için %23.5). Koroner arter by-pass cerrahisi sırasında hastalarda inme gelişme riski %1-7 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.³⁹

Hiperlipidemi: Özellikle yüksek trigliserid ve düşük HDL seviyeleri, iskemik inme için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan prospektif çalışmalar ve statinlerle yapılan çalışmalar, hiperkolesteroleminin iskemik inme riskini artırdığı şeklinde

sonuç vermiştir.^{40 41 42} Serum kolesterol düzeyi 240-279 mg/dl değerlerinde risk 1.8 kat, 280 mg/dl üzerinde ise 2.6 kat artmış olarak bulunmuştur. “Honolulu Heart Program” çalışmasında ise kolesterol seviyesindeki artışın, hem koroner arter hastalığı (KAH) hem de tromboembolik inme riskini artırdığı gösterilmiştir. Doppler USG kullanılarak yapılan çalışmalarda kolesterol seviyesi ile karotis intima-media kalınlığının paralellik gösterdiği saptanmıştır. Lipid modifiye edici ajanların kullanımı, özellikle KAH olan kişilerde inme riskini azaltmaktadır.⁴³ Çalışmaların metaanalizine göre, statinlerle inme riskinde %31’lik bir azalma meydana gelmektedir.⁴⁴ Bu etkinin LDL düzeylerini düşürücü etkilerinin yanısıra, aterosklerotik plağı stabilize etme ve endotel fonksiyonlarını düzenleme gibi özelliklerine de bağlı olduğu düşünülmektedir. Koagülasyon mekanizması ve trombosit işleyişi üzerine de etkileri olabilir. Ayrıca antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkilerinden de söz edilmektedir.⁴⁴

Sigara: Sigara inme riski açısından bağımsız bir risk faktörüdür. İnme riski içmeyenlerle karşılaştırıldığında içenlerde 6 kat daha fazladır. Sigara içilmesi inme riskini doza bağlı olarak 2 katına çıkarmaktadır⁴⁵. Sigaranın aktif kullanımı kadar pasif maruziyet te inme riskini arttırmaktadır. Sigara koagülabilite ve kan viskozitesini artırır, fibrinojen düzeyini yükseltir, trombosit agregasyonunu hızlandırır ve kan basıncını yükseltir. Sigarayı bıraktıktan beş yıl sonra inme riskinin, hiç sigara içmemişlerle aynı düzeye geldiği hesaplanmıştır.⁴⁶

Asemptomatik Karotis Stenozu: %50’den fazla asemptomatik karotis stenozu, 65 yaş üzeri erkeklerde %7-10, kadınlarda %5-7 olarak bildirilmiştir. Bu vakalarda yıllık inme riski %1-2’dir.⁴⁷ Özellikle stabil darlıklara göre hızlı progresyon gösteren darlıklarda bu risk daha yüksektir. ACAS (Asymptomatic Carotis Atherosclerosis Study, 1995) çalışmasına göre, asemptomatik karotis stenozu olan hastalarda eğer darlık derecesi %60’dan daha ileriye, endarterektomi uygulanması halinde beş yıllık ipsilateral inme riskinde %53 oranında risk azalması sağlanmaktadır.

Orak Hücreli Anemi: Prevalansı düşük olan bu hastalıkta inme riski çok yüksektir. 20 yaşına kadar inme prevalansı %11’dir.⁴⁸

b) Kesinleşmemiş Risk Faktörleri:

Alkol Kullanımı: Kronik alkolizm ve aşırı miktarda alkol alımı inme için risk faktörüdür⁴⁹. İlimli alkol tüketiminin (günlük 20-30gr etil alkol) HDL artışı, trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi mekanizmalarla iskemik inme riskini azalttığı öne sürülmektedir. Fakat daha yüksek miktarlarda alkol, HT, hiperkoagülabilitate ve kardiyak aritmilerde artışa yol açarak inme riskini artırmaktadır. Günlük 12 gramın altında alkol tüketimi vasküler hastalık riskini azaltırken, 60 gramın üstünde alkol kullanımı inme riskini %69 oranında arttırmaktadır.⁵⁰

Obezite: Vücut kitle indeksinin 30 kg/m² nin üzerinde olması ile karakterize olan ve özellikle erkeklerde sık görülen abdominal obezite, genellikle HT, DM ve hiperlipidemi ile birlikte olduğundan, inme için risk faktörü olarak kabul edilir. Obezite düzeyi arttıkça inme riski de artar.⁵⁰

Beslenme Alışkanlıkları: Diyetteki yağ miktarı, çeşiti ve balık tüketimi ile koroner arter hastalıkları arasında ilişki bulunmakla birlikte, inmeyle ilişkileri çelişkilidir. “Nurses Health Study” ve “Health Professionals Follow-Up” çalışmalarında, en fazla sebze ve meyve tüketen grupta rölatif inme riski 0.69 olarak bulunmuştur.

Fiziksel İnaktivite: Orta ve yüksek düzeyde fiziksel aktivitenin inme riskini azalttığına yönelik kanıtlar ortaya konmuştur. Bu azalmanın bilinen risk faktörlerinin yanısıra, fibrinojen düzeyinin azalması ve plazma tPA ve HDL seviyesinin artışına bağlı olabileceği düşünülmüştür.^{51 52}

Hiperhomosisteinemi: Plazma homosistein düzeyinin 16 µmol/L üzerindeki değerleri hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir. Homosistein konsantrasyonu yaşla artar. Hiperhomosisteinemi aterojenik ve protrombotik etkiye sahiptir. Olgu kontrollü ve prospektif çalışmalarda hiperhomosisteineminin inmeyle ilişkisi ortaya konmuş ve risk faktörü olarak kabul görmüştür.^{53 54 55 56 57} Bir metaanalize göre homosistein düzeyinde 5 µmol/L artış, inme riskinin yükselmesine neden olmuştur.⁵⁸

İlaç Kullanımı ve Bağımlılığı: İnmeyle en çok ilişki kurulan madde kokaindir.⁵⁹ Diğer ilişkili olabilecek maddeler eroin, amfetaminler ve marihuanna gibi maddelerdir. Sınırlı çalışmalarda bağımlılık yapan madde kullanımı ile inme riskinin 7 kat arttığı bildirilmektedir.

Hormon Tedavisi: Oral kontraseptiflerin inme riski, içeriklerindeki östradiol miktarı ile ilişkili olup, 50 µg'dan fazla östradiol içeren ilk jenerasyon ilaçlarda bu risk yüksektir. Son zamanlarda kullanılan düşük östradiollu ve kombine preparatlarla yapılan çalışmalarda ise iskemik ve hemorajik inme riskinde hafif artış gözlenmiştir.⁶⁰

Hiperkoagülabilité: Protein C ve S eksikliği, aktive protein C (APC) rezistansı, Antitrombin III eksikliği ve protrombin 20210 gen mutasyonu, yüksek tPA daha çok venöz tromboza yol açmakla beraber iskemik inmeyle de ilişkilidirler.^{61 62 63 64 65} Yüksek tPA, fibrin D-dimer, von Willebrand faktör (v-WF) ve Faktör VIIIc'nin inme risk faktörü olduğuna ilişkin bazı çalışmalar bulunmakla beraber bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Antifosfolipid antikorları da özellikle gençlerde rekürren inmelerden sorumlu tutulmaktadır.⁶⁶

Migren: Özellikle auralı migrenin genç erişkinlerde inme riski ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Öne sürülen mekanizmalar arasında arka sistem dolaşımı başta olmak üzere kan akımında, kan hacminde azalma ve oligemi sayılabilir. Diğer bir mekanizma ise patent foramen ovale varlığında ortaya çıkan paradoksal embolilerdir. Migren hastalarında aynı zamanda trombosit aktivasyonu ve trombosit-lökosit agregasyonunda da artış olmaktadır, bu mekanizma trombüs oluşumunu tetikleyerek inme riskini arttırabilir.⁶⁷

İnflamasyon: İskemik inmenin en önemli nedeni aterosklerozdur. Aterosklerozun belirgin olduğu bölgelerde ve aterom plağının gelişimi süresince, çeşitli uyarılar karşısında endotel hücrelerinden; P-selektin, E-selektin, intrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) eksprese olup, lökosit adezyonunu başlatırlar. Monositler ve T hücreleri, eksprese olan adezyon moleküllerine bağlanarak, damar hasarını arttıracak sitokinleri ve proteolitik enzimleri sekrete ederek aterosklerotik plağın fibröz kapsülünde degradasyon ile plak rüptürüne neden olurlar. Aterosklerotik karotis plaklarında klamidy pnömoni adlı bakterinin bulunması plak destabilizasyonunda enfeksiyonun rolünü göstermektedir.⁶⁸ Ayrıca iskemik inme geçirenlerde akut faz reaktanlarından C-reaktif protein (CRP) ve serum Amiloid A yüksek olarak bulunmaktadır.⁶⁹

2.4. İSKEMİK İNME VE TROMBOSİTLER

Trombositler, küçük, çekirdeksiz, oval ya da yuvarlak diskoid şekilli 2-4µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir ve kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulurlar. Hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerlerden geçerken bölünürler. Periferik kanda normal konsantrasyonu $150-400 \times 10^9/L$ 'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarısından fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılırlar. Trombositlerin protein sentezi kapasiteleri düşüktür. Nükleus ve deoksiribonükleik asit (DNA) içermemelerine karşın hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterirler⁷⁰. Membran fosfolipidleri prostaglandin (PG) ve tromboksan A2 (Tx A2) sentezine öncülük edecek maddeleri içerir. Trombositlerdeki membran sistemi; yüzeyle ilişkili kanaliküler sistem, dens tübül sistem ve mikrotübüllerin sirkumferensiyel bandı; trombosit boyutu, kontraksiyonu ve granül salınımında önemli roller üstlenir. Dens granüller adenzindifosfat (ADP) substansları, serotonin ve Ca^{+2} iyonları içerir. Trombositlerdeki α -granüller, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit faktör 4 (PF4), betatromboglobulin (β -TG), fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü içerir. Trombositlerde mitokondriler, lizozomlar ve glikojen granülleri de vardır. Trombosit granül ve membranı trombositlerin progenitör hücresi olan megakaryositlerce oluşturulur.⁷¹

2.4.1. Hemostaz, Aterogenez ve Tromboz Oluşumu

Kanamayı durdurma, trombositlerin primer fonksiyonu olarak ilk kez 1920'de Duke tarafından tanımlanmıştır. Endotel bütünlüğü bozulduğunda ya da hasara uğradığında trombositler damar duvarına yapışır. Trombosit membranındaki glikoproteinler (GP), v-WF ve plazmadaki fibronektin bu süreçte önemli roller oynar. Subendotelyal yapılara adezyon, temel olarak kollajenin GP Ia-IIa reseptörlerine bağlanması ve v-WF'ün GP Ib reseptörlerine bağlanması yoluyla olur. Trombosit yüzeyinde bulunan integrin reseptör ailesine ait GP reseptörlerinden biri olan GP IIb-IIIa reseptörleri en çok bulunan GP'lerden biridir (her trombositte 80.000 kadar). İstirahat durumunda GP IIb-IIIa reseptörlerinin

fibrinojene afinitesi düşük düzeydedir. Agonist uyarılması ile bu reseptörde konformasyonel değişiklikler olarak fibrinojene afinite belirgin şekilde artar. Trombosit agregasyonu temel olarak GP IIB-IIIa'ya bağlı fibrinojen ile olur. Trombosit uyarılması için en önemli agonistler, ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotoninidir⁷². Damar duvarına trombositlerin yapışması, PG I2 gibi endotelial vazodilatatör faktörleri ve nitrik oksit gibi trombosit adezyonunu önleyen faktörleri uyarır.⁷¹ Adezyon gerçekleştiğinde trombositler şişmeye başlar ve yüzeyi düzensiz bir hal alır. Trombosit yüzeyinde bir çok radyal oluşum ortaya çıkar. Kontraktil proteinlerinin güçlü bir şekilde kasılması sonucu granüllerden proagregatuar faktörlerin (Tx A2, ADP, serotonin, Ca⁺² ve trombosit aktive edici faktör) sentez ve salınımlarının uyarılması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır.⁷²

Trombositler aterosklerotik lezyonların başlangıcında da önemli bir rol oynar. Trombositlerin α -granüllerinden salınan PDGF damar düz kasının büyümesini uyarır ve fibroblastlar ile inflamatuvar hücreler için kemotaktiktir.⁷³ Aterogenezin hemen her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Çekirdeksiz hücreler olduklarından protein üretememelerine karşın, trombositlerin içerdikleri α -granüller çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaaktif maddeler taşırlar. Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, sonuçta degranülasyona ve bu maddelerin salınmasına neden olur. Büyük olasılıkla bu mekanizma aterogenezde rol oynamaktadır. Yüksek katekolamin düzeyi, stres ve sigaranın, trombosit agregasyonunu artırarak, bu mekanizmayı hızlandırdığı düşünülmektedir.

Trombosit adezyonu trombositin farklı yüzeylere tutunmasıdır. Trombositler, kollajen ve non kollajen liflere yapışarak trombosit adezyonunu başlatır ve aktif hale geçerler. Trombositler non kollajen liflere Ca⁺², v-WF ve diğer adeziv proteinler aracılığı ile yapışırken, kollajene direk yapışır ve aktif hale gelirler. Yüzey reseptörü integrin $\alpha 2\beta 1$, trombositlerin endotel altındaki kollajene bağlanmasına aracılık eder. Bu bağlanma trombosit aktivasyonunu başlatır ve aktin polimerizasyon ve reorganizasyonuna, psödotopod formasyonuna yol açar ve nihayetinde hücre salınımına neden olan Ca⁺² aracılı hücre içi olayları tetikler. Trombositlerin adezyonu ve salınımı sırasında, sitoplazmik organeller α -granüller ve γ -granüller hücrenin merkezinde yoğunlaşırlar. Aktivasyonla birlikte, α ve γ granüller membran sınırında birleşirler ve içeriklerini plazmaya salırlar. Granüler içerikler

(ADP, β -TG, PF 4, serotonin, v-WF, fibrinojen) trombosit agregasyonuna neden olan eksitatuvar reaksiyon kaskadını uyarırlar. Özellikle kollajen ile temasları sonucu trombositler aktive olur, normal diskoid yapıları küçük protrüzyon ve filopodlarla iğneli yuvarlak haline dönüşür. Bu filopodlar ince bir membranla çevrili aktin demetleridir, agregasyon ve adezyonu hızlandırabildiği ve agregatların stabilizasyonunda rol aldığı bilinmektedir. Bu değişikliklerle beraber veya hemen ardından salınım reaksiyonu meydana gelir⁷⁴ (N129). Salınım reaksiyonu sırasında su kaybeden trombositler daha da ufalır ve aktomyozin sisteminin kas aktivitesi gibi kasılmasıyla ufak ve daha stabil tıkaç oluşumunu sağlar. Ayrıca fibronektin etkisiyle fibrin ve kollajene çapraz bağlarla bağlanarak tromboz stabilizasyonu sağlanır. Fibronektin endotel tarafından sentezlenerek trombositlerde depolanan bir proteindir. Adhezyonda rol oynamasının yanısıra asıl görevi trombositin fibrin ve kollajen ile çapraz bağlarla sıkıca bağlanmasını sağlamasıdır. Böylece oluşan trombosit tıkaçı kanın dışarıya sızmasını engelleyecek derecede stabil hal kazanır. Bu sıkılaşma sırasında kanın şekilli elemanlarının da devreye girmesi sonucu “trombus albus” denen sabit tıkaç meydana gelir.

Trombosit adezyonunun içerdiği spesifik reseptör ve ligandların aktiviteleri vasküler duvar matriksi ve kan akım hızı tarafından belirlenir. Orta ve yüksek kan akımının olduğu yerlerdeki vasküler hasarlarda kollajene maruziyet, trombositlerin GP reseptörleri GP VI ve GP Ib-VIX ile bunların v-WF ile bağlanmasına yol açarlar. Sonuç olarak da trombosit ve kollajen arasında indirekt bir ilişki başlatılmış olur. Düşük kan akım hızı olan yerlerde trombosit ile kollajen GP V ve integrin $\alpha 2\beta 1$ reseptörleri aracılığı ile direkt bağlanırlar veya vWF ile GP 1b-V-IX aracılığı ile kollajene indirekt bağlanırlar. Aterom oluşan bölgelerdeki fibrine trombositlerin bağlanması GP IIB-IIIa (integrin $\alpha IIB,\beta 3$) reseptörü aracılığı ile sağlanır. Trombosit yüzeyindeki reseptörlerden GP Ib reseptörlerinin adezyonda, GP IIB/IIIa reseptörlerinin agregasyonda rol oynadığı tespit edilmiştir.

2.4.2. Trombositlerin İskemik İnmedeki Rolü

Trombositler fokal serebral inmenin gelişiminde, inme semptomlarını başlatan tromboemboliye katılarak rol oynamaktadır. Trombositler hemorajiyi önlemeden sorumlu olan kan-damar aksının bir parçasıdır. Aktive trombositler hemostatik pıhtı formasyonunu başlatır ve koagülasyon aktivasyonu için iskelet oluşturur. Trombositler vasküler

subendotelin açığa çıkması, aterom gibi anormal yüzeyler ve fibrin birikimi gibi uyarılarla aktive olurlar. Trombosit aktivasyonu ile serebral iskemi arasındaki ilişkiden ilk olarak 1960'larda Denny–Brown, Russel, Hollenhorst bahsetmişlerdir^{75 76 77}. Akut iskemik inme ölümleri daha çok sabah saatlerinde olmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda trombosit agregasyonunun günün sabah saatlerinde arttığı gösterilmiştir. Kanama zamanı yaşla birlikte azalmaktadır. Yaşlılarda trombositler ADP ve kollojene daha duyarlıdır. İdrarla atılan Tx A2 ve PG I2 metabolitleri yine yaşla artmaktadır. Sağlıklı erkeklerde yine sağlıklı kadınlara göre kanama zamanı daha kısadır. Pek çok gözlemci tarafından kraniyotomi sırasında serebral arterlerde trombosit içeren trombüs görülmüştür^{78 79}. Yeni serebral iskemi geçiren hastalarda serebral arterlerdeki trombosit içeren oklüzyonlar anjiyografi ile de görüntülenmiştir.⁸⁰ Bu gözlemlerin ışığında, kısa zamanlı hemostaz çalışmaları iskemik serebrovasküler olaylar sırasında protrombin aktivasyonu, plazminojen aktivasyonu ve fibrinoliz değişikliklerini göstermiştir. Günümüzde önemli oranda bulgular, serebral iskemik olaylarla patolojik trombosit aktivitesini birbiriyle ilişkilendirmektedir.

Trombositlerin aktivasyonu iskemik inmeyle pek çok yolla bağlantılıdır. İnmeli hastalarda trombosit aktivasyon ölçümleri anormal olabilir. Trombosit aktivasyonu ile plazmaya salınan α -granül içeriklerinin (PF 4 ve β -TG) plazma düzeyleri inmeli hastalarda artmış olabilir. Iwamoto ve ark. aterotrombotik ve laküner inmenin kronik fazında, antekübital ven ile internal juguler ven arasında β -TG konsantrasyon oranının arttığını göstermişlerdir⁸¹. Bu da iskemik beyinde trombosit aktivasyonunun olabileceğini göstermiştir. Ek olarak, Konstantopoulos ve ark. aterosklerotik inmeli hastalardan elde edilen trombositlerin sağlıklı insanların trombositleri ile karşılaştırıldığında, artmış trombosit agregasyonu sergilediklerini göstermişlerdir⁸². Bir diğer çalışmada, orta serebral arter (MCA) oklüzyonu olan deneysel modelde, iskemik bölgede trombosit birikiminin fokal iskemi sonucu olabileceği gösterilmiştir. Bu deneylerde MCA oklüzyonundan 3 saat önce hayvanlara işaretlenmiş trombositler verilmiş ve erken reperfüzyon sırasında iskemik bazal ganglionlardaki trombosit depolanması saptanmıştır. İskemik bölgedeki mikrovasküler yapının elektron mikroskopik incelemesinde, fibrinle etkileşime girmiş degranüle trombosit agregatları gösterilmiştir. Degranüle trombositler, fibrin ve lökositleri içeren çökeltiler iskemik bölgede trombosit aktivasyonu olduğunu gösterebilir.⁸³ Bir damar travması durumunda önce hasara karşı ani yanıt olarak vazokonstriksiyon gelişir ve hasara uğrayan endotel membranından Tx A2, PG, prostosiklin, tPA gibi mediatörler açığa çıkar. Daha sonraki basamakta subendotelial dokudan v-WF, doku faktörü, kollajen ve tPA açığa

çıkar. Bu esnada damar dışına çıkan kanın etkisi ile, normal kan akımının bozulması ve bu mediatörlerin kemotaktik etkisi ile şekilli kan elemanları ve trombositler damar cidarına gelirler.^{84 85} Vasküler endoteldeki hasarla birlikte, hasar bölgesindeki trombosit aktivasyonu bir trombosit tıkaçı meydana getirir ve koagülasyon aktivasyonu için bir platform oluşturur.⁸⁶ Bütün süreç hemorajiyi önlemek içindir ve vasküler endotelin hasarından sonra, dolaşan trombositlerin vasküler subendotelin komponentleri ile karşılaşması ile başlar. Bu olaylar trombosit adezyonu, salınım ve agregasyonuna ihtiyaç duyar ve pıhtı retraksiyonu ile devam eder.

Trombosit agregasyonu ve adhezyonu yüzey özelliklerine, matriks bileşimine ve kan akış gerilimine bağlıdır. Bu yüzden, aterom ya da bazı biyomateryaller gibi yüzey değişiklikleri, hem direkt olarak hem de yüzeydeki trombin aracılı süreçler aracılığıyla trombositleri aktive ederler. Bundan dolayı, karotid arter duvarındaki aterosklerotik değişiklikler trombus formasyonu ile, trombosit aktivasyonuna neden olur. Bazı patolojik durumlar altında, trombosit aktivasyonu, görünür bir vasküler hasar olmasa bile trombus formasyonuna ve damar oklüzyonuna neden olur. Dissemine koagülopatinin trombotik olayları ya da trombositopenik purpuranın santral sinir sisteminde mikrovasküler oklüzyonlar yapması bunlara örnek teşkil eder.

2.4.3. Ortalama Trombosit Hacmi

Elektronik ölçüm cihazlarından önce OTH, ortalama eritrosit hacmine benzer şekilde, hematokrit tipi mikrosantrifüj tüpünde ölçülen plateletkrit'in (platelet indeksi = kan örneğinin trombositler tarafından kaplanan hacminin yüzdesi) trombosit sayısına bölünmesi ile ölçülürdü. Günümüzde değişik hücre boyutlarının elektronik hücre sayıcılarında başarılı bir şekilde ölçülmesi, OTH'nin, klinikte ve araştırmalarda sıklıkla değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Trombopoezin arttığı durumlarda, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı olarak OTH'nin de yükseldiği gösterilmiştir. Büyük trombositler daha yoğun granüller içerirler. Klinik olarak idyopatik trombositopenik purpurada olduğu gibi, trombosit ömrünün azaldığı durumlarda boyut ve yoğunluğun genç trombosit popülasyonu ile korele olarak arttığı belirlenmiştir. Ciddi trombositopenilerde düşük OTH'nin kanama epizodlarına yakınlıkla korele olduğu gösterilmiştir.⁸⁷ Daha yoğun granüller içeren büyük trombositler açıkça daha fazla biyokimyasal, fonksiyonel ve

metabolik yeterlilik taşırlar. Trombosit büyüklüğü artmış megakaryosit sayısı ile de ilişkilidir.⁸⁸ Normalde trombositler megakaryositlerden serbestleştiği zaman heterojendir, aynı zamanda küçük ve daha az yoğun olabilirler.⁸⁸ Ancak trombosit yapımını uyarıcı bir neden varsa OTH sadece artmakla kalmaz, aynı zamanda trombosit dağılım genişliği (PDW) de artar. Myeloproliferatif hastalıklar ve esansiyel trombotozun reaktif trombotozlardan ayırımında OTH ve PDW önem taşır.^{89 90} Radyoizotop çalışmaları büyüklük ve yoğunluğun trombosit yaşıyla azaldığını göstermiştir. Akut trombositopenilerde trombosit boyut ve yoğunluk artışının, megakaryosit boyutu, şekli ve sitoplazmik organellerinin değişiminden önce olması, stimülasyonun direkt megakaryosit parçalanması üzerine etkiğini düşündürmektedir.⁸⁸ Megakaryositlerdeki nükleer değişiklikler, artan trombosit sayısının izleyen stimülasyonuna bağlı olabilir. Megakaryositlerin artmış trombosit boyutuna proliferatif bir yanıt oluşturduğu, trombosit kitlesi normale döndüğünde hacmin de normale döndüğü gösterilmiştir. Trombosit kitlesinin yerine konamadığı, artmış yıkımla giden kronik durumlarda OTH yüksekliği, düşük ya da sınırdaki trombosit sayısı ile birliktedir. Yetersiz trombopoiesis olan, kemoterapi almış ya da kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ise OTH normalden küçük olmaktadır.⁸⁸ OTH'deki büyümenin kemik iliğinde megakaryositlerin çekirdeğindeki DNA konsantrasyonundaki artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir.^{91 92} Vasküler hastalık açısından incelendiğinde DM ve ateroskleroz varlığında OTH ile megakaryosit çoğalımının bir korelasyon gösterdiği ayrıca megakaryosit gelişimi ve diferansiasyonunu artıran bir sitokin olduğu bildirilen İnterlökin-6 düzeyinin de OTH ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.⁹³ Kronik trombosit aktivasyonunun görüldüğü protrombotik bir durum olan Tip II DM'da kemik iliğinde immatur, daha büyük ve daha reaktif trombositler sentez edilir.⁹⁴ Tip II DM'lu hastalarla ve hatta AFG ve IGT'li hastalarda OTH artışı önceki çalışmalarda bildirilmiştir.^{94 95 96 97} OTH artışı, diyabetik retinopatilerde de görülmüştür.^{94 97}

2.4.4. Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Yararları

Trombosit stimülasyonu ya da trombosit üretimi düzeyi ile OTH'nin ilişkili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda trombositopeniler,^{98 99} trombotozlar,^{98 89 90} konjenital trombosit hastalıkları, sepsis, tiroid hastalıkları (hipertiroidide yüksek,¹⁰⁰ hipotiroidide düşük,¹⁰¹ kronik obstrüktif akciğer hastalıkları,¹⁰² splenektomi, mikrositik anemiler, serebral infarktüs.^{103 104 105} kronik venöz yetmezlik.¹⁰⁶ gebelikte HT ve preeklampsi,

organik solvent toksisitesi gibi pek çok konuda OTH'nin klinik yararı üzerine yapılmış çalışmalar vardır. DM'da kronik trombosit aktivasyonu sonucu koagülasyon sistemi aktive olur ve fibrinolitik potansiyel azalırken kemik iliğinde tam olgunlaşmamış, daha büyük ve daha reaktif trombositler sentez edilir.⁹⁴ Kardiyovasküler hastalıklar, splenektomi, stres, egzersiz, eritropoetin tedavisi ve tirotoksikozda OTH'nin arttığı, hipersplenizm, kemik iliği hipoplazisi ve reaktif trombositozda OTH'nin azaldığı tespit edilmiştir.⁹⁶

Ancak standart bir yöntemle ve daha stabil kan örneklerinin hazırlanması ile yapılacak OTH ölçümleri, öncelikle vasküler hastalıklar olmak üzere pek çok klinik durumun tanı ve izleminde yararlı olabilir.⁸⁸



3. MATERİYAL VE METOD

3.1. HASTA SEÇİMİ

Başkent Üniversitesi Hastanesi Nöroloji servisinde klinik ve radyolojik değerlendirme ile ilk veya rekürren akut iskemik inme tanısı alıp, yatarak tetkik ve tedavi edilen 67 hasta retrospektif olarak değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi.

Hastaların hikayeleri, özgeçmişleri, vasküler risk faktörleri ve kullanmakta oldukları ilaçları sorgulandı. Hastaların antiagregan veya antikoagülan kullanım süreleri, doz ve preparat özellikleri, düzenli kullanıp kullanmadıkları kendilerinden, yakınları ya da hasta bakıcılarından ayrıntılı olarak öğrenildi.

Çalışmaya malignite, hipersplenizm ile trombositoz ve trombositopenisi olan hastalar alınmadı.

3.2. DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER

Akut iskemik inme nedeniyle başvuran hastalarda etyolojik faktörlerin saptanması ve uygun tedavinin düzenlenmesi amacıyla yapılan BT / MRG, karotis-vertebral doppler USG, karotid MRA, EKG, transtorasik EKO, tam kan sayımı, açlık kan şekeri, HbA1c, vitamin B12, folik asit, TSH, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, lipoprotein-A (Lp(a)), CRP testleri incelendi. Hastaların boy ve vücut ağırlıkları ile vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı.

Aşağıdaki risk faktörleri değerlendirildi:

1. Hipertansiyon: İnme geçirmeden önce hipertansif olduğu bilinenler

2. Diyabetes Mellitus: İnme geçirmeden önce hiperglisemi olduğu bilinenler ve ilk inme atağında incelemelerde diyabetik olduğu tespit edilenler
3. Hiperkolesterolemi: Kanda total kolesterol düzeyi 200 mg/dl üstünde olanlar
4. Kardiyak risk faktörleri: İnmeden önce bilinen risk faktörleri olanlar ve incelemelerde emboli kaynağı saptanan olgular
5. Sigara: Halen kullanan ve son bir kaç yıl içinde bırakmış kronik içiciler
6. Alkol: Kronik alkol kullanıcıları ve aşırı miktarda alkol alan sosyal içiciler
7. Obezite: VKİ'i 30 kg/m² üzerinde olan hastalar

1993 yılında TOAST “*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*” çalışmasında kullanılan sınıflandırma klinik bulgular ve etyoloji temeline dayanarak hazırlanmıştır¹⁰⁷. Bizim çalışmamızda da TOAST sınıflaması modifiye edilerek kullanıldı:

1. Aterotrombotik İnfarktlar: Tüm iskemik inmelerin %50'si geniş arter aterosklerozuna bağlıdır. Bu iskemi alt grubu, sıklıkla ekstrakraniyal ve daha nadir olmak üzere intrakraniyal damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde oluşan aterom plaklarının rüptürü ve bunu takip eden tromboza bağlı olarak gelişir. ICA oklüzyonu olan taraftaki infarktlar ve hemodinamik nedenlerle geliştiği düşünülen border-zone (sınır bölge) infarktlar da bu gruptadır. Karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Nörolojik defisit olarak, ekstremitelerde distal veya proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle distal embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar. İnmenin geniş arter aterosklerozuna bağlı olduğunu söyleyebilmek için BT veya MRG'da, bir arter alanına uyan infarktüs çapının 1.5 cm'den büyük olması, Doppler USG ve anjiyografi de ise, semptomdan sorumlu damarda, %50'den fazla stenoz veya oklüzyon tespit edilmesi gereklidir. Bu tetkiklerin normal olduğu hastalarda geniş arter aterosklerozuna bağlı inme tanısı konulamaz.

2. Kardiyoembolik İnfarktlar: Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturan kardiyoembolizmde, arteriyel oklüzyonun sebebi kalpten kaynaklanan embolilerdir. Emboliye yol açan kalp hastalıkları, yüksek riskli ve orta riskli olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. Orta riskli hastalıklarda, diğer inme nedenleri bulunmazsa, olası

kardiyoembolik inme tanısı konulabilir. BT veya MRG'da, geniş arter aterosklerozunda olduğu gibi, bir arter alanına uyan geniş kortikal infarktlar görülmekle birlikte, değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyonun varlığı ayırıcı tanıda yol göstericidir. Bu vakalarda geniş arter aterosklerozu ekarte edilmelidir.

3. Laküner İnfarktlar: Genellikle, HT veya DM olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu inme tipi, tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur. Küçük damar oklüzyon tanısı için, laküner infarktlara özgü klinik sendromların varlığı (pür motor, pür sensoryal, sensorimotor inme ve ataksik hemiparezi) ile birlikte, BT ya da MRG'de saptanan infarkt çapının 1.5 cm'den küçük olması gereklidir. Bu vakalarda, emboliye yol açabilecek bir kalp hastalığı veya ipsilateral arterde %50'den fazla stenoza yol açan büyük damar hastalıkları bulunmamalıdır.

4. Nedeni belirlenemeyen infarktlar: Yukarıdaki subtiplere dahil edilemeyen diğer olgulardır. Bu grupta ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır.

5. Diğer belirlenen etyolojiler: %5'den daha az görülüp, santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, CADASIL (serebral otozomal dominant arteriyopati subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati) ve serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve disseksiyon ile kan hastalıkları yer alır. Potansiyel kardiyoembolizm ve geniş arter aterosklerozu ekarte edilmelidir.

6. Birden fazla nedeni olan infarktlar: Yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar bu grupta değerlendirilir.¹⁰⁸

“*Oxfordshire Community Stroke Project*” (OCSP) çalışmasında kullanılan, Bamford ve ark. tarafından 1991'de geliştirilen sınıflama lokalizasyon ön planda tutularak yapılmıştır.¹⁰⁹ Bizim çalışmamızda da Bamford sınıflaması modifiye edilerek kullanıldı.

1. Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları (TACI): MCA alanının büyük bir bölümünü kapsayan bir infarktın varlığına güvenilir bir şekilde işaret eder. Bu genişlikte bir infarktın MCA'nın proksimal oklüzyonu veya ICA oklüzyonu sonucu gelişmesi beklenir.

2. Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları (PACI): MCA dallarından birinin veya nadiren ACA tıkanmasına bağlı bir infarkta işaret eder ve daha sınırlı bir klinik sendromdur.

3. Laküner İnfarktlar: Çoğunlukla kapsüla interna, bazis pontis gibi motor ve duysal iletileri taşıyan liflerin sıkışık bir şekilde bir arada bulunduğu bölgeleri sulayan kollateral olanakları kötü olan penetran arterlerden sadece birinin tıkanmasına bağlı olarak gelişen küçük, derin infarktlara işaret ederler. Laküner infarkt tanısının temelini, BT/MRG ile 1.5cm'den küçük, derin infarkt görülmesidir¹¹⁰.

4. Posterior Sirkülasyon İnfarktları (POCI): Vertebrobaziler sistemin suladığı oksipital loblar ile beyinsapı ve serebellum tutulumunu gösterir. Hemianopsi, beyinsapı bulguları ve serebellum bulgularının herhangi bir kombinasyonunun görülmesiyle tanınır ve vertebrobaziler sistemi oluşturan arterlerin proksimal veya distal oklüzyonuna işaret eder.

5. Ön ve Arka Sirkülasyonu Birlikte Tutan İnfarktlar: Hem anterior hem de posterior sirkülasyonun birlikte etkilendiği infarktlardır.

Tüm hastalarda, hastaneye başvurduktan sonra ilk 24 saat içinde antekübital venden içinde K3EDTA bulunan tüplere kan alınarak hemogram tetkikleri BECKMAN COULTER HMX otomatik hematoloji analizörü ile gerçekleştirildi. Bu analizör açıklık-impedans teknolojisini kullanmaktadır. Alınan kanlar 1 saat içinde oda sıcaklığında çalışıldı. OTH referans aralığı 7.4–10.4 fL, trombosit referans aralığı 130.000-400.000 olarak alındı. Olgu grubunda başvuru sırasında ve başvurudan 1 hafta sonra OTH değerleri alındı.

OTH şu formülle hesaplanmaktadır: $OTH (fl) = Pct (\%) \times 1000: Plt (x10^3 /\mu L)$.

3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, SD) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında t Student testi, Mann Whitney U test, Kruskal

Wallis testi ve Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise χ^2 (ki kare) testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya 29'u kadın (%43.3), 38'i erkek (%56.7) toplam 67 hasta alındı (Tablo 24.1). Hastaların özgeçmişleri, inme risk faktörlerinin belirlenmesi için incelendiğinde %77.6'sında HT, %38.8'inde DM, %36.4'ünde KAH, %29.9'nda AF, %20.9'unda geçirilmiş iskemik inme, %17.9'unda sigara içimi, %14.5'inde obezite, %11.9'unda hiperlipidemi, %6'sında geçici inme atağı, %6'sında hipertiroidi, %6'sından hipotiroidi, %6'sında kardiyak pace varlığı, %4.5'inde alkol bağımlılığı, %1.5'nda migren olduğu tespit edildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta risk faktörlerinin sayısı ve yüzde dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
CİNSİYET		
Kadın	29	43.3
Erkek	38	56.7
HT	52	77.6
DM	26	38.8
SVO	14	20.9
TİA	4	6.0
KAH	24	36.4
PAH	7	10.4
AF	20	29.9
HL	8	11.9
ROMATİZMAL KALP HASTALIĞI	1	1.5
KARDİAK PACE	4	6.0
HİPERTİROİDİ	4	6.0
HİPOTİROİDİ	4	6.0
MİGREN	1	1.5
SİGARA	12	17.9
ALKOL	3	4.5
OBEZİTE	9	14.5

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 73.37 ± 9.36 , VKİ $25.98 \pm 4.37 \text{kg/m}^2$ idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların akut inme sırasındaki yaş, VKİ, laboratuvar bulgularının ortalama dağılımı

	Ortalama \pm SD	Ortanca (minimum-maksimum)
Yaş	73.37 \pm 9.36	74.00 (55-95)
VKİ (kg/m ²)	25.98 \pm 4.37	25.83 (17.51-42.76)
Total Kolesterol	182.27 \pm 45.97	185.50 (77-324)
HDL	49.10 \pm 17.27	45.00 (22-122)
LDL	113.0 \pm 36.49	112.00 (40-212)
TG	130.57 \pm 74.15	113.00 (40-375)
Lp(a)	29.11 \pm 28.93	17.50 (0.00-128)
Vitamin B12	396.98 \pm 255.14	315.00 (74-1250)
Folik Asit	10.09 \pm 6.23	8.65 (1-36)
TSH	1.61 \pm 2.60	0.90 (0-17)
AKŞ	123.03 \pm 37.38	112.00 (70-224)
HbA1c	6.81 \pm 1.64	6.40 (4.20-11.70)
CRP	14.68 \pm 23.92	7.00 (0.0-160)

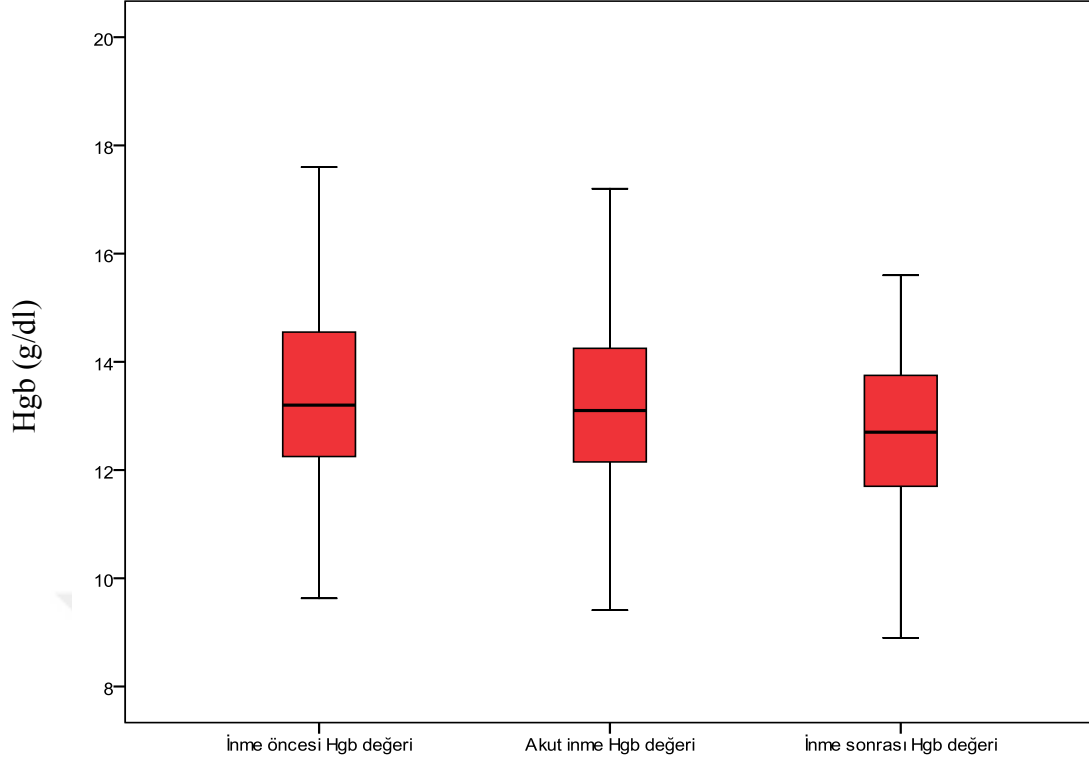
VKİ : Vücut Kitle İndeksi

İnme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası 1.hafta Hgb düzeyleri değerlendirildiğinde zaman içerisinde Hgb düzeyinin değiştiği saptanmıştır ($p < 0.0001$); Hgb düzeyi inme sonrası 1. haftada düşüş göstermektedir ($p < 0.016$) (Tablo 4.3) (Şekil 4.1)

Tablo 4.3. İnme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası 1.hafta hemoglobin (Hgb), OTH ve trombosit değerlerinin ortalama dağılımı

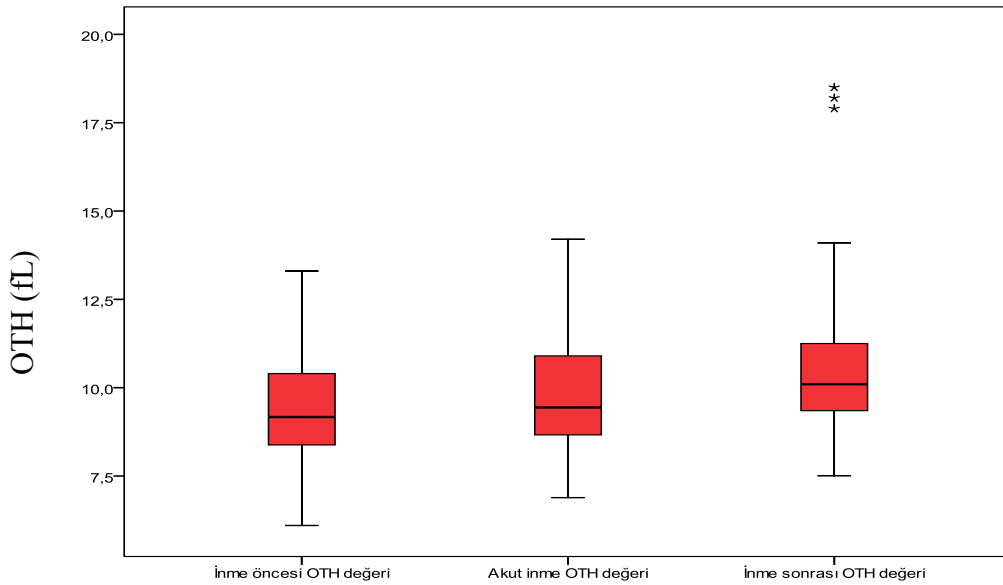
	Ortalama \pm SD		
	[Ortanca (minimum-maksimum)]		
	Hgb	OTH	Tr
İnme öncesi	13.24 \pm 1.85 [13.20 (8.70-17.60)]	9.59 \pm 1.72 [9.27 (6.10-15.50)]	257.39 \pm 72.96, [258 (117-480)]
Akut inme dönemi	13.27 \pm 1.88 [13.10 (8.60-20.00)]	9.84 \pm 1.64 [9.44 (6.89-14.20)]	249.36 \pm 78.08 [240 (102-506)]
İnme sonrası 1.hafta	12.70 \pm 1.66 [12.70 (8.90-17.80)]	10.59 \pm 2.26[10.10 (7.51-18.50)]	243.88 \pm 76.67 [234 (110-450)]
p*	0.004	<0.0001	0.276

*Tekrarlayan ölçümlerde Varyans analizi



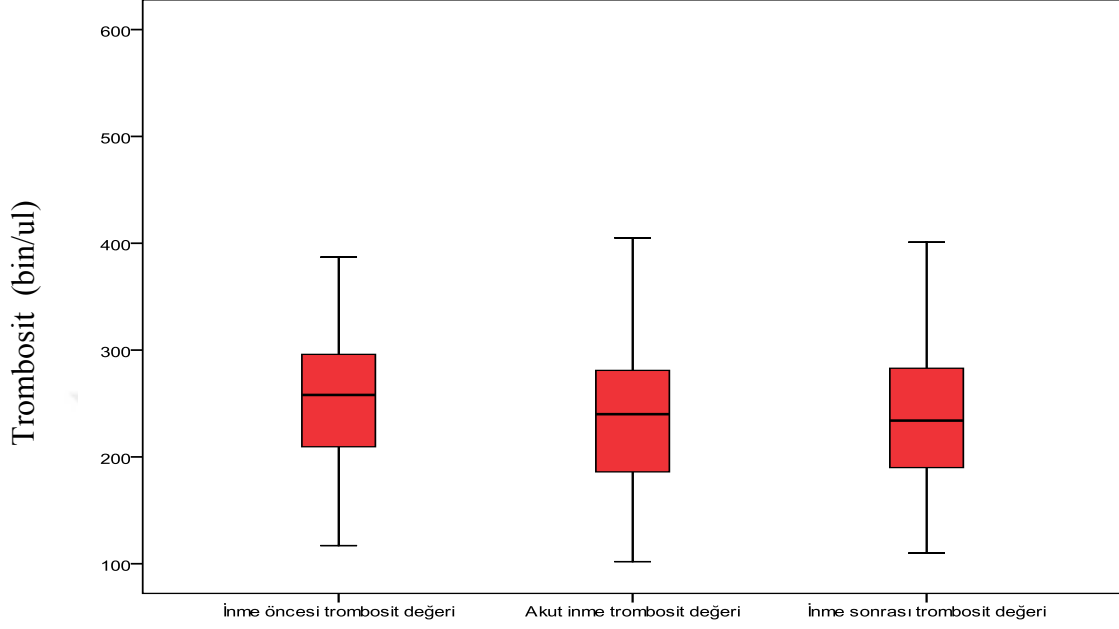
Şekil 4.1. İnme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası dönemde Hgb değeri

İnme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası 1.hafta OTH düzeyleri değerlendirildiğinde zaman içerisinde OTH düzeyinin artış gösterdiği saptanmıştır ($p < 0.0001$); bu artış inme sonrası 1. haftada gerçekleşmektedir ($p < 0.016$) (Tablo 4.3) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. İnme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası dönemde OTH değeri

İnme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası 1. hafta trombosit düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.3) (Şekil 4.3).



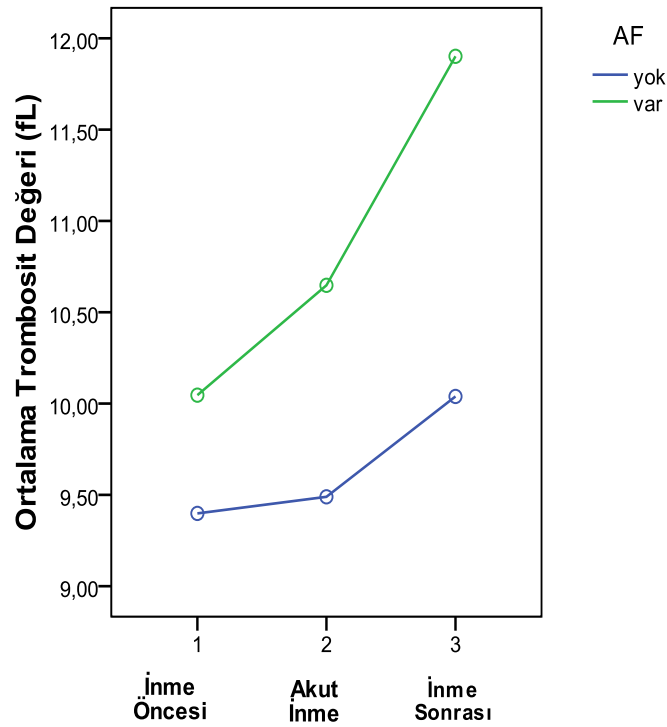
Şekil 4.3. İnme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası dönemde trombosit değeri

Tablo 4.4. Risk faktörlerinin varlığına göre inme öncesi, akut inme dönemi ve inmeden 1 hafta sonraki OTH değerleri

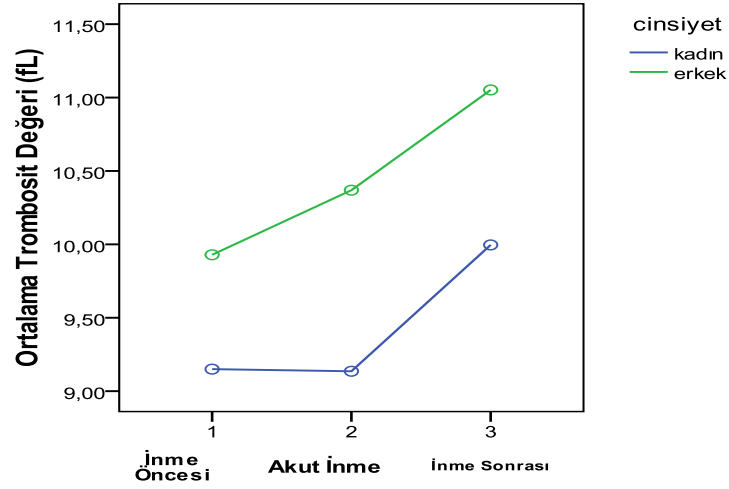
	OTH (Ortalama \pm SD)			p değeri
	İnme öncesi	Akut inme dönemi	İnme sonrası 1.hafta	
Cinsiyet				
Kadın (n=29)	9.15 \pm 1.76	9.14 \pm 1.44	9.99 \pm 1.98	<0.0001
Erkek (n=38)	9.99 \pm 1.63	10.37 \pm 1.59	11.05 \pm 2.37	<0.0001
HT				
Var (n=52)	9.56 \pm 1.80	9.83 \pm 1.64	10.69 \pm 2.40	<0.0001
Yok (n=15)	9.70 \pm 1.49	9.85 \pm 1.67	10.28 \pm 1.70	<0.0001
DM				
Var (n=26)	9.44 \pm 1.82	9.75 \pm 1.56	10.50 \pm 2.08	<0.0001
Yok (n=41)	9.69 \pm 1.67	9.89 \pm 1.70	10.65 \pm 2.39	<0.0001
SVO				
Var (n=14)	9.40 \pm 1.71	9.73 \pm 1.59	10.74 \pm 2.23	<0.0001
TİA (n=4)	9.83 \pm 2.35	9.49 \pm 1.65	9.65 \pm 1.41	<0.0001
Yok (n=49)	9.63 \pm 1.71	9.89 \pm 1.68	10.63 \pm 2.33	<0.0001
KAH				
Var (n=24)	9.43 \pm 1.78	9.72 \pm 1.81	10.29 \pm 2.31	<0.0001
Yok (n=43)	9.65 \pm 1.71	9.87 \pm 1.56	10.79 \pm 2.26	<0.0001
PAH				
Var (n=7)	9.97 \pm 1.16	9.38 \pm 0.74	11.11 \pm 1.34	<0.0001
Yok (n=60)	9.55 \pm 1.78	9.89 \pm 1.71	10.53 \pm 2.34	<0.0001
AF				
Var (n=20)	10.05 \pm 1.92	10.65 \pm 1.82	11.90 \pm 3.03	<0.0001
Yok (n=47)	9.40 \pm 1.61	9.49 \pm 1.44	10.04 \pm 1.67	<0.0001
HL				
Var (n=8)	9.14 \pm 2.28	9.28 \pm 1.54	9.61 \pm 1.55	<0.0001
Yok (n=59)	9.65 \pm 1.65	9.91 \pm 1.65	10.73 \pm 2.31	<0.0001
Kardiyak Pace				
Var (n=4)	9.68 \pm 2.42	9.64 \pm 2.34	8.91 \pm 1.62	<0.0001
Yok (n=63)	9.59 \pm 1.70	9.85 \pm 1.61	10.70 \pm 2.26	<0.0001
Hipertiroidi				
Var (n=4)	8.85 \pm 0.99	9.29 \pm 1.42	9.87 \pm 1.13	<0.0001
Yok (n=63)	9.64 \pm 1.75	9.87 \pm 1.65	10.64 \pm 2.31	<0.0001
Hipotiroidi				
Var (n=4)	9.18 \pm 2.07	8.94 \pm 1.53	9.05 \pm 1.44	<0.0001
Yok (n=63)	9.62 \pm 1.71	9.89 \pm 1.64	10.69 \pm 2.27	<0.0001
Sigara				
Var (n=12)	9.27 \pm 1.79	9.19 \pm 1.48	10.96 \pm 2.63	<0.0001
Yok (n=55)	9.66 \pm 1.71	9.98 \pm 1.65	10.52 \pm 2.19	<0.0001
Alkol				
Var (n=3)	8.10 \pm 1.84	8.87 \pm 0.67	9.70 \pm 0.26	<0.0001
Yok (n=64)	9.66 \pm 1.70	9.88 \pm 1.66	10.64 \pm 2.30	<0.0001
Obezite				
Var (n=9)	9.41 \pm 1.55	10.19 \pm 1.39	12.26 \pm 2.86	<0.0001
Yok (n=58)	9.68 \pm 1.82	9.77 \pm 1.70	10.40 \pm 2.13	<0.0001

İnme risk faktörleri değerlendirildiğinde HT, DM, KAH, periferik arter hastalığı, hipotiroidi, hipertiroidi, hiperlipidemi, geçirilmiş inme, geçici iskemik atak, sigara ve alkol kullanımı

ile obezite varlığına göre olguların inme öncesi, akut inme dönemi ve inmeden 1 hafta sonraki OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.0001$) (Tablo 4.4). Ancak bu risk faktörlerine sahip olmayan akut iskemik inmeli hastalarda da inme öncesi, akut inme dönemi ve inmeden 1 hafta sonraki OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın belirlenmesinden dolayı bu değişimin risk faktörlerinden bağımsız olduğu saptandı. Yapılan ileri analizlerde AF'si olanların ($n=20$), olmayanlara ($n=47$) göre OTH değişim oranı farklı saptanmıştır ($p=0.006$) (Şekil 4.4). Cinsiyet değerlendirildiğinde, erkek hastalarda ($n=38$) zaman içinde OTH değeri artışının, kadın hastalara ($n=29$) göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.013$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.4. AF varlığına göre inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası OTH değerleri

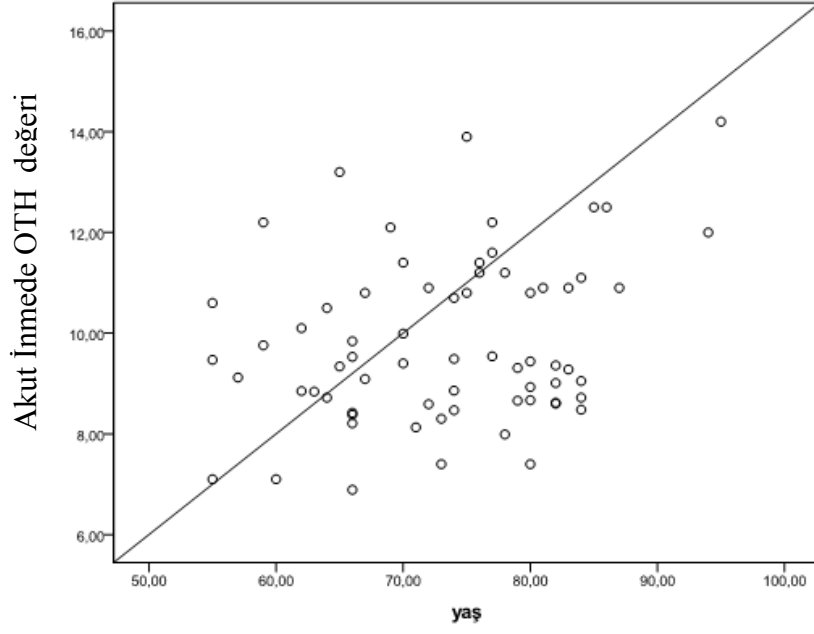


Şekil 4.5. Cinsiyete göre inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası OTH değerleri

Başvuru sırasındaki OTH değeri ile yaş arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($r=0.270$; $p<0.05$) (Şekil 4.6). Başvuru sırasındaki OTH düzeyi ile total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, Lp(a), vitamin B12, folik asit, TSH, AKŞ, HbA1c, CRP düzeyi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Yaş, VKİ ve laboratuvar değerleri ile akut inme dönemideki OTH düzeyi arasındaki ilişki

	r (korelasyon katsayısı)	p değeri
Yaş	0.270	0.027
VKİ	0.184	0.153
Total kolesterol	0.157	0.209
HDL	0.142	0.251
LDL	0.017	0.893
TG	0.120	0.335
Lipoprotein-A	0.049	0.722
Vitamin B12	0.128	0.305
Folik Asit	0.076	0.546
TSH	0.182	0.146
AKŞ	0.036	0.774
HbA1c	0.138	0.361
CRP	0.095	0.443



Şekil 4.6. Yaş ve OTH arasındaki korelasyon

Modifiye TOAST sınıflamasına göre aterotrombotik nedenli inme geçiren hastaların, inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası 1.hafta Hgb değerleri incelendiğinde zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişim gösterdiği saptandı (p=0.012). Ancak yapılan ileri analizlerde aterotrombotik nedenli inme geçiren hastaların Hgb değerlerindeki değişimin daha önceden tespit edilen inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası azalmaya bağlı olduğu, etyolojiden bağımsız olduğu saptandı (p>0.05). Diğer inme etyolojileri ile Hgb değerleri değişimi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Etiyolojiye göre zaman içerisinde Hgb değişimi

TOAST	Ortalama \pm SS [Ortanca (minimum-maksimum)]			p*
	İnme öncesi	Akut inme dönemi	İnme sonrası 1.hafta	
Aterotrombotik (n=15)	13.28 \pm 1.49 [13.30 (10.60-15.70)]	12.92 \pm 1.87 [12.70 (8.60-15.20)]	12.09 \pm 1.84 [12.40 (8.90-14.60)]	0.012
Kardiyoembolik (n=24)	13.42 \pm 2.46 [13.45 (8.70-17.60)]	13.65 \pm 2.08 [13.35 (9.96-20.00)]	12.98 \pm 1.77 [12.80 (9.70-17.80)]	0.164
Laküner (n=9)	13.57 \pm 1.55 [13.40 (11.40-15.30)]	13.52 \pm 1.71 [14.00 (11.10-16.70)]	13.27 \pm 1.35 [13.30 (11.10-15.40)]	0.644
Nedeni bilinmeyenler (n=9)	12.24 \pm 1.43 [12.30 (10.00-14.10)]	12.59 \pm 1.45 [12.90 (9.41-13.80)]	12.40 \pm 1.35 [12.60 (9.51-14.50)]	0.566
Birden fazla nedeni olanlar (n=10)	13.33 \pm 1.05 [13.25 (11.70-14.90)]	13.26 \pm 1.98 [13.00 (10.40-16.60)]	12.72 \pm 1.61 [12.15 (10.30-14.90)]	0.418

*Tekrarlayan ölçümlerde Varyans analizi

Modifiye TOAST sınıflamasına göre aterotrombotik, kardiyoembolik ve laküner nedenli inme geçiren hastaların inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası OTH değerlerinin zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişim gösterdiği saptandı (p<0.05). Ancak yapılan ileri analizlerde aterotrombotik, kardiyoembolik ve laküner nedenli inme geçiren hastalardaki değişimin daha önceden tespit edilen inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası yükselmeye bağlı olduğu, etyolojiden bağımsız olduğu saptandı. Nedeni

bilinmeyenler ve birden fazla nedeni olan hasta gruplarında ise OTH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Etiyolojiye göre zaman içerisinde OTH değişimi

TOAST	Ortalama \pm SS [Ortanca (minimum-maksimum)]			p*
	İnme öncesi	Akut inme dönemi	İnme sonrası 1.hafta	
Aterotrombotik (n=15)	9.36 \pm 1.37 [9.07 (7.57-12.00)]	9.32 \pm 1.31 [9.12 (6.89-11.40)]	10.27 \pm 1.63 [9.89 (7.51-13.10)]	0.024
Kardiyoembolik (n=24)	9.83 \pm 2.01 [9.34 (7.18-15.50)]	10.16 \pm 2.01 [9.45 (7.10-14.20)]	10.71 \pm 2.71 [9.98 (7.60-18.20)]	0.018
Laküner (n=9)	9.02 \pm 1.98 [9.70 (6.10-11.90)]	9.47 \pm 1.81 [8.86 (7.10-12.50)]	10.17 \pm 2.03 [10.00 (7.80-14.10)]	0.010
Nedeni bilinmeyenler (n=9)	9.59 \pm 1.61 [8.97 (7.80-12.00)]	10.16 \pm 0.99 [10.10 (8.60- 11.60)]	11.04 \pm 3.00 [9.70 (8.45-18.50)]	0.202
Birden fazla nedeni olanlar (n=10)	9.88 \pm 1.45 [9.36 (8.67-13.30)]	9.87 \pm 1.39 [9.39 (8.62-12.20)]	10.78 \pm 1.49 [11.10 (7.98-13.50)]	0.131

*Tekrarlayan ölçümlerde Varyans analizi

Modifiye TOAST sınıflamasına göre inme geçiren hastaların inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası trombosit değerlerinin zaman içinde değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Etiyolojiye göre zaman içerisinde trombosit değişimi

TOAST	Ortalama \pm SS [Ortanca (minimum-maksimum)]			p*
	İnme öncesi	Akut inme dönemi	İnme sonrası 1.hafta	
Aterotrombotik (n=15)	266.33 \pm 63.33 [278.00 (155.00-387.00)]	294.00 \pm 81.89 [280.00 (146.00-441.00)]	269.73 \pm 78.79 [267.00 (139.00-450.00)]	0.269
Kardiyoembolik (n=24)	251.71 \pm 67.72 [242.00 (124.00-466.00)]	224.08 \pm 69.11 [217.00 (102.00-456.00)]	242.25 \pm 79.10 [229.00 (110.00-445.00)]	0.134
Laküner (n=9)	241.56 \pm 63.11 [224.00 (165.00-372.00)]	230.67 \pm 42.82 [228.00 (184.00-310.00)]	215.78 \pm 79.76 [193.00 (150.00-401.00)]	0.346
Nedeni bilinmeyenler (n=9)	260.44 \pm 65.01 [279.00 (132.00-343.00)]	243.22 \pm 69.47 [247.00 (164.00-361.00)]	235.78 \pm 53.91 [255.00 (139.00-305.00)]	0.544
Birden fazla nedeni olanlar (n=10)	269.10 \pm 114.68 [227.00 (117.00-480.00)]	265.40 \pm 102.26 [251.50 (148.00-506.00)]	241.60 \pm 76.67 [234.00 (110.00-450.00)]	0.468

*Tekrarlayan ölçümlerde Varyans analizi

İnme tarafına göre hastaların inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası Hgb değerlerinin değişimi arasında sağ ve bilateral lokalizasyonlu inmelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Sol lokalizasyonlu inmelerle Hgb değerlerinin değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p = 0.005$), ancak yapılan ileri analizlerde bu değişimin lokalizasyondan bağımsız olduğu, rastlantısal olabileceği düşünüldü (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Taraf bulgusuna göre zaman içerisinde Hgb değişimi

Taraf	Ortalama \pm SS [Ortanca (minimum-maksimum)]			p*
	İnme öncesi	Akut inme dönemi	İnme sonrası 1.hafta	
Sağ (n=27)	13.52 \pm 2.06 [13.40 (8.70-17.60)]	13.40 \pm 2.23 [13.10 (8.60-20.00)]	12.80 \pm 1.95 [13.10 (8.90-17.80)]	0.063
Sol (n=33)	13.06 \pm 1.66 [13.10 (8.73-16.80)]	13.22 \pm 1.56 [13.30 (9.41-16.60)]	12.70 \pm 1.46 [12.60 (9.51-15.60)]	0.005
Bilateral (n=7)	12.98 \pm 2.02 [13.10 (9.63-16.10)]	12.87 \pm 2.02 [12.50 (9.96-15.30)]	12.37 \pm 1.55 [12.80 (9.70-14.20)]	0.401

Taraf bulgusuna göre inme geçiren hastaların inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası OTH değerlerinin değişimi arasında bilateral lokalizasyonlu inmelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Sol ve sağ lokalizasyonlu inmelerde OTH değerlerinin değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p < 0.005$) ancak yapılan ileri analizlerde bu değişimin lokalizasyondan bağımsız olduğu, rastlantısal olabileceği düşünüldü ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Taraf bulgusuna göre zaman içerisinde OTH değişimi

Taraf	Ortalama \pm SS [Ortanca (minimum-maksimum)]			p*
	İnme öncesi	Akut inme dönemi	İnme sonrası 1.hafta	
Sağ (n=27)	9.78 \pm 1.87 [9.49 (6.10-15.50)]	9.97 \pm 1.97 [9.12 (6.89-14.20)]	10.97 \pm 2.75 [10.40 (7.60-18.50)]	0.002
Sol (n=33)	9.55 \pm 1.64 [9.17 (7.18-13.90)]	9.81 \pm 1.41 [9.47 (7.10-13.20)]	10.55 \pm 1.95 [10.20 (7.51-17.90)]	0.001
Bilateral (n=7)	9.05 \pm 1.58 [8.39 (7.24-11.60)]	9.44 \pm 1.30 [9.54 (7.10-10.90)]	9.35 \pm 0.76 [9.61 (8.11-10.40)]	0.616

Taraf bulgusuna göre inme geçiren hastaların inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası trombosit değerlerinin değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Taraf bulgusuna göre zaman içerisinde trombosit değişimi

Taraf	Ortalama \pm SS [Ortanca (minimum-maksimum)]			p*
	İnme öncesi	Akut inme dönemi	İnme sonrası 1.hafta	
Sağ(n=27)	232.59 \pm 61.00 [224.00 (117-372.00)]	238.74 \pm 72.01 [232.00 (102.00-405.00)]	225.07 \pm 73.97 [219.00 (110.00-450.00)]	0.474
Sol (n=33)	278.09 \pm 71.90 [270.00 (132.00-480.00)]	257.33 \pm 79.85 [244.00 (163.00-506.00)]	253.75 \pm 69.27 [239.00 (139.00-423.00)]	0.147
Bilateral (n=7)	255.43 \pm 98.66 [232.00 (157.00-466.00)]	252.71 \pm 98.59 [219.00 (146.00-456.00)]	269.86 \pm 111.57 [234.00 (139.00-445.00)]	0.673

Modifiye Bamford sınıflamasına göre inme geçiren hastaların inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası Hgb değerlerinin değişimi açısından PACI gurubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0.030$) ancak yapılan ileri analizlerde bu değişimin lokalizasyondan bağımsız olduğu, rastlantısal olabileceği düşünüldü ($p>0.05$). Diğer lokalizasyonlarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Modifiye Bamford sınıflamasına göre zaman içerisinde Hgb değişimi,

Lokalizasyon	Ortalama \pm SS [Ortanca (minimum-maksimum)]			p*
	İnme öncesi	Akut inme dönemi	İnme sonrası 1.hafta	
TACI (n=9)	13.54 \pm 1.69 [13.90 (10.60-15.70)]	13.39 \pm 1.26 [12.90 (11.20-.20)]	12.94 \pm 1.44 [12.70 (10.50-4.60)]	0.451
PACI (n=28)	13.31 \pm 2.12 [13.25 (8.73-17.60)]	13.21 \pm 2.29 [13.20 (8.60-0.00)]	12.55 \pm 1.96 [12.50 (8.90-17.80)]	0.030
Laküner (n=4)	13.43 \pm 1.86 [13.45 (11.50-15.30)]	14.05 \pm 1.95 [13.65 (12.20-.70)]	12.90 \pm 2.57 [13.45 (9.30-15.40)]	0.388
POCI (n=22)	13.10 \pm 1.80 [13.15 (8.70-16.10)]	13.31 \pm 1.67 [13.20 (10.40-.60)]	12.80 \pm 1.34 [12.75 (9.80-14.90)]	0.288
Multipl (n=5)	12.65 \pm 0.53 [12.70 (12.10-13.10)]	12.43 \pm 1.20 [12.30 (11.10-.00)]	12.48 \pm 1.10 [12.55 (11.10-3.70)]	0.855

Modifiye Bamford sınıflamasına göre inme geçiren hastaların inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası OTH değerlerinin değişimi açısından TACI, PACI ve POCI lokalizasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p < 0.05$) ancak yapılan ileri analizlerde bu değişimin lokalizasyondan bağımsız olduğu, rastlantısal olabileceği düşünüldü ($p > 0.05$). Diğer lokalizasyonlarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Modifiye Bamford sınıflamasına göre zaman içerisinde OTH değişimi

Lokalizasyon	Ortalama \pm SS [Ortanca (minimum-maksimum)]			p*
	İnme öncesi	Akut inme dönemi	İnme sonrası 1.hafta	
TACI (n=9)	10.45 \pm 2.55 [9.44 (8.00-15.50)]	10.18 \pm 2.31 [9.49 (6.89-14.20)]	13.03 \pm 4.10 [11.80 (7.77-18.50)]	0.007
PACI (n=28)	9.47 \pm 1.44 [9.14 (7.18-12.00)]	9.71 \pm 1.63 [9.31 (7.10-13.90)]	10.12 \pm 1.54 [9.84 (7.51-13.90)]	0.011
Laküner (n=4)	9.28 \pm 1.38 [9.73 (7.26-110.40)]	9.41 \pm 1.19 [9.31 (8.13-10.90)]	10.49 \pm 1.68 [10.55 (8.44-12.40)]	0.108
POCI (n=22)	9.61 \pm 1.75 [9.21 (6.10-13.30)]	9.99 \pm 1.48 [9.69 (7.40-12.50)]	10.53 \pm 1.65 [10.45 (7.60-14.10)]	0.013
Multipl (n=5)	8.73 \pm 1.55 [8.39 (7.24-10.90)]	9.47 \pm 1.79 [9.94 (7.10-10.90)]	8.95 \pm 0.71 [8.91 (8.11-9.85)]	0.427

Modifiye Bamford sınıflamasına göre inme geçiren hastaların inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası trombosit değerlerinin değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Modifiye Bamford sınıflamasına göre zaman içerisinde trombosit değişimi

Lokalizasyon	Ortalama \pm SS [Ortanca (minimum-maksimum)]			p*
	İnme öncesi	Akut inme dönemi	İnme sonrası 1.hafta	
TACI (n=9)	253.00 \pm 64.73 [271.00 (117.00-318.00)]	254.11 \pm 75.34 [271.00 (148.00-361.00)]	228.11 \pm 55.34 [236.00 (157.00-346.00)]	>0.05
PACI (n=28)	263.29 \pm 76.14 [259.00 (124.00-466.00)]	260.68 \pm 93.65 [242.00 (102.00-506.00)]	258.82 \pm 93.32 [239.50 (110.00-450.00)]	>0.05
Laküner (n=4)	232.00 \pm 42.49 [217.00 (200.00-294.00)]	239.25 \pm 45.88 [239.50 (184.00-294.00)]	209.75 \pm 61.11 [199.00 (150.00-291.00)]	>0.05
POCI (n=22)	260.64 \pm 83.89 [247.00 (155.00-480.00)]	236.91 \pm 69.84 [224.50 (146.00-441.00)]	230.41 \pm 49.42 [229.50 (139.00-329.00)]	>0.05
Multipl (n=5)	257.39 \pm 72.96 [236.00 (201.00-261.00)]	238.00 \pm 33.27 [241.00 (201.00-269.00)]	283.00 \pm 119.10 [247.00 (193.00-445.00)]	>0.05

Başvuru sırasında hastaların biri sadece düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH), biri ASA 300mg ve dipiridamol, iki tanesi klopidogrel ve ASA 300mg, iki ise warfarin ve ASA 100mg kullanıyordu. 33 hasta ise başvuru esnasında herhangi bir antiagregan ya da antikoagülan bir tedavi kullanmıyordu (Tablo 4.15). İleri analizlerde, sayı azlığı nedeniyle antiagregan kullananlar, antikoagülan kullananlar ve ilaç kullanmayanlar olarak gruplanan çalışma hastalarına warfarin ve ASA 100mg kullanan bu iki hasta alınmadı.

Tablo 4.15. Başvuru sırasında kullanılan antiagregan ya da antikoagülan ilaç tedavilerinin sayı ve yüzde dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
LMWH	1	1.5
ASA 100mg	10	14.9
ASA 300mg	11	16.4
Dipiridamol	1	1.5
Klopidogrel	9	13.4
Warfarin	7	10.4

Hastaların antiagregan kullanımı (LMWH, ASA100mg, ASA 300mg, Klopidogrel) (n=27), antikoagülan kullanımı (warfarin) (n=5) ve herhangi bir antiagregan ya da antikoagülan kullanmamasına (n=33) göre yapılan değerlendirmede inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası OTH değerlerinin değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05) fark görül se de dahailri analizde (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. İlaç kullanımına göre zaman içerisinde OTH değişimi

	Ortalama ±SS [Ortanca (minimum-maksimum)]			p*
	İnme öncesi	Akut inme dönemi	İnme sonrası 1.hafta	
İlaç kullanmayanlar (n=33)	9.39±1.48 [9.10 (6.10-12.00)]	9.80±1.59 [9.34 (7.10-13.90)]	10.53±2.26 [9.89 (7.51-18.50)]	0.001
Antiagregan kullananlar (n=27)	9.67±1.70 [9.44 (7.24-13.90)]	9.83±1.64 [9.53 (6.89-13.20)]	10.63±1.97 [10.40 (7.77-17.90)]	0.004
Antikoagülan kullananlar (n=5)	8.91±1.42 [8.63 (7.26-11.10)]	9.26±1.13 [9.01 (8.13-11.10)]	9.40±1.32 [9.70 (7.76-11.10)]	0.365

Akut iskemik inme nedeniyle etyolojik inceleme yapılan hastaların EKO bulgularına bakıldığında hipo-akinetik segment varlığı olan 19 hasta (%28.4), sol atrium dilatasyonu olan 24 hasta (%35.8) ve kardiyak trombüsü olan 3 hasta (%4.5) tespit edildi (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. İnme geçiren hastaların EKO bulgularının sayı ve yüzde dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sol ventrikül hipertrofisi	44	34.3
Sol ventrikül diastolik bozukluğu	28	41.8
Hipo-akinetik segment varlığı	19	28.4
Kalp kapak yetmezliği	13	19.4
Sol atrium dilatasyonu	24	35.8
Kardiyak trombüs	3	4.5

EKO bulgularına göre inme geçiren hastaların inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası OTH değerlerinin değişimi arasında sol ventrikül hipertrofisi, diastolik bozukluğu, hipo-akinetik segment varlığı, sol atrium dilatasyonu ve kalp kapak yetmezliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0.05$) ancak yapılan ileri analizlerde bu değişimin EKO bulgularından bağımsız olduğu, rastlantısal olabileceği düşünüldü ($p>0.05$). EKO'da kardiyak trombüsü olanlarla zaman içinde OTH değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. EKO bulgularına göre zaman içerisinde OTH değişimi

	Ortalama \pm SS [Ortanca (minimum-maksimum)]			p*
	İnme öncesi	Akut inme dönemi	İnme sonrası 1.hafta	
Sol ventrikül Hipertrofisi	9.48 \pm 1.81 [9.22 (6.10-15.50)]	9.77 \pm 1.70 [9.46 (6.89-14.20)]	10.69 \pm 2.56 [10.00 (7.60-13.90)]	0.001
Sol ventrikül Diastolik bozukluk	9.23 \pm 1.58 [9.23 (6.10-12.00)]	9.39 \pm 1.43 [9.03 (7.10-12.50)]	9.99 \pm 1.78 [9.59 (7.51-14.10)]	0.010
Hipo-akinetik Segment varlığı	10.02 \pm 1.89 [9.27 (7.18-13.90)]	10.00 \pm 1.95 [9.36 (7.10-13.90)]	11.02 \pm 2.27 [10.80 (7.75-17.90)]	0.009
Kapak yetmezliği	9.75 \pm 1.15 [9.49 (8.00-11.80)]	10.50 \pm 1.59 [10.50 (8.62-13.90)]	11.84 \pm 2.39 [11.10 (9.16-18.50)]	0.009
Sol atrium dilatasyonu	9.63 \pm 1.97 [9.12 (7.18-15.50)]	10.08 \pm 1.83 [9.42 (7.10-14.20)]	11.35 \pm 2.94 [10.30 (7.75-18.50)]	0.0001
Kardiyak trombus	8.06 \pm 0.78 [8.38 (7.18-8.63)]	8.85 \pm 1.86 [8.66 (7.10-10.80)]	8.14 \pm 0.67 [7.76 (7.75-8.91)]	0.495

5. TARTIŞMA

Trombositler trombüs oluşumuna katkıda bulunarak aterosklerotik komplikasyonların patogeneğinde önemli rol oynarlar¹¹¹. Agregasyonun Tx A2, PF 4 ve β -TG salınımını içeren trombosit aktivitesi göstergeleri ile pozitif birlikteliği vardır¹¹². Büyük trombositler daha reaktifler, daha fazla protrombotik faktör üretirler ve daha kolay yapışır, aynı zamanda daha yoğun granüller içerirler, daha fazla serotonin ve β -TG salgırlarlar^{113 114}. Artmış OTH, ADP ve kollajene cevap olarak in vitro daha fazla agregasyonla ilişkilidir¹¹⁵.

Akut iskemik inmede tromboz riskinin OTH aracılığı ile arttığı kesin olarak ortaya konulamamıştır ve tartışmalı sonuçlar vardır. Mc Cabe ve ark.ları serebrovasküler hastalığın erken döneminde ve olaydan 6 ay sonra OTH'ni incelemişler ve erken ile geç dönem OTH'leri arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır¹¹⁶.

Ancak D'Erasmus ve ark.ları, 44 hasta ile yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızın aksine, infarktın sonraki 48 saat içinde trombosit sayısında anlamlı azalma olduğunu ve 9 gün sonra normal seviyeye ulaştığını tespit etmişlerdir.¹¹⁷ Aynı çalışmada, OTH değerlerinin ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olup 45. günde normal seviyelere döndüğünü saptamışlardır¹¹⁷. Akut iskemik olaylardan sonra trombosit hacmi artışının takip eden günlerde normale döndüğü çalışmalarla gösterilmiştir. Benzer sonuçlar elde eden Deniz ve ark.ları da çalışmalarında, iskemik inmeli hastalarda OTH yüksekliğinin zamanla normalleştiği sonucuna varmışlardır.¹¹⁸ Akut inmede, hızlı olarak üretilen trombositlerin OTH'lerinin daha artmış olduğu ve bunlar tüketilen trombositlerin yerine konuldukları için OTH'de artış olabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde O'Malley ve ark.ları, 58 inme hastasında, akut dönemde (inme bulgularının ortaya çıkmasından sonraki ilk 48 saat içinde) ve kronik fazda (6 ay sonra) trombosit sayısını ve OTH'yi kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. OTH'nin akut dönemde daha yüksek olduğunu, kontrol hastaları ile karşılaştırıldığında trombosit sayısının azaldığını, OTH ve trombosit sayısının tekrarlayan ölçümlerde akut fazdan anlamlı bir değişiklik göstermediğini saptamışlardır¹⁰⁵. Yapılan diğer iki çalışmada da akut iskemik inmeli hastalarda kontrol gruplarına göre daha yüksek OTH değerleri gösterilmiştir.^{119 117} Trombosit ömrünün 8-10 gün olması, hastaneye yatış sırasında değerlendirilen OTH yüksekliğinin, olaydan önce yapılmış olan trombositlerin büyük hacimli olup, inme öncesi dönemde de trombosit fonksiyon bozukluğunun olması

gerektiğini düşündürmektedir. Furiozzi bulguların ortaya çıkmasından sonraki 2 saat içinde acile başvuran iskemik inmeli 15 hastanın OTH ortalamasını yaş ve cinsiyet bakımından uygun 15 elektif ortopedi hastasının OTH ortalaması ile karşılaştırmış ve anlamlı fark bulmuştur¹²⁰. OTH anormalliklerinin iskemik olayın asıl patogenezinde yeralan, daha önceden var olan bir anormalliğin yansıması olduğunu, serebrovasküler hastalık sonucunda ortaya çıkan sekonder bir fenomen olmadığını ileri sürmüştür. Bu sonuçların aksine Toghi ve ark.ları akut iskemik inmede OTH'ni kontrollerinkinden daha küçük bulmuşlar, bulgularını büyük trombositlerin serebral tromboz anında tüketilmesi ile açıklamışlardır¹⁰⁴. Bizim çalışmamızda inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası 1.hafta trombosit sayıları arasında istatistiksel bir farklılık saptanmazken OTH'nin inme sonrası 1. haftada anlamlı düzeyde artış göstermesi OTH'nin inme patogenezindeki yerinin vasküler trombozun oluşumundan ziyade sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

Trombosit ve OTH'nin inme sürecinde zaman içindeki değişkenliğinin araştırılması dışında üzerinde durulan bir diğer konu ise risk faktörleri ile ilişkisidir.

Nadar ve ark. larının yaptıkları çalışmada serebrovasküler hastalık için bir risk faktörü olan HT'un OTH üzerine olan etkisini incelemişler ve hipertansif hastalarda OTH'nin hipertansiyonu olmayan hastalara göre anlamlı yüksek olduğunu, 6 aylık izlemde sistolik ve diyastolik kan basıncında düşüş gözlenenlerde OTH'nin de anlamlı düştüğünü bildirmişlerdir¹²¹. Bunun aksine bizim çalışmamızda ise hipertansif hastalar ile hipertansif olmayan hastaların OTH değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda destekler bulgu bulmamış olmamızla beraber literatürde diğer vasküler risk faktörleri ile OTH ilişkisinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise DM, bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozuna sahip bireylerde OTH düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiştir.^{122 97 123} Brown ve ark. ları diyabette trombosit morfolojisinin değiştiği varsayımından yola çıkarak diyabeti ve KAH olmayan, diyabeti olup KAH olmayan, diyabeti olup vasküler komplikasyon bulgusu olmayan ve diyabeti ile vasküler hastalığı olan hastalarda OTH ve trombosit sayısını incelemişler ve trombosit sayısının tüm gruplarda artarken sadece vasküler hastalığı olan diyabetiklerde anlamlı oranda yükseldiği saptanıp, OTH'nin ise ateroskleroza olan gruplarda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.^{124 125} Keskin ve ark.larının çalışmasında ise ateroskleroz risk faktörleri ile trombosit volümü arasında bir ilişki saptanmamış, OTH'nin KAH risk faktörü değil, patogeneizde önemli bir basamak olduğu düşünülmüştür.

Bu konuda yapılmış diğer çalışma sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde OTH, akut iskemik olaylarda yükselmekte, akut olay düzelerken normalleşmeye başladığı şeklinde değerlendirilmektedir.

Hendra ve ark.larının yaptığı bir çalışmada ise, akut MI geçirmiş 59 diyabetik ve 88 diyabetik olmayan hasta ile, MI geçirmemiş 50 diyabetik ve 100 diyabetik olmayan hastanın OTH ve trombosit sayısı değişiminin kıyaslanması yapılmıştır. Diyabetik olmayan hastalarda OTH ve trombosit dağılım aralığı, MI geçirmiş veya geçirip ciddi kalp yetersizliği gelişmemiş olanlarla benzer bulunmuştur. DM olup da akut MI geçiren grupta, MI geçirmeyen diyabetiklerle kıyaslandığında, OTH ve trombosit dağılım aralığı anlamlı olarak büyük bulunmuştur. Ciddi kalp yetmezliği gelişen vakalarda, orta derecede yetmezliği olan ya da hiç kalp yetmezliği gelişmeyenlerle karşılaştırıldığında OTH'nin artmış olduğu saptanmıştır. Artmış OTH, trombosit aktivitesindeki artış veya fazla miktarda agregasyon yeteneği olan büyük trombositlere ilişkili olabilir¹²⁶. Diğer bir çalışmada ise cinsiyet, yaş, VKİ, HT, DM, hiperlipidemi, sigara, göz önüne alınarak, yüksek OTH'nin başlı başına akut MI geçirmiş grupta daha yüksek olduğu saptanmış ve artmış OTH ve KAH olan hastalar yüksek riskli kabul edilip erken tedaviden fayda görebilecekleri düşünülmüştür¹²⁷.

MI'nin geç fazında OTH yükselmesi, tekrarlayıcı MI ve ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür. Yatış sırasında saptanan yüksek OTH, kalp yetersizliği için bağımsız bir risk faktörüdür ve akut MI'nin iyileşme fazında anlamlı olmayarak yüksek oranda görülen iskemik olaylarla ilişkilidir¹²⁸.

KAH olanlarda yapılan çalışmalarda OTH'nin artmış olduğu belirtilmektedir. Martin ve ark., 1716 MI geçirmiş hastada OTH ölçmüş, 2 yıl sonra bu hastalar değerlendirildiğinde tekrar iskemik atak geçirenlerde ve bu sebeple ölen hastalarda OTH'ni anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar ve OTH'nin tekrarlayan MI için bağımsız risk faktörü olduğunu, vasküler risk faktörlerinden kan basıncı, kolesterol düzeyi, lökosit sayısı, sigara içimi, fibrinojen düzeyi ile ise istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olmadığını göstermişlerdir¹²⁹. Ancak Doğru ve ark.larının metabolik sendrom komponentleri ile OTH ilişkisini incelediği 868 olgulu çalışmada, OTH ile metabolik sendrom komponentleri arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır¹³⁰. Mc Cabe ve ark.ları ise inme risk faktörlerinin OTH üzerine etkisi olmadığını göstermişlerdir¹¹⁶.

Bath ve ark.ları yaptıkları çalışmada, 5 yıl içinde inme ya da geçici iskemik atak geçiren 6105 hastayı ortalama 3.9 yıl takip etmişler ve öncesinde serebrovasküler hastalık öyküsü olan yüksek riskli kişilerde inme riski ile OTH arasında pozitif bir birliktelik göstermişlerdir. OTH'deki her 1 femtolitrelik artışın inme riskinde %12 lik artmış rölatif risk ile birlikte olduğunu göstermişlerdir. Bu gözlenen birliktelik diğer belirleyici etmenlerden bağımsız saptanmış ve hemorajik inme ve büyük koroner olaylar ile birlikteliğini saptamamışlardır¹³¹. Yapılan diğer bir çalışmada iskemik inme geçirmiş olan hastalarda OTH büyüklüğünün tekrarlayan inmeler için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir¹³³. O'Malley ve ark.larının yaptığı çalışmada daha önceden iskemik inme geçirenlerle, geçirmeyenlerin OTH değerleri karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır¹⁰⁵. Bizim çalışmamızda da özgeçmişinde geçirilmiş inme ve iskemik atak öyküsü olan hastalar ile olmayan hastaların OTH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Yayınlanan iki çalışmada paroksizmal atrial fibrilasyonlu hastalarda trombosit aktivasyon göstergesi olan PF 4 ve β -TG'nin arttığı gösterilmiş^{132 133}. Çölkesen ve ark.larının çalışmasında paroksizmal AF olan hastaların kontrol grubuna göre OTH'nin anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır¹³⁴. Bizim çalışmamızda da, bunu destekler şekilde, AF varlığına göre AF saptanan olguların OTH değeri, AF saptanmayan hastaların OTH değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu.

Panthansali ve ark.larının diyabet, KAH ve inme öyküsü bulunmayan 8 hasta ve 14 kontrolle, primer hiperkolesteroleminin OTH üzerine olan etkisini araştıran çalışmada hiperkolesteroleminin OTH üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir¹³⁵. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, hiperlipidemi ile OTH değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Sigara koagülabilité ve kan viskozitesini artırır, fibrinojen düzeyini yükseltir, trombosit agregasyonunu hızlandırır, endotel zedelenmesine yol açarak aterosklerozun başlamasına ve ilerlemesine neden olur. Yaşlı sağlıklı sigara içen bireylerde OTH'nin arttığı bilinmektedir¹³⁶. Kario ve ark.ları 142 aterosklerotik risk faktörleri olan ve olmayan, sigara kullanan ve kullanmayan kişileri alarak sigaranın arteriyel hastalıklarda OTH üzerine etkilerini araştırmışlardır. Aterosklerozu olan sigara içicilerinde OTH değeri en yüksek iken, aterosklerozu olmayan sigara içicilerinde de OTH anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra OTH değeri belirgin olarak düşmüştür¹³⁹.

Ancak Arslan ve ark.larının çalışmasında bizim çalışmamıza benzer olarak sigara içimi ile OTH arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir¹³⁷.

Araştırmacı hipotezlerine göre metabolik bir bozukluk olan obezite ile inflamasyon, ateroskleroz, OTH artışı arasındaki bağlantı obezlerdeki OTH artışını inflamatuvar proaterojenik durum ve risk göstergesi olarak değerlendirmişlerdir. Bizim çalışmamızın aksine, obez hastalarda kontrollere göre OTH düzeyinin arttığı saptanmıştır¹³⁸.

Çeşitli ilaçların trombosit büyüklüğü üzerine olan etkileri hakkında bilinenler çok azdır. Yapılan iki in vitro çalışmada ASA'nin trombosit büyüklüğü üzerinde etkisi gösterilememiştir^{139 140}. Bununla birlikte Jagroop ve ark.larının yaptığı in vitro çalışmada klopidoğrelinin OTH'deki ADP'nin indüklediği artışı anlamlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir¹⁴¹. Çeşitli trombosit inhibitörleri ile OTH ilişkisi hakkındaki klinik veriler yeterli değildir. Greisenger ve ark.larının yaptığı çalışmada inme geçiren hastalarda başvurudan önce antiplatelet ilaç kullanımı ile inme şiddeti arasında bir korelasyon saptamamışlardır¹⁴². Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, O'Malley ve ark.larının çalışmasında, inme sırasında ASA kullanmakta olan hastalar ile ASA kullanmayan hastaların OTH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır¹¹⁹. Erhart ve ark.larının yaptıkları in vitro çalışmada ASA'nin trombosit sayısı ve OTH üzerine etkisi olmadığını göstermişlerdir¹⁴³. Literatüre benzer şekilde bizim çalışmamızda da başvuru sırasında antiagregan ya da antikoagülan kullanan olgular ile kullanmayan olguların OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Greisenegger ve ark.larının yaptığı çalışmada OTH ile kolesterol, trigliserit, serum kreatin, Na^+ , K^+ , lökosit sayısı ve CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmayıp, OTH ile trombosit sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır¹⁴⁵. Bizim çalışmamızda da literatürü destekler biçimde, OTH düzeyi ile total kolesterol, HDL, LDL, TG, Lp(a), vitamin B12, folik asit, TSH, AKŞ, HbA1c, CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

TOAST sınıflamasında her altgrup diğerinden altta yatan patogenetik mekanizmalar, risk faktörleri, nörolojik tablonun ortaya çıkış şekli, yarattığı iskemik hasarın boyutu açısından farklılık gösterir. Yapılmış çalışmalarda en yüksek β -TG, Tx A2 düzeyleri kortikal tromboembolik inmeli hastalarda gözlenmekte, bu da trombosit aktivasyonunun büyük

damar hastalığı olan inmelilerde patofizyolojik süreçte daha fazla rol oynadığını düşündürmektedir.^{144 145}

Güldiken ve ark.larının çalışmasında 102 hastanın, inme altgrupları ve 48 kişilik kontrol grubu arasında OTH değerleri açısından fark tespit edilmedi¹⁴⁶. Yine benzer şekilde O'Malley ve ark.ları ise akut iskemik inmede OTH'ni büyük bulmuşlar, fakat inme alt tiplendirmesinde laküner infarkt grubu ile büyük damar grupları arasında OTH ve trombosit sayısında farklılık saptamamışlardır.¹¹⁹

İskemik inme alt gruplandırmasının yapıldığı bir başka çalışmada ise, laküner infarkt grubu ile kontrol grubu arasında OTH açısından anlamlı fark bulunmazken, büyük damar hastalığına bağlı kortikal infarkt grubunda OTH anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.¹²⁰ Yukarıdaki araştırmaların sonuçları arasındaki farklılık inme altgruplandırmasında farklı kriterler kullanılmasına bağlı olabileceği gibi, ölçüm yöntemi farklılıklarına ve grupların az sayıda hastadan oluşmasına bağlı olabilir. Alınan kanın EDTA'lı tüpler içinde bekletildiği süre içinde geçen zamana bağlı olarak trombositlerin hacim kazandığı bilinmektedir.¹⁴⁷

Bizim çalışmamızda literatürü destekler biçimde ise etyolojiye ve lokalizasyona göre sınıflanan inme tipleri arasında OTH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Lokalize trombus nedeniyle trombosit tüketiminin, kandaki trombosit değişkenlerini etkilemediği düşünülmekte ve büyük kortikal infaktlarla, daha küçük laküner infaktlar arasında OTH farklılıklarının olmaması da bu görüşü desteklemektedir. Büyük trombositlerin, yatkın kişilerde trombotik olayları geliştirebildiği ve OTH'deki artışın akut olayın kendisinin basit bir sonucu olmasından çok inme gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

OTH değişimine neden olan mekanizmalar halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu mekanizmalar daha net olarak ortaya konması inme ile ilişkisinin belirlenmesinde yol gösterici olacaktır. Çalışmalarda hastalarda zaman içinde OTH değişiminin saptanması, neden-sonuç ilişkisi tartışmasına yol açmaktadır. Yapılan çalışmalar, serebral trombozun oluşmasında ve inmede büyük trombositlerin bir rolü ve değişimi olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda inme öncesi ve akut inme döneminde OTH değerleri arasında fark olmayan hastaların inme sonrası ilk hafta sonunda OTH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmesi OTH artışının inmenin bir nedeni olmaktan çok sonucu olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada OTH'nin iskemik inme patogenezindeki yerini ve inme sonrası 1. haftadaki değişimini belirlemek amacıyla, daha önceden farklı nedenlerle yapılan tetkikleri arasında OTH değeri bulunan 67 akut iskemik inmeli hastanın inme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası 1. hafta OTH değerlerinin karşılaştırmalı analizi yapıldı ve şu sonuçlar elde edildi:

İnme öncesi, akut inme dönemi ve inme sonrası 1. hafta OTH düzeyleri değerlendirildiğinde zaman içerisinde OTH düzeyinin artış gösterdiği tespit edildi; bu artışın inme sonrası 1. haftada gerçekleştiği ve trombosit sayısında anlamlı bir farklılık görülmeksizin olduğu saptandı.

Risk faktörleri ile OTH ilişkisine bakıldığında atrial fibrilasyonu olanlarda olmayanlara göre OTH değişim oranı daha yüksek saptandı. Cinsiyet değerlendirildiğinde, erkek hastalarda zaman içinde OTH değeri artışının, kadın hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü.

Başvuru sırasındaki OTH değeri ile yaş arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi.

Yapılan çalışmalar, serebral trombozun oluşmasında ve inmede büyük trombositlerin bir rolü ve değişimi olduğunu göstermektedir. Ancak, trombosit hacminin, inme patolojisinde ve inme için risk taşıyan kişilerdeki rolünü ve zaman içinde değişimini anlamak için daha ileri araştırmalara ve daha büyük gruplarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- ¹ Greisenger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouscchek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke* 2004;35:1688-1691.
- ² Jagroop IA, Tsiara S, Mikhaidilis DP. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2003;14:335-336.
- ³ Muscari A, De Pascalis S, Cenni A, Ludovico C, Castaldini N, Antonelli S, Bianchi G, Magalotti D, Zoli M. Determinants of mean platelet volume (MPV) in an elderly population: relevance of body fat, blood glucose and ischaemic electrocardiographic changes. *Thromb Haemost* 2008;99(6):1079-84.
- ⁴ Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte-platelet haemostatic axis in hypercholesterolemia. *Platelets*. 2001;12(5):292-7.
- ⁵ Erikçi A A, Terekeci H, Ulusoy R E, Öztürk A. Sigara içen genç erkeklerde trombosit parametreleri. *Medical Journal of Bakırköy*, 2009;5(1):22-4.
- ⁶ Special report from the World Health Organization. *Stroke* 1989. Report from the WHO Task Force on stroke and other cerebrovascular disorder. *Stroke* 1989;20: 1407-1431.
- ⁷ Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339: 342-7.
- ⁸ Hankey GJ. Stroke. How large a public health problem and how can the neurologist help? *Arch Neurol* 1999; 56: 748-54.
- ⁹ Herman B, Leyten A, Van Lujik J et al: Epidemiology of stroke in Tilburg, the Netherlands. The population-based stroke registry. *Stroke* 1982;13:629-634.
- ¹⁰ Korila M: Declining incidence and mortality of stroke? *Stroke* 1984;15:255-9.
- ¹¹ Oxfordshire Community Stroke Project: Incidence of stroke in Oxfordshire: first years experience of a community stroke register. *Br Med J* 1983;287: 713-7.

-
- 12 Tanaka H, Hayashi M, Date C et al.: Epidemiologic studies of stroke in Shibata ,a japanese provincial city :preliminary report on risk factors for cerebral infarction.Stroke 1985;16:773-780.
 - 13 Terent A: Survival after stroke and transient ischemic attacks during the 1970s and 1980s.Stroke 1989; 20: 1320-1326.
 - 14 Bonita R, Steward A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality:1970-1985. Stroke 1990; 21: 989-92.
 - 15 Balarajan R. Ethnicity and variations in the nations health. Health Trends 1995; 27: 114- 9.
 - 16 Zuber M, Mas JL: Epidemiologie des accidents vasculires cerebraux. Rev Neurol 1992;148:245-55.
 - 17 Thorvaldsen P, Aspuld K, Kuulasma K. Stroke incidence ,case fatality and mortality in the WHO Monica Project.Stroke 1995; 26:361-7.
 - 18 Wolfe CDA, Rudd AG, Howard R, Coshall C, Steward J, Lawrance E, Hajat C, Hillen T. Incidence and case fatality rates of stroke subtypes in a multiethnic population: the South London Stroke Register. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2002;72: 211-216.
 - 19 Gillum RF. Stroke mortality in blacks disturbing trends. Stroke 1999; 30: 1711-15.
 - 20 Rosamund WD, Folsom AR, Chambles LE, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults. 9-year follow-up of the athersclerosis risk in communities (ARIC) cohort. Stroke 1999; 30: 736-43.
 - 21 Hart CL., Hole DJ, Smith GD. The contribution of risk factors to stroke differentials, by socioeconomic position in adulthood: The Renfrew/Paisley study. Am J Public Health 2000; 90: 1788-91.
 - 22 Wolf PA, D'Agostino RB. , O'Neal MA, Sytlowski P, Kase CS, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in stroke incidence and mortality: :The Framingham Study. Stroke 1992; 23:1551- 55.

-
- ²³ Brown RD, Whisnant JP, Sicks RD, O'Fallom WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996; 27: 373-80.
- ²⁴ Howard G, Anderson R, Sorlie P, Andrews V, Backlund E, Burke GL. Ethnic differences in stroke mortality. Between non-Hispanic Whites, Hispanic Whites, and blacks: The National Longitudinal Mortality Study. *Stroke* 1994; 25: 2110- 25.
- ²⁵ He J, Klag MJ, Wy Z, Whelton PK. Stroke in the People's Republic of China. Geographic variations in incidence and risk factors. *Stroke* 1995; 26: 2222-7.
- ²⁶ Giles WH, Kittner SJ, Hebel JR, Losonczy KG, Sherwin RW. Determinants of black-white differences in the risk of cerebral infarction. The National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1319-24.
- ²⁷ Welin EL, Swarda K, Wilhelmsen L, Larsson B, Tibblin B. Analysis of risk factors for stroke in cohort of men born in 1913. *N.Engl J. Med.* 1987; 317: 521-526.
- ²⁸ Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial Aggregation of Stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1993; 24: 1366-1371
- ²⁹ Jerard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes. A family history study. *Stroke*. 2003; 34: 1364- 9.
- ³⁰ Goldstein L.B, Adams R, Becker K, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*, January 1, 2001; 32 (1) :280-99.
- ³¹ De Freitas GR, Bogousslasky J. Primary stroke prevention. *Eur J Neurol* 2001 Jan 8: 1-15.
- ³² D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ et al. Stroke risk profile: Adjustment for antihypertensive medication: The Framingham Study. *Stroke* 1994; 25: 40- 3.
- ³³ Curb JD, Pressel SL, Cutler JA et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic

-
- hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. JAMA 1996 ; 276:1886- 92.
- ³⁴ SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older personwith isolated systolic hypertension: The final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265:3255-64.
- ³⁵ Burchfiel CM, Curb JD, Rodrigez BL et al: Glucose intolerance and 22 year stroke incidence: The Honolulu Heart Program. Stroke 1994; 25: 951-7.
- ³⁶ Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. JAMA 1979; 241: 2035- 38.
- ³⁷ Benjamin EJ, Lewy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Bellanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Heart Study.JAMA 1994;271:840-844.
- ³⁸ Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study .Stroke 1991;983- 8.
- ³⁹ Frye RL, Kronmal R, Schaff HV, Myers WO, Gersh BJ. Stroke in coronary artery bypass graft surgery: an analysis of the CASS experience. The participants in the Coronary Artery Surgery Study. Int J Cardiol 1992 36: 213-21.
- ⁴⁰ Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. Cholesterol and other lipids predict coronary heart disease and ischemic stroke in the elderly, but only in those below 70 years. Atherosclerosis, 2001; 159(1): 201- 8.
- ⁴¹ Hess DC, Demchuk AM, Brass LM, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins): A promising approach to stroke prevention. Neurology 2000; 54: 790- 6.
- ⁴² Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, Pitt B, Bruschke AV, Hoen H, Furberg CD, Mancini GB.Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy: pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. Circulation. 1995; 92: 2419- 25.

-
- ⁴³ Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 1583-633.
- ⁴⁴ Blaw G, Lagay A, Smelt A, Westerdorp R. Stroke, statins and cholesterol: A meta-analysis of randomised, placebo-controlled, double blind trials with HMG,CoA reductase inhibitors. *Stroke* 1997; 28:946- 50.
- ⁴⁵ Shinton R, Beavers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1983; 298: 789- 94.
- ⁴⁶ Hergens MP, Lambe M, Pershagen G, Terent A, Ye W. Smokeless tobacco and the risk of stroke *Epidemiology*. 2009 May;20(3):471.
- ⁴⁷ Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F. Asymptomatic tight stenosis of the internal carotid artery: long term prognosis. *Neurology* 1986; 36: 861- 3.
- ⁴⁸ Ohenne-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: Rates and risk factors. *Blood* 1998; 91: 288- 94.
- ⁴⁹ Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Cheret L. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal and fatal stroke: A systematic review. *Addiction* 2001; 96: 1743- 56.
- ⁵⁰ The European Stroke Organization (ESO)-Guidelines for Management of Ischaemic Stroke 2008
- ⁵¹ Abbott RD, Rodrigez BL, Burchfield CM, Curb JD. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: The Honolulu Herat Program. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 139: 881- 93.
- ⁵² Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Kannel WB. Physical activitiy and stroke risk: The Framingham Study. *Am.J.Epidemiol* 1994; 140:608- 20.

-
- ⁵³ Derry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle aged British men. *Lancet* 1995; 346: 1395- 8.
- ⁵⁴ Van beynum IM, Smettink JA, den Heijer M, de Poele Pothoff MT, Bloom HJ. Hyperhomocysteinemia: A risk factor for ischemic stroke in children. *Circulation* 1999; 99: 2070- 2.
- ⁵⁵ Gallai V, Caso V, Paciaroni M, Cardailoi G, Arning E, Bottiglieri T, Parnetti L. Mild hyperhomocysteinemia: A positive risk factor for cervical artery dissection. *Stroke* 2001; 32(3): 714- 8.
- ⁵⁶ Folsom AR. New risk factors for atherosclerotic disease. *Exp. Gerontol* 1999; 34 (4): 483-90.
- ⁵⁷ Fallon UB, Elwood P, Ben Shlomo Y, Ubbink JB, Greenwood R, Smith GD. Homocysteine and ischaemic stroke in men: The Caerphilly Study. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55 (2): 91- 6.
- ⁵⁸ Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995; 274: 1049- 57.
- ⁵⁹ Kelly MA, Gorelick PB, Mirza D. The role of drugs in the etiology of stroke. *Clin Neuropharmacol*. 1992; 15: 249- 75.
- ⁶⁰ Petiti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf S, Quesenberry C, Ziel HK. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med* 1996; 335: 8-15.
- ⁶¹ De Lucia, Renis V, Belli A, Conte M, Di Mauro C, Tortora N, d'Alessio D, Nina PP, Franco A, Schisano G, Papa ML. Familial coagulation-inhibiting and fibrinolytic protein deficiencies in juvenile transient ischaemic attacks. *J Neurosurg Sci* 1996; 40 (1): 25- 35.
- ⁶² Szolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A, Szalo M, Fodor L. Evaluation of the roles the Leiden V Mutation and ACE I/D polymorphism subtypes of ischaemic stroke. *J Neurol* 2001 ; 248 (9): 756- 61.

-
- ⁶³ Folsom AR, Rosamond WD, Shahon E, Cooper L, Aleksic N, Nieto FJ, Rasmussen ML, Wu KK. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study investigators. *Circulation* 1999; 17 (7): 736- 42.
- ⁶⁴ Ridker PM, Hennekos CH, Stampfer MJ, Manson JE, Vaughan DE. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet* 1994; 343: 940-3.
- ⁶⁵ Ridker PM, Hennekes CH, Miletich JP. G 20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* 1999; 99 (8): 999- 1004.
- ⁶⁶ Brey RL, Abbott RD, Curb JD, Sharp DS, Ross GW, Stallworth CL, Kittner SJ. Beta (2)-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: The Honolulu Heart Program. *Stroke* 2001; 32 (8): 1701- 6.
- ⁶⁷ Zeller JA, Frahm K, Baron R, Stingele R, Deuschl G. Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in migraine: a link to ischemic stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 75: 984-987, 2004.
- ⁶⁸ Yamashita K, Ouchi K, Shiari et al. Distribution of Chlamydia pneumonia infection in the atherosclerotic carotid artery. *Stroke* 1988; 29:773- 8.
- ⁶⁹ Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*.2002; 347:1557-1565.
- ⁷⁰ Guyton, Arthur C. Textbook of medical physiology eighth edition. W. B. Saunder company philadelphia,USA Ch 36 Hemoastasis and blood coagulation 1991; 390 7.
- ⁷¹ Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull*.1992 Apr;39(2):110-27.

-
- ⁷² Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST-elevation MI. In Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA: Elsevier Science Limited; 2001. p. 2.13.1-19.
- ⁷³ Elliot WJ. Cardiovascular risk factors. Which ones can and should be remedied? *Postgrad med* 1994;96:49-50,53-4,58.
- ⁷⁴ Adams GA et al: Kinetics of platelet adhesion and thrombus growth. *Blood*. 62:69, 2005.
- ⁷⁵ Denny-Brown D. Recurrent cerebrovascular episodes. *Arch Neurol* 1960;2: 194-210.
- ⁷⁶ Russel RWR. Observations on the retinal blood vessels in monocular blindness. *Lancet* 1961; 2:1422-1428.
- ⁷⁷ Hollenhorst RW. Vascular status of patients who have cholesterol emboli in the retina. *Am J Ophthalmol* 1966;61:1159-1165.
- ⁷⁸ Barnett HJ. The pathophysiology of transient cerebral ischemic attacks. *Med Clin North Am* 1979; 63:649-679.
- ⁷⁹ Barnett HJ. Delayed cerebral ischemic episodes distal to occlusion of major cerebral arteries. *Neurology* 1978;28:769-774.
- ⁸⁰ Del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992;32:78-86.
- ⁸¹ Iwamoto T, Kubo H, Takasaki M. Platelet activation in the cerebral circulation in the different subtypes of ischemic stroke and Binswanger's disease. *Stroke* 1995; 26:52-56.
- ⁸² Konstantopoulos K, Grotta JC, Sills C, Wu KK, Hellums JD. Shear-induced platelet aggregation in normal subjects and stroke patients. *Thromb Haemost* 1995; 74:1329-1334.
- ⁸³ Del Zoppo GJ, Schmid-Schonbein GW, Mori E, Copeland BR, Chang CM. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke* 1991;22:1276-1283.

-
- ⁸⁴ Risberg B. Fibrinolysis in grafted arteries and veins. *Thrombosis, Hemostasis*, 1979, 40:512-517.
- ⁸⁵ Roach MR: Role of vascular wall elastic tissue in hemostasis. *Thromb. Haemos.* 1980;40:59.
- ⁸⁶ De Gaetano G, ed. 1997 State of the Art: XVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1997; 78:1-784.
- ⁸⁷ Eldor A, Avitzour M, Or R, Hanna R, Penchas S. Prediction of haemorrhagic diathesis in thrombocytopenia by mean platelet volume. *Br Med J* 1982 aug; 285:397-400.
- ⁸⁸ Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med.* 1993 Dec;13(4):937-50.
- ⁸⁹ Osselaer JC, Jamart J, Scheiff JM. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clin Chem.* 1997 Jun;43(6 Pt 1):1072-6.
- ⁹⁰ Sehayek E, Ben-Yosef N, Modan M, Chetrit A, Meytes D. Platelet parameters and aggregation in essential and reactive thrombocytosis. *Am J Clin Pathol.* 1988 Oct;90(4):431-6.
- ⁹¹ Cameron HA, Phillips R, Ibbotson RM, Carson PH. Platelet size in myocardial infarction. *Br Med J* 1983;287:449-51.
- ⁹² Martin JF, Plumb J, Kilbey RS, Kishk YT. Changes in volume and density of platelets in myocardial infarction. *Br Med J* 1983;287: 456-9
- ⁹³ Corash L. The relationship between megakaryocyte ploidy andb platelet volume. *Blood Cells* 1989;15: 108-117.
- ⁹⁴ Carr ME. Diyabetes mellitus: a hypercoagulabl state. *J Diyabetes Complications* 2001; 15: 44-54.
- ⁹⁵ Coban E, Bostan F, Ozdogan M. The mean platelet volume in subjects with impaired fasting glucose. *Platelets* 2006; 17: 67-9.

-
- ⁹⁶ Patterson K. Platelet parameters generated by automated blood counters. *CME Bulletin Haematology*, Rila Publications Ltd. 1997; 1: 13-16.
- ⁹⁷ Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis Th, Lakasas G. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004; 15: 475-8.
- ⁹⁸ Bessman JD. The relation of megakaryocyte ploidy to platelet volume. *Am J Hematol.* 1984 Feb;16(2):161-70.
- ⁹⁹ Corash L, Chen HY, Levin J, Baker G, Lu H, Mok Y. Regulation of thrombopoiesis: effects of the degree of thrombocytopenia on megakaryocyte ploidy and platelet volume. *Blood.* 1987 Jul;70(1):177-85.
- ¹⁰⁰ Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, Delahunt JW, Fagerstrom JN. Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. *Am J Hematol.* 1988 Mar;27(3):190-3.
- ¹⁰¹ Van Doormaal JJ, van der Meer J, Oosten HR, Halie MR, Doorenbos H. Hypothyroidism leads to more small-sized platelets in circulation. *Thromb Haemost.* 1987 Dec 18;58(4):964-5.
- ¹⁰² Wedzicha JA, Cotter FE, Empey DW. Platelet size in patients with chronic airflow obstruction with and without hypoxaemia. *Thorax.* 1988 Jan;43(1):61-4.
- ¹⁰³ Valkila EH, Salenius JP, Koivula TA. Platelet indices in patients with occlusive carotid artery disease. *Angiology.* 1994 May;45(5):361-5.
- ¹⁰⁴ Tohgi H, Suzuki H, Tamura K, Kimura B. Platelet volume, aggregation, and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. *Stroke.* 1991 Jan;22(1):17-21.
- ¹⁰⁵ O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke.* 1995 Jun;26(6):995-999.
- ¹⁰⁶ Davis WP, Graham P. The effect of hypotonicity on the mean platelet volume of patients with thrombo-embolism. *Clin Lab Haematol.* 1992;14(4):307-14.

-
- ¹⁰⁷ Adams Jr HP, Bendixen BH, Kapelle J, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, The TOAST investigators. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke*.2005;24:35-41
- ¹⁰⁸ Balkan S: Serebrovasküler Hastalıklar, Güneş Kitabevi Yayınları 2009;5:51-52.
- ¹⁰⁹ Ricci S, Flamini FO, Celani MG et al. Prevalence of internal carotid artery stenosis in subjects older than 49 year. *Cerebrovascular Disease* 1991;1: 16-19
- ¹¹⁰ Autret A, Saudeau D, Bertrand P et al. Stroke risk in patients with carotid stenosis. *Lancet* 1987;1 :888-891
- ¹¹¹ Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115-126.
- ¹¹² Martin JF, Bath PMW. Platelets and megakaryocytes in vascular disease. In: Herman AG, ed. *Antitrombotics: pathophysiological rationale for pharmacological inventions*. Dordrecht, Boston. Kluwer Academic Publishers; 1991:49-62.
- ¹¹³ Jakubowski JA, Thomson CB, Vaillaincourt R, Valeri CR, Deykin D. Arachidonic acid metabolism by platelets of differing size. *Br J Haematol*. 1983;53:503-511.
- ¹¹⁴ Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Med*. 1983;101:205-213.
- ¹¹⁵ Smith NM, Pathansali R, Bath PM. Platelets and stroke. *Vasc Med*.1999;4:165-172.
- ¹¹⁶ McCabe D.J.H, Harrison P, Sidhu P.S, Brown M.M, Machin S.J. Circulating reticulated platelets in the early and late phases after ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Br J Haematol*. 2004 ;126(6):861-9.
- ¹¹⁷ D'Erasmus E, Aliberti G, Celi FS, Romagnoli E, Vecchi E, Mazzuoli GF. Platelet count , mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med*. 1990;227:11-14.
- ¹¹⁸ Deniz O, Celikbas M, Degirmenci S, Kaya H, Yazman Y. İskemik stroklu hastalarda trombosit sayısı, trombosit volümü ile bunların serebral infarkt çapı ve prognozla ilişkisi. *Atatürk Üni Tıp Böl* 1997;29:429-32.

-
- ¹¹⁹ Butterworth R, Bath P. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets*. 1998;0:359-364.
- ¹²⁰ Furiozzi F. Mean platelet volume and acute ischemic stroke. *Stroke* 1996;27(5):1010-1011.
- ¹²¹ Nadar SK, Lip GY, Blann AD. Platelet morphology, soluble P-selectin and platelet p-selectin in acute ischaemic stroke. The West Birmingham Stroke Project. *Thromb Haemost*. 2004;92(6):1342-8.
- ¹²² Coban E, Kucuktag S, Basyigit S. Platelet activation in subjects with impaired glucose tolerance. *Platelets* 2007; 18: 591-4.
- ¹²³ Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med* 1993; 86: 739-42.
- ¹²⁴ Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, Edmonds M, Martin JF, Erusalimsky JD. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in 84 human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.1997;17(4):802-7.
- ¹²⁵ Keskin S, Gürler M, Temeloğlu E, Çelebi A, Alicanoğlu R, Ekizoğlu İ:Ortalama trombosit hacminin koroner arter hastalığı risk faktörleriyle ilişkisi,Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006;26:380-384.
- ¹²⁶ Hendra TJ, Oswald GA, Yudkin JS. Increased mean platelet volume after acute myocardial infarction relates to diabetes and to cardiac failure. *Diabetes Res Clin Pract* 1988; 5: 63-69
- ¹²⁷ Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002; 117: 399-404
- ¹²⁸ Osuna P., Nieto Ballesteros F, Munoz M. JL, et al. The effect of the mean platelet volume on the short-term prognosis of acute myocardial infarct. *Rev Esp Cardiol* 1988; 51: 816-822.

-
- ¹²⁹ Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338: 1409-11.
- ¹³⁰ Doğru T, Taşçı İ, Naharcı M İ, Sönmez A., Erdem G, Kiliç S. et al. Mean platelet volume levels in metabolic syndrome. *AJCI* 2007; 1: 99-105.
- ¹³¹ Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Assosiation of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:622-626.
- ¹³² Sohara H, Amitani S, Kurose M, Miyahara K. Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:106–112.
- ¹³³ Tokgözoğlu L. Ateroskleroz patogenezi. *Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi* Tokgözoğlu L (ed).2002;22-27.
- ¹³⁴ Colkesen Y, Acil T, Abaylı B, YigitF, Katircibasias T, Kocum T, Demircan S, Sezgin A, Ozin B, Muderrisoglu H. Mean platelet volume is elevated during paroxysmal atrial fibrillation: a marker of increased platelet activation? *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2008, 19:411–414.
- ¹³⁵ Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte-platelet haemostatic axis in hypercholesterolemia. *Platelets*. 2001;12(5):292-7.
- ¹³⁶ Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992; 14: 281-7.
- ¹³⁷ Arslan E, Yakar T, Yavaşoğlu İ. Sigaranın genç erkeklerde ortalama trombosit hacmi ve lipit düzeylerine etkisi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 422-5.
- ¹³⁸ Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 981–982.
- ¹³⁹ Sharpe PC, Desai ZR, Morris TC. Increase in mean platelet volume in patients with chronic renal failure treated with erythropoietin. *J Clin Pathol*. 1994;47:159-161.

-
- ¹⁴⁰ Jagroop IA, Tsiara S, Mikhaidilis DP. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2003;14:335-336.
- ¹⁴¹ Jagroop IA, Mikhaidilis DP. Mean platelet volume as an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2003;120:169-170.
- ¹⁴² Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Laloucchek W. Is Elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke* 2004; 35:1688-1691.
- ¹⁴³ Erhart S, Beer J.H, Reinhart W.H. Influence of Aspirin on platelet count and volume in humans. *Acta Haematologica* 1999;101:140-144.
- ¹⁴⁴ Shah AB, Beamer N, Coull BM. Enhanced in vivo platelet activation in subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 1985;16:643-7.
- ¹⁴⁵ Fisher M, Zipser R. Increased excretion of immunoreactive thromboxane B2 in cerebral ischemia. *Stroke* 1985;16:10-17.
- ¹⁴⁶ Güldiken B, Özkan H, Kabayel L. Akut İskemik İnmede Ortalama Trombosit Hacmi ve Periferik Kan Hücre Sayısı Yanıtı. *Trakya Tıp Fak. Dergisi* 2008; 25:130-135.
- ¹⁴⁷ Bath PM. The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost* 1993;70:687-90.