

T.C
Sosyal Sigortalar Kurumu Başkanlığı
Sağlık İşleri Genel Müdürlüğü
İstanbul Eğitim Hastanesi
Nöroloji Kliniği
Şef: Doç. Dr. Orhan YAĞIZ

İSKEMİK İNME SONRASI PROTEİN C, PROTEİN S,
ANTİTROMBİN 3 VE D-DİMER DÜZEYLERİNİN
ETYOLOJİ İLE İLİŞKİSİ

Dr.Murat ÖRTEN

(Uzmanlık Tezi)

İstanbul - 2004

S.B.	
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kütüphanesi	
KAYIT ALTINA ALINDIĞI	
Tarih:	4.11.2008
N:	68

21

İÇİNDEKİLER**Sayfa**

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
İSKEMİK İNME	3
• Epidemiyoloji	4
• Prognoz	5
• Risk faktörleri	5
• İskemik inme sınıflandırması	9
Aterotrombotik iskemik inme	10
Kardiyoembolik iskemik inme	12
Laküner iskemik inme	15
Hemodinamik iskemik inme	17
Hematolojik bozukluklara bağlı iskemik inme	18
Nonaterosklerotik vaskülopatiler	18
• Protein C, Protein S, Antitrombin 3 ve D-Dimer	19
• Koagülasyon fizyolojisi	20
• Fibrinolizis	25
GEREÇ VE YÖNTEM	28
BULGULAR	30
TARTIŞMA	33
ÖZET	36
KAYNAKLAR	37

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında her türlü desteğini esirgemeyen değerli klinik Şefim

Doç. Dr. Orhan Yağız'a,

Sağladığı çalışma ortamı sebebiyle değerli başhekimimiz

Op. Dr. Özgür Yiğit'e

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım şef yardımcısı

Dr. Demir Okyay'a ve değerli klinik uzman hekimlerine,

1. Dahiliye Klinik Şefi Dr. Füsün Erdenen ve 4. Dahiliye Klinik Şefi

Dr. Cüneyt Müderrisoğlu'na,

Çocuk Nörolojisi rotasyonum sırasında deneyimlerini esirgemeyen Prof. Dr. Mefkure

Eraksoy'a, Dr. Zuhâl Yapıcı'ya

,Dr. Semih Ayta'ya,

SSK Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi Psikiyatri Şefi Doç. Dr. Sefa

Saygılı'ya ve değerli doktor ve personeline,

Asistanlığım süresince beraber çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve özellikle bu tezin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen

Dr. Çimen Kalender'e,

Bu tezin hazırlanmasında yardımlarını gördüğüm ve burada ismini saymadığım herkese teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Murat ÖRTEN

S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kütüphanesi	
KAYIT ALTINA ALINDIĞI	
Tarih:	04.11.08
No:	68

GİRİŞ

Günümüzde dünyada ölüm nedenleri arasında koroner kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sırada yer alan serebro-vasküler hastalıklar (SVH); hastalık sonrası maluliyetler açısından ise birinci sırada yer almaktadır.

Bir serebral arter tıkanıdığı zaman, serebral kan akımı kritik düzeyin altına iner ve kısa zamanda beyin hücrelerinde geri dönüşümsüz değişiklikler oluşur. Nöron ve glia hücreleri ölür . Sinir lifleri dejenerasyona uğrar. Dokuların ödemli olduğu ve diğer dokularla olan bağlantısının koptuğu bu döneme “yumuşama dönemi” denir. Bir süre sonra dokulardaki nekrotik kalıntılar makrofajlar tarafından temizlenir ve fibroblastik doku proliferasyonu gelişir. Fokal iskemik olayın neden olduğu bu yumuşama sürecindeki lezyona “infarkt” denir. Bir serebral infarkt içinde tüm hücreler, kan damarları ve sinir lifleri nekroza uğramıştır. Bu infarkt alanının etrafında nöronların elektriksel olarak sessiz olduğu fakat yapısal bütünlüğünün korunduğu “penumbra” denen bir bölge bulunur. Penumbra infarktın geliştiği ağır iskemik bölgeyi çevreleyen kollateral dolaşımın sağlandığı rezidüel serebral kan akımı sayesinde akut nöron nekrozunun görülmediği bir bölgedir. Bu bölge beyin kan akımı tekrar sağlandığında kurtarılabileceği düşünülen alandır.

Toplumun büyük bir kısmını ilgilendirdiğinden dolayı SVH'lar dünyada bir çok araştırmaların konusu olmuştur ve olmaya devam etmektedir. Yapılan bu araştırmalar neticesinde her geçen gün bir çok yeni bilgiye ulaşılmakta ve SVH'ya

yaklaşımında yeni ufuklar açılmaktadır. SVH'lar içinde %70-80 arasında bir oranda payı olan iskemik SVH'lar doğaldır ki bu araştırmaların çoğunluğunu oluşturmaktadır. İşte bu araştırmaların sonucunda iskemik SVH'lar kardiyoembolik, aterotrombotik ve laküner infarkt olarak üç temel klinik gruba ayrılıp incelenmişlerdir. Daha az sıklıkta görülen hemodinamik inme, koagülasyon bozukluklarına bağlı inme, nonaterosklerotik vaskülopati ve nedeni saptanamayan inmeler ise diğer iskemik inme nedenleri arasında sayılabilir.

Kardiyoembolik inmede kalpte mutlaka bir emboli kaynağı vardır ve bu kaynağın serebral sisteme ulaştırdığı emboli neticesinde infarkt alanı oluşmaktadır. Kardiyoembolik inme tanısı koyabilmek için emboli kaynağının gösterilmesi ve diğer nedenlerin dışlanması gerekmektedir.

Aterotrombotik inme ise ekstrakranyal veya ana intrakranyal arterlerin belirli bölgelerinde aterosklerotik zeminde oluşan trombüsün distal bölgelere olan embolizasyonu sonucu meydana gelmektedir. Aterotrombotik inme tanısı koyabilmek için arteriyel yapılardaki aterosklerotik bölgelerin tespit edilmesi ve diğer iskemik inme nedenlerinin dışlanması gerekmektedir.

Laküner infarkt, beynin ve beyin sapının derin bölgelerinde yerleşen ve küçük damar veya penetran arterlerin oklüzyonundan kaynaklanan 0.5-15.0 mm çaplı iskemik infarktlardır . Bu penetran arteriyel yapıların kollateral dolaşimleri kötü olduğundan herhangi bir embolik olayda beslediği alanlarda iskemik infarktlar görülmektedir. Kardiyoembolik ve aterotrombotik inmelerde olduğu gibi hastalarda bilinç bozulması olmaksızın motor ve duysal belirtilerle giden bir klinik seyir oluşmaktadır.

İskemik inme geçiren hastalarda yapılan birçok araştırmada inme sonrası birçok metabolik ve hematolojik değişiklikler olduğu görülmüştür. Bu değişikliklerin inme ile ne tür bir ilişkileri olduğu bu araştırmaların başlıca konusu olmuştur. İşte bu çalışmada da iskemik inme geçirilmesini takiben Protein C, Protein S, Antitrombin 3 ve d-dimer düzeyleri tespit edilmiş ve bu parametrelerin iskemik inme etyolojisi ile bir ilişkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

ISKEMİK İNME

İskemik inme, bölgesel beyin kan akımının azalması veya kesilmesi sonucu, beyin fonksiyonlarının ani kaybı ve buna bağlı olarak 24 saatten uzun süren fokal nörolojik defisitinin oluşması olarak tanımlanmaktadır (1). Diğer bir şekilde iskemik inme; beyin kan akımının hücresel yaşam için gerekli olan hayati seviyesinin altına düşmesini takiben beyindeki nekroz neticesi oluşan nörolojik bir tablo olarak tarif edilebilir. Genel olarak tüm inmelerin %80'i iskemik inmeye bağlı olarak meydana gelmektedir (2). İskemik inme oluşabilmesi için beyni besleyen arteriyel yapının embolik ya da trombotik olarak tıkanması gerekmektedir.

Bir serebral infarkt, karotis arter alanında veya vertebro-baziler arter sisteminde meydana gelir. Nörolojik defisit hızla veya saatler ya da günler içinde ilerleyebilir. İskemik inmenin özelliği çoğunlukla dakikalar içinde olan akut yerleşimidir. Yerleşim yerlerine göre bir çok değişik klinik bulgular ile karşımıza çıkmaktadır.

Bugün iskemik inmeli bir hastaya yaklaşım bir çok aşamadan oluşmaktadır. Bunun da ilk ve en önemli adımı serebral lezyon neticesinde gelişen semptom ve bulguların iyi bir şekilde belirlenmesi ve bunların hangi sebeplerle oluştuğunun ortaya konulmasıdır.

Epidemiyoloji

Genel olarak inmeler tüm dünyada kardiyak hastalıklar ve kanserden sonra 3.sıradaki ölüm nedenidir (1,3,4). Hastalık sonrası malüliyet bakımından ise ilk sırada gelmektedirler (5,6). İskemik inme tüm inmelerin yaklaşık % 80'ini oluşturur. İnme her yaşta , her iki cinste ve bütün ırklarda görülebilmese karşın erkek cinsiyetindeki sıklığı biraz daha fazladır. Erkeklerde yaşam boyu inme geçirme riski daha fazla olsa da inme nedeni ölüm riski kadınlarda daha fazla görülmektedir. Bazı araştırmalarda siyah ırkın inme açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir (7). Artan yaşla birlikte iskemik inme prevalansı da artmaktadır. İnme olgularının yaklaşık %65-70 kadarı 65 yaş üzerindedir (8).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ,yaş, ırk ve cinsiyet bakımından birçok değişik ülkede değişik inme oranları belirlenmiştir. Özellikle batı ülkelerindeki inme nedeni ölüm oranlarının doğu ülkelerindeki oranlardan üç kat daha az görüldüğü tespit edilmiştir. Bu ülkelerdeki inme rehabilitasyonun ve inme öncesi çalışmaların epidemiyolojik verilerde değişiklikler yaptığı kaçınılmazdır.

İskemik inme prevalansı, batı toplumlarında 8/1000, Japonya'da ise 20/1000 olarak tespit edilmiştir (7). Avrupada yılda bir milyona yakın insan akut iskemik inme nedeniyle tedavi altına alınmaktadır. İngiltere'de yapılan bir araştırmada ise genel inme prevalansının 45-54 yaşları arasındaki erkeklerdeki oranı %1.2 bulunurken 75 yaş sonrası bu değerin %10.3 lere yükseldiği görülmüştür (9). Yine bu çalışmada kadınlardaki inme prevalansının 45-54 yaş aralığında %0.7 iken 75 yaş sonrası %8.8 e yükselmiş olduğu görülmüştür. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı Monica çalışmasında 35-64 yaş arasında inme insidansı ve mortalitesinde genel bir azalma olduğu gösterilmiştir. Yapılan epidemiyolojik araştırmalarda ölüm oranlarında azalma kaydedilirken inme insidansında bir değişiklik görülmemektedir.

Prognoz

İskemik inmede prognoz hastanın yaşına, nörolojik defisitinin şiddetine, inmenin etiyolojik nedenine ve beraberinde başka bir hastalık bulunup bulunmamasına göre değişiklik gösterir. Her hasta için prognoz ayrı ayrı değişik parametreler içerir. İskemik inme hastaları hem rekürren serebral olay gelişimi hem de kardiyak olay açısından risk altındadır.

Aterotrombotik geçici iskemik bir atak veya hafif bir inme sonrasında yıllık inme insidansı %5 iken kardiyak olay oranı %7 olmaktadır. Bunun yanında 5 yıl sonra yıllık mortalite %5-8 dolayında görülürken kardiyak mortalite bu ölümlerin %40'ından, inmeye bağlı mortalite %25'inden sorumlu olmaktadır.(10)

İskemik inme geçiren bir hastada bilinç durumunda kötüleşme, hiperglisemi bulunması ve beraberinde kardiyak bir hastalığın bulunması ilk günlerde mortaliteyi arttıran başlıca sebeptir. İleri yaşta bir diğer mortaliteyi arttıran sebeplerdendir. Hastaların inme sonrası yaklaşık % 10'u sekelsiz olarak iyileşebilirken yaklaşık %25-30'unda hafif nörolojik defisitler olmaktadır. İskemik inmeli hastaların yarısına yakını ise nörolojik defisitten dolayı yaşamlarını tek başlarına idame ettiremez ve bir başkasının yardımına ihtiyaç duyarlar. Geç dönemlerde ise inme geçirenlerde mortalite aynı yaş grubundaki popülasyondan 2-3 kat daha fazladır. Tekrar iskemik inme geçirme riski etiyolojik nedenle oldukça ilgilidir. Valvüler kalp hastalığı ile beraber olan atriyal fibrilasyonda, protez kalp kapağı olan hastalarda, Diyabetes Mellituslu (DM) hastalarda tekrarlama riski daha yüksektir. Genel olarak tekrarlama riski aterotrombotik inmelerde daha yüksektir (11).

İskemik inmede risk faktörleri

İskemik inmede risk faktörlerini genel olarak değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak iki grupta kategorize edebiliriz. Değiştirilemeyen risk faktörleri olarak yaş, cinsiyet, ırk ve genetik yatkınlığı sayabiliriz (Tablo 1). Değiştirilebilen risk

faktörlerini ise hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, kalp kapak hastalıkları, koroner kalp hastalıkları, geçirilmiş inme ya da geçici iskemik atak (GİA) öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, yüksek serum homosistein ve fibrinojen düzeyleri, oral kontraseptif kullanımı , obezite ve sedanter yaşam, yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonlar olarak sıralayabiliriz .

Epidemiyolojik kanıtlar inmelerde en önemli düzeltilebilir risk faktörünün hipertansiyon olduğunu göstermiştir (12,13,14,15). Bir kişide sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının yüksekliği iskemik atak riskinin yüksek olduğunu işaret eder (16, 17,18,19, 20, 21). Gerek sistolik gerekse diyastolik kan basıncı ile koroner olay ve inme gelişme riski arasında önemli bir ilişki olduğu günümüze dek yapılan çalışmalarda belirlenmiştir . Hipertansiyonun koroner ve serebrovasküler olaylara yol açma riski ileri yaş ve risk faktörlerinin sayısı ile artmaktadır. Günümüze dek elli bine yakın hasta üzerinde yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmaların gösterdiğine göre, tedavi ile sistolik ve diyastolik kan basınçları 13 ve 6 mm Hg düşürülünce, inme riskini %38 oranında, koroner olayları ise %16 oranında azaltmak mümkün olmaktadır.

Hipertansiyonun aterojenik etkileri:

1. Endotel fonksiyonunun bozulması
2. Akut plak rüptürü
3. Myokard duvar gerginliği (stres)
4. Kalbin oksijen ihtiyacının artışı
5. Lökosit adezyonunun artışı
6. Endotel protein geçirgenliği artışı, sayılabilir.

Değiştirilemeyen risk faktörleri
Yaş
Cins
Kalıtsal ve ailesel özellikler
İrk ve etnik yapı
Coğrafi yerleşim
Değiştirilmesiyle inmenin önlenemediği risk faktörleri
Hipertansiyon
Kalb hastalıkları (Atriyal fibrilasyon, infektif endokardit, mitral stenoz, yakın tarihteki geniş miyokard infarktüsü)
Sigara
Yüksek kan kolesterolü ve lipitler
Orak hücreli anemi
Geçici iskemik ataklar
Asemptomatik karotis stenozu
Diyabetes Mellitus
Hiperhomosistinemi
Sol ventrikül hipertrofisi

Tablo 1. İskemik İnme risk faktörleri

DM iskemik inmede önemli major risk faktörlerinden birisidir (22). Diyabetik hastalarda iskemik inme riski diyabetik olmayanlara göre 3-4 kat daha fazla görülmektedir. DM büyük damar hastalığında bir risk faktörü iken küçük damar hastalığı için bir kesinlik saptanamamıştır (23). DM tekrarlayan iskemik inmelerde bağımsız belirleyicidir (24). Diyabetik hastalarda iskemik inme sonrasında mortalite ve morbidite de artmaktadır (25). İleri derecede karotis arter stenozu görülme sıklığı diyabetik hastalarda belirgin olarak artmıştır (26). Diyabette aterosklerozun etiyojisi büyük ihtimalle çok faktörlüdür.

DM ' un ateroskleroz mekanizması:

1. Yüksek dansiteli lipoprotein C (HDL-C)'yi düşürmesi, düşük dansiteli lipoprotein C(LDL-C)'yi ve trigliseridi yükseltmesi
2. Küçük yoğun LDL-C'ü yükseltmesi, Lipoprotein A ' yi yükseltmesi
3. Fibrinogeni ve trombosit agregasyonunu artırması
4. PAI-1 yükseltmesi
5. Endotel fonksiyonunu bozması
6. Hiperinsülinemi

ile açıklanabilir.

Hipertansiyon ile kontrolsüz diyabetin birlikte bulunması erken iskemik inme oluşumunda rol oynamaktadır (27). Serum kolesterol düzeylerinin yüksek seyretmesi koroner aterosklerozda olduğu gibi kranyal ve servikal arterlerde aterosklerozu hızlandırarak iskemik inmeyi kaçınılmaz kılmaktadır. Genetik olarak belirlenen Lipoprotein a yüksekliğinin erken miyokard infarktüsü ve inme için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Düşük HDL-K düzeyleri aynı zamanda iskemik inme riskinde, karotis ateroskleroz derecesinde ve anjiyografik olarak gösterilen ateroskleroz progresyonunda artış ile ilişkili bulunmuştur (28).

Sigara ateroskleroz gelişimini hızlandırıp her iki cinsten de iskemik inme riskini arttırmaktadır. Beraberinde hipertansiyon ve diyabetin bulunması bu riski daha da arttırmaktadır (27). Sigara içimi iskemik inme açısından, fazla alkol kullanımından daha önemlidir (29).

Aşırı alkol alımı hızlanmış aterosklerozla birlikte ve intoksikasyon dozunda alkol almak genç erişkinlerde iskemik inme oluşumunu tetikleyebilir (30). DM, hiperlipidemi, hipertansiyon, obezite ve insülin rezistansı ile ateroskleroz arasında sıkı bir ilişki vardır. Bunların her biri aterosklerotik olaylar için bağımsız bir risk faktörü ise de, söz konusu patogenetik mekanizmalar henüz çözümlenememiştir.

Aterosklerotik damar hastalığı için 15 mol/lt üzeri plazma homosistein düzeyleri yeni bir bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Homosisteinin iskemik inme riskini, endotel ve antikoagülan aktivite üzerine olumsuz etkileri yoluyla yaptığı düşünülmektedir.

Obezite ve hareketsiz yaşam değiştirilebilir risk faktörleri arasında sayılmaktadır. İnme sonrası demans gelişimi diğer risk faktörleri düzeltildiğinde uzun dönemde iskemik inme tekrarlama açısından bağımsız bir risktir (31). İskemik inme de siyah ırk daha fazla risk altındadır (32).

Aterogenetik risk faktörü olarak kabul edilen fibrinojen yükselmesi ; trombosit agregasyonuna, kanın vizkozitesinin artışına neden olur. Fibrinogen, yaş, obezite, sigara, şeker hastalığı ve LDL-C ile pozitif ilişkiindedir. Az miktarda alkol alınması, fizik aktivite, egzersiz ve HDL-C ile negatif korelasyonu vardır.

İskemik İnme sınıflandırması

1. Aterotrombotik infarkt
2. Kardiyoembolik infarkt

3. Laküner infarkt
4. Hemodinamik infarkt
5. Hematolojik bozukluklara bağlı infarktlar
6. Nonaterosklerotik vaskülopatiler
7. Kriptojenik infarktlar

Aterotrombotik infarktlar

Aterotrombotik iskemik inmeler ekstrakranyal ve major intrakranyal arterlerde belirli bölgeleri tutan ateroskleroz ile meydana gelir. İskemik inmeler değişik bir çok sebeple oluşabilse de en sık ateroskleroz neticesinde oluşur. Ateroskleroz arterlerin intima tabakasında aterom plaklarının oluşumu ile karakterize bir hastalıktır. Genellikle çocukluk çağında başlayan ve erişkinlik döneminde klinik bulguları ortaya çıkan aterosklerozun öncü lezyonlarının damar lümenindeki yağlı çizgilenmeler olduğu yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkarılmıştır. İskemik inmelerde ekstrakraniyel karotis darlıklarının rolü ilk olarak 1856'da Savoury tarafından vurgulanmıştır. Yine 1905 yılında Chiari karotisten beyne embolizasyon olabileceğini göstermiştir. Özellikle gelişmiş toplumlarda daha sıklıkla rastlanan ateroskleroz, erkeklerde kadınlara göre daha sık görölmektedir. İnsidansı yaş ile birlikte artış gösteren bu patolojinin etiyolojisinde hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara ve diyabet gibi faktörlerden bahsedilmektedir. Patogenezi kesin olarak bilinmemekle beraber bugün daha çok "hasar ve tamir" kuramı kabul görmektedir. Bu kurama göre ilk önce intimal tabakada düz kas hücreleri prolifer olmakta, bu hücreler büyük miktarda bağ dokusu matriksi meydana getirmekte, daha sonra da plak içinde intrasellüler ve ekstrasellüler yağlar depolanmaktadır. Ekstrakranyal ve büyük servikal arterlerin aterosklerozu sonucu oluşan aterotrombotik beyin enfarktları

tüm iskemik inmelerin yaklaşık %75 kadarını oluşturmaktadır. Ateroskleroza bağlı oluşan damar içi plak arter lümenini belli ölçülerde daraltmaya başlar ve sıklıkla plak üzerinde bir trombüs oluşur. Oluşan bu trombüsün damar lümenini daraltması sonucu arterin suladığı beyin dokusunda iskemik bir infarkt oluşur. Bazen de distal embolizasyon diye adlandırılan arterden artere plak fragmanlarının embolisi görülebilir. Ateroskleroz vücutta her organı aynı oranda tutan bir hastalık değildir. Her organda ve her sistemde farklı düzeylerde bulunabilmekte ve bir arteriyal sistemde değişik bölgeleri tutabilme özelliğini gösterebilmektedir.

Özellikle karotis arter bifurkasyon bölgesi aterosklerozun en sık görüldüğü yerlerden birisidir. Ekstrakraniyal vasküler hastalık ile serebral iskemik hastalıklar arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Hemodinamik olarak anlamlı, cerrahi endikasyonu olan darlık derecesinin saptanması amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmış ve karotis arter lümeninde %70 oranında darlık kritik stenoz olarak kabul edilmiştir .

İskemik inme geçiren yaşlı hastaların önemli bir bölümünde aort ateroskerozu görülmektedir. Başka herhangi bir infarkt sebebi gösterilemeyen yaşlı hastaların bir çoğunda aort ateroskerozuna rastlanılmıştır. Özellikle ülserleşmiş ve büyük aort plaklarının aterotrombotik inme için büyük bir risk taşıdığı tespit edilmiştir (33). Aorttaki ülseratif aterosklerotik plakların internal karotid arter (İKA) stenozu ile olan ilişkisi tespit edilememiştir. Yine Amarengo ve arkadaşlarının tespitine göre aorttaki aterosklerotik plakları haricinde başka bir neden bulunamayan iskemik inmeli hastalarda yapılan görüntülemelerde serebrumda multipl, küçük ve değişik yerleşimli bazen hemorajik özellikli infarktlar saptanmıştır (33).

Aterotrombotik infarktların diğer bir önemli kaynağı da İKA' deki aterosklerotik lezyonlardır. Semptomatik veya asemptomatik karotis arter darlığı olanlarda mikroemboliler saptanmıştır (34). Ateroskleroz İKA'in değişik bölümlerini daha sık tutma eğilimindedir. Özellikle İKA' in başlangıç ve sifon parçasında aterosklerotik plaklar daha sık görülebilmektedir. Bu plaklardan kopan embolik fragmanların daha distal segmentleri tıkanmasıyla iskemik inme oluşabilmektedir. Bir venöz kaynaktan sağdan sola şant ile paradoksik embolizm oluşması iskemik inme açısından suçlansa

da ispat edilmesi zordur (35). Arka sistemde de aynı şekilde aterosklerotik arter bölgeleri görülebilmektedir. Özellikle vertebral arterin başlangıç kısmı ve baziler arterin ilk bölümleri ateroskleroza daha yatkındır. Serebrovasküler hastalıkların %60 kadarı ekstrakraniyal arter sistemindeki plaklar sebebiyle olmaktadır ve bunların da yaklaşık %60 kadarından karotis bifurkasyon bölgesi sorumludur . Karotisteki aterosklerotik darlıklar semptomatik veya asemptomatik olabilirler. Semptomatik olan karotis aterosklerozlu hastalarda geçici iskemik ataklar (GİA) ve amorozis fugax denen retinal arterlerin geçici tıkanmaları görülür. Önemli olan her iki grup hastada tanıya nasıl ulaşılacağı, hastalığın derecesi ve akım özelliklerinin ne olduğudur. Aterosklerotik plaklar lipidle yüklü, fibröz veya kalsifiye olabilir. Plakların üzerinde trombüs veya intraluminal hemorajiler bulunabilir.

Anjiyografi ekstrakraniyal vasküler hastalığın tanısında ana tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemin nisbeten invaziv olması gözardı edilemeyecek morbidite ve mortalite oranları renkli Doppler ultrasonografi (RDUSG) ve manyetik rezonans anjiyografi (MRA) gibi non-invaziv tanı yöntemlerinin ortaya çıkmasına yol açmıştır.

Kardiyoembolik infarktlar

Kardiyoembolik inmeler tüm iskemik inmelerin yaklaşık %15-30' unu oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda bir kardiyak nedene bağlı olarak yaşamını yitiren kişilerde yapılan otopsi çalışmalarında bu kişilerin yaklaşık yarısında serebral enfarkt bulguları tespit edilirken başka nedenlerle ölen kişilerde bu oranın yaklaşık %10 kadar olduğu görülmüştür (36). Bu durum serebral infarktlarda kardiyak nedenlerin ne kadar önemli bir yer tuttuğunun göstergesi olmaktadır. Yapılan araştırmalar iskemik inme nedeniyle başvuran hastalarda iyi kardiyak inceleme ile %50 ' ye varan oranlarda kardiyak emboli kaynağının bulunabileceğini göstermiştir (37,38). Kalp hastalıkları ya bir emboli kaynağı olarak ya da ritm bozukluğu veya kalp yetmezliği nedeniyle serebral perfüzyon azlığı sebebiyle serebral infarkt oluşturabilir. Kardiyoembolik iskemik inme terimiyle ise sadece kalp kaynaklı bir embolusun serebral bir arteri tıkanması ifade edilmektedir. İskemik inmeye neden olan bir çok

kardiyak patoloji sayılabilir. Ancak bu nedenlerin hepsinin iskemik inme oluşturma yüzdeleri aynı değildir. Bazı kardiyak patolojiler yüksek oranda inme oluştururken bazıları ise daha az oranda inme oluşturabilmektedir (Tablo 2). Kardiyak kaynaklı tromboemboli riski yüksek olan bazı asemptomatik hastalarda klinik belirti ve bulgu olmaksızın beyin görüntülemelerinde sessiz infarktlara rastlanılmıştır (39).

YÜKSEK RİSKLİ GRUP

ORTA RİSKLİ GRUP

Atriyal fibrilasyon ve mitral darlık	Patent foramen ovale
Mekanik protez kalp kapağı	Yalnız atriyal fibrilasyon
Sol atriyal appendikste trombüs	Mitral kapak kalsifikasyonu
Yeni gelişen myokard enfarktüsü	Atriyal flutter
Sol ventrikülde trombüs	Biyoprotez kapak
Akinetik sol ventriküler segment	Konjestif kalp yetmezliği
Enfektif endokardit	Atriyal septal anevrizma
Atriyal miksoma	Mitral valv prolapsusu
Dilate kardiyomyopati	Non bakteriyel endokardit

Tablo 2. Kardioemboli nedenleri

Atriyal Fibrilasyonun (AF) prevalansı genel popülasyonda %0,4 olarak tahmin edilmekte ve yaşla artış göstermektedir (40). Bir başka çalışmada ise AF' nin genel popülasyonda görülme sıklığı %0.15-1 arasında değişmektedir (41). AF ile beraber mitral kapak darlığı olan bir hastada iskemik inme görülmesi ile bir mitral valv prolapsuslu hastada iskemik inme görülmesi aynı oranda olmamaktadır. Son yıllarda AF' lu hastalarda mikroemboli oluşum sıklığını araştıran çalışmalar yayınlanmış ve %0'dan %39'a kadar değişen oranlarda mikroemboli saptanmıştır (42). Romatizmal kalp hastalığına bağlı olmayan AF'li hastaların her yıl % 5'inde iskemik inme ortaya çıkmaktadır (43). Kalp kapak hastalığı dışındaki (nonvalvüler) nedenlere bağlı AF'lu hastalarda inme riski, sinüs ritminde bulunanlara göre 4-6 kat fazladır (44). Kapak hastalığına bağlı AF'lu hastalarda bu risk daha yüksektir (45). Bu nedenle kardiyoemboli kaynakları yüksek ve orta risk grubu olarak iki grupta incelenmektedir.

Kardiyomiyopati sol ventrikül genişlemesine ve kardiyak atımı azaltarak pulmoner sistemde venöz birikime yol açar ve kalp boşluklarında trombüse neden olur. Oluşan bu trombüsler akciğerlerde ve serebrumda iskemik infarktlara yol açmaktadır. Özellikle dilate kardiyomiyopatide serebral emboli riski çok yüksek bulunurken hipertrofik kardiyomiyopatide risk çok düşüktür.

Mekanik protez kapak operasyonu geçiren hastalarda serebral emboli riski çok yüksektir. Özellikle mitral kapak protezi için risk daha fazla gözükmektedir. Bu risk AF ile daha da artmaktadır.

Patent foramen ovalette görülen serebral emboli tipi paradoksal embolidir. Burada sistemik venöz sistemden yada sağ kalpten kaynaklanan embolinin sol kalbe geçip beyinde infarkt yapması sonucu inme oluşmaktadır. Fakat bunun ispat edilmesi günümüz teknikleri ile bir hayli zordur.

Enfektif endokardit sırasında serebral emboli görülmesi nadir rastlanan bir durum değildir. Daha çok enfektif endokardit tanısı konulduktan 1-2 gün sonra inme belirtileri oluşmaktadır. Özellikle enfeksiyonun uygun sağaltımı ile iskemik inme riski belirgin oranda azalmaktadır.

Atrial miyoma son derece seyrek görülen bir kalp tümörüdür. Fakat sistemik emboliye sık olarak neden olmaktadır.

Hasta sinüs sendromu kalp ritminde bradikardi ve taşikardinin dönem dönem görüldüğü bir sinoatriyal ileti bozukluğudur ve serebral emboli riski çok yüksektir.

Akut miyokard infarktüsü sonrası , sol ventrikülde trombüs ve hareketsiz sol ventrikül segmenti yüksek riskli serebral emboli nedenleri arasında yer almaktadır. Bu iki değişik dereceli risk grupları belirlendikten sonra asıl sorun kardiyembolik inme tanısının nasıl konacağıdır.

Her ne kadar kardiyembolik inme tanısının konulabilmesi için kesin bir standardizasyon saptanmasa da anamnez, muayene ve radyolojik bulguların bir arada değerlendirilmesi ile hastalara kardiyembolik inme tanısı konulabilmektedir. Özellikle kardiyembolik inme tanısını güçlendiren bir çok durum bulunmaktadır. İskemik infarkt hemorajik formasyon gösteriyorsa, tek başına afazi veya hemianopsi varsa, kranyal beyin tomografisinde laküner infarktlardan büyük çaplı infarktlar varsa, defisitlerde hızlı düzelme görülüyorsa kardiyembolik inme tanısı konulması kolaylaşmaktadır.

Laküner infarktlar

Laküner infarktlar beynin derin bölümlerinde sınırlı ortalama 5-15mm çapında küçük kistik iskemik infarktlardır. Laküner infarktlar gerek karotis gerekse de vertebobaziler sistemin sulama alanlarında gelişen klinik tablolardır. Bunlar genellikle terminal penetran arterlerin herhangi bir sebeple tıkanması sonucunda gelişirler. Infarktların histopatolojik incelemelerinde bu bölgelerdeki arterlerde sıklıkla ateroskleroz ve lipohyalinozis saptanmıştır. Büyük çoğunluğu bazal ganglionlar, kapsüla interna ve ponsta görülür (46,47,48).

Laküner infarktında klinik lakünlerin yerleşim yerine ve büyüklüklerine göre farklılıklar gösterir. Nekropsi kayıtlarına göre laküner infarktının %30 oranında asemptomatik oldukları bulunmuştur (47).

Lakünlerin oluşumunda en önemli neden hipertansiyon ve DM ' dur (49). Hipertansif vaskülopati sonucu uç arterlerde oluşan karakteristik lezyonlar infarktının etiolojisini oluşturur . Yapılan çalışmalarda laküner infarktılı hastaların %97'sinde hipertansiyon olduğu bildirilmiştir (47, 50).

Laküner infarkt tipleri;

1. Saf motor inme: Sensoriyel, görme bozukluğu, afazi ve diğer kortikal bozuklukların görülmediği kol ve bacağın paralizisidir. Saf motor inme korona radiata, kapsüla interna ve beyin sapındaki lakünlerde görülebilir.

2. Saf duyuşsal inme: Hemiparezi, homonim hemianopsi, dizartri ve disfaji gibi belirtilerin olmadığı sadece duyuşsal belirtilerle karakterize bir laküner iskemik inme tipidir. Lezyonlar talamusun sensöriyel nükleusu olan ventroposterolateral nükleusunda lokalize olmuştur.

3. Ataksik hemiparezi : Aynı tarafta hemiparezi ve serebellar bulgular ile karakterize bir laküner iskemik inme tipidir. Lezyonun yeri bir çok araştırmacı tarafından tartışma konusu olmuştur. Genel kabul gören bilgiye göre lezyonlar beyin sapı ve kapsüla internanın arka bacağındadır.

4. Dizartri-beceriksiz el sendromu : Aynı tarafta santral fasiyal paralizisi, dizartri, disfaji, elde güçsüzlük ve beceriksizlik ile karakterize bir sendromdur. Lezyon pons tabanında ve kapsüler düzeydedir.

Hemodinamik iskemik inme

Hemodinamik olarak tanımlanan inme en sık şekilde; beynin bir bölümünde beynin kanını sağlayan proksimal arterin tıkanma veya ağır stenozunda ve global serebral perfüzyonun kritik düzeyde azalmasında, kollateral kompensatuar kan akımının yetersizliğinde gelişir. İKA ve vertebral arterlerdeki %70 veya daha fazla darlıklar beraberinde kardiyak debideki bir azalma sebebiyle beyinde fokal iskemi oluşturabilmektedir. Bu olay sadece ekstrakranyal arterlerin değil intrakranyal arteryel yapıların patolojik darlıkları sonucunda da oluşabilmektedir. Hemodinamik etkinin arterin lümen çapı kritik değerlerin altına indiği zaman ortaya çıktığı gösterilmiştir (51). Azalmış kardiyak debi, aort kapak stenoz veya yetmezliğinde, ortostatik hipotansiyonda, subaortik stenozda, kardiyak aritmilerde ve primer kardiyomiyopatilerde hemodinamik iskemik inme oluşabilmektedir. Klinik olarak hemodinamik mekanizma ile meydana gelen inmelerin çoğunlukla tekrarlayan minör inmeler veya dalgalı bir seyir gösteren semptomlara sebep olduğu ve subkortikal terminal alan infarktlarına sebep olduğu bilinmektedir.

Steal (çalma) sendromları da serebral perfüzyonun azalmasına ve fokal serebral iskemiyeye sebep olabilmektedir. Ekstrakranyal ve intrakranyal olabilmelerine karşın ensik görüleni subklavyen çalma sendromudur. Bu sendrom ilk defa 1951 yılında Tagariello tarafından tanımlanmıştır. Bu araştırmacı subklavyen arterin ilk segmentindeki oklüzyonu tespit etmiştir. Sendromda subklavyen arterin komplet veya inkomplet oklüzyonu görülebilmektedir. Olgularda subklavyen arterde vertebral arteri vermeden önceki bölümde bir stenoz bulunmaktadır ve buradan vertebral artere kan gidememektedir. Karşı taraftan baziler arterden aşağıya inen kan dolaşımı alttan beslenemeyen vertebral arteri beslemektedir. Normalde bu şekilde tıkanıklık tolere edilirken tıkanıklığın olduğu kol aktif çalışmaya başlayınca diğer vertebral arterden beslenen tıkalı taraftaki vertebral arterin kanlanması azalır ve iskemi bulguları oluşur.

Hematolojik bozukluklara bağlı iskemik inmeler

Bir çok kalıtsal ve edinsel hematolojik bozukluklar iskemik inmeye sebep olabilmektedir. Özellikle protein C ve S eksikliği, antitrombin 3 eksikliği bu grubun önde gelen etiyolojik nedenlerindedir. İskemik inmeye sebep olan diğer hematolojik bozukluklar olarak orak hücreli anemi, hemofililer, idyopatik trombositik trombopeni, lupus antikoagülanı, lösemiler, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), faktör V Leiden mutasyonu sayılabilir. İskemik inmelerin, gençlerde %4, erişkinlerde ise yaklaşık olarak %1 oranındaki kısmının nedeni hematolojik hastalıklardır (52). Asemptomatik orak hücreli anemili hastalarda magnetik rezonans anjiyografide ve Doppler ultrasonografide büyük arterlerde duvar irreglaritesi sık olarak görülmekte olup, inme için predispozisyon oluşturmaktadır (53).

Antifosfolipid antikorları diğer risk faktörleri olmayan hastalarda rekürren tromboz ve serebral infarkt için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (54, 55, 56, 57, 58). Fakat yine de antifosfolipid antikorları daha çok venöz tromboza neden oldukları bilinmektedir. (59).

Protein C ve S eksikliği sebebiyle iskemik inme geçiren hastalar daha çoğunlukla genç yaş grubundaki insanlardır. Protein C ve S eksikliklerinde venöz trombuslar, pulmoner tromboembolizm, nadiren arteriyel embolizm oluşur (60,61,62,63,64,65,66). Antitrombin 3 eksikliğide diğer iskemik inme nedenlerinden birisidir. Bir çalışmada antitrombin 3'n konjenital eksikliği olan 400'den fazla hasta bildirilmiştir ve bunların %20'sinde inme bulunmuştur (67). Bunların dışında disfibrinojemi veya plazminojen defekti nadiren arteriel tıkanmaya neden olur (68).

Nonaterosklerotik vaskülopatiler

İskemik inmeye neden olan arteriyal nedenlerin temelinde büyük bir çoğunlukla ateroskleroz bulunmaktadır. Ancak kk bir grup hastada ise arteriyal ateroskleroz dışında başka nedenlerle oluşan iskemik inme görülebilmektedir. Bu

grup hastalar daha sıklıkla çocuk ve genç erişkin yaş grubundadırlar. Boyun travmalarından sonra görülen servikokranial arter diseksiyonları, karotis arterlerde belirgin stenoza yol açan fibromusküler displazi, sistemik vaskülitlerin sebep olduğu arteritler, kollateral damar ağları ve büyük arteriyal yapıların stenozuyla karakterize Moya Moya hastalığı, radyasyon vaskülopatisi nonaterosklerotik vaskülopati ana başlığı altında toplanabilmektedir.

Protein C, Protein S, Antitrombin 3 ve D-Dimer

Protein C vitamin K bağımlı hepatik bir protein olup endotel hücre yüzey proteini trombomoduline bağlanarak trombin yardımıyla aktif bir proteaz haline dönüşür. Aktif protein C protein S ile birlikte faktör Va ve VIII i proteolize ederek fibrin oluşumunu durdurur. Aktif protein C fibrinolizisi stimüle eder ve trombus erimesini hızlandırır. Vitamin K eksikliğinde ilk azalan protein Protein C dir. Trombozlu bazı hastalarda ise disfonksiyonel moleküller tanımlanmıştır. Protein C ve S düzeyleri ile tromboz gelişme riski arasındaki korelasyon antitrombin 3 eksikliğindeki kadar net değildir. Kan akışkanlığı kan akımı, koagülasyon faktörlerinin yüzeylere yapışması ve oluşan pıhtı tarafından yakalanması ve plazmadaki çok sayıda inhibitör tarafından idame ettirilir. Antitrombin 3 (AT3), protein S ve C kanın akışkanlığının idame ettirilmesinde en önemli antikoagülandır. AT 3 serin proteaz inhibitörüdür. Trombin ile inaktive olmaktadır. Kandaki anti-trombin aktivitesinin %70'ini AT3 oluşturmaktadır. Bu inhibitörler ayrı ayrı etkilere sahiptirler. AT3 FaktörVII dışındaki tüm serin proteazı koagülasyon faktörleri ile kompleksler oluşturur. Kompleks oluşum hızları heparin ve endotel hücrelerinin yüzeyinde yer alan heparin benzeri moleküller tarafından hızlandırılır. Heparinin AT3 aktivitesini hızlandırabilme yeteneği antikoagülan etkisi için esastır. Protein C trombomodülin olarak adlandırılan bir endotel hücre proteinine bağlandıktan sonra trombin tarafından aktif proteaz haline çevrilir. Aktif protein C sınırlı proteolizle iki plazma kofaktörü V ve VIII'i inaktive ederek iki kritik koagülasyon reaksiyonunu yavaşlatır. Protein C endotel hücrelerinden tPA salınımını da stimüle eder. Protein C nin inhibitör fonksiyonu protein S tarafından artırılır. AT3 , protein C veya S' nin azalmış düzeyleri veya bu moleküllerin disfonksiyonel formları hiperkoagülabl veya pretrombotik durumlara

sonuçlanır. Ek olarak hiperkoagülabl duruma sebep olan özellikle yaygın kalıtsal bir defekt faktör V'in protein C inhibisyonuna dirençli bir formun varlığıdır. Açıklanamayan venöz tromboembolili hastaların %20-50' si bu defekte sahiptir. AT3 aktive koagülasyon proteinleri kompleks yaparak biyolojik aktivitelerini bloke eder. Bu reaksiyonun hızı damar duvarındaki ya da endotel hücrelerindeki heparin benzeri moleküllerle artar. Plazma antitrombin 3 içeriği 5-15 mg/L arasında (50-150 %) olup normalin hafif altındaki değerler bile tromboz riskini arttırabilir. Optimal tarama için antitrombin 3 konsantrasyonu immunolojik, plazma antitrombin ile heparin kofaktör aktivitesi fonksiyonel testlerle ölçülür.

D-Dimer fibrinin ana parçalanma ürünü olup, birbirine y zincir uçlarından çapraz bağlarla kovalent bağlanmış 2 bitişik fibrin monomerinin D fragmanlarından oluşur. Hızlanmış fibrinolizde plazmin-alfa2 plazmin inhibitörü kompleksi ve D- dimer seviyeleri artar.

Koagülasyon fizyolojisi

Koagülasyon kandaki birçok protein veya koagülasyon faktörünün kimyasal reaksiyonu sonucu fibrin formasyonu ile sonuçlanan bir mekanizmadır.

Bu reaksiyona katılan proteinler fonksiyonel olarak dört grupta değerlendirilebilir:

- 1.Proenzimler :** Bunlar inaktif prekürsörlerdir (FaktörXIII, XII, XI, X, IX, VII, II ve prekallikrein).
- 2.Kofaktörler:** Bunlar proenzim aktivasyonunu arttıran bileşenlerdir. (FVIII, V ve yüksek moleküllü kininojen).
- 3.Fibrinojen:** Trombüs oluşumu için gerekli son ürünüdür.

4.İnhibitörler: Bunlar trombüs üretimini sınırlayan veya trombüsü ortadan kaldıran maddelerdir (Plazmin, Protein C ve S, doku faktör yolu inhibitörü (TFPI, AT3).

Proenzimler FXII,XI,X,IX,II , prekallikrein ve FVII serin proteaz yapıdadırlar. FXIII transpeptidazdır. Yine koagülasyon kaskadında birçok reaksiyon (Ca++) gerektirmektedir. Bu reaksiyonların çoğu fosfolipid yüzeylerde trombosit membranı veya trombosit faktör 3 varlığında çok daha hızlı meydana gelmektedir. Tüm koagülasyon faktörleri karaciğerde hepatositlerde sentezlenmektedir. Yalnız FVIII yine karaciğerde endotel hücrelerinden sentezlenmektedir. FII,VII,IX ve X sentezleri için de K vitamini gerekmektedir.

Koagülasyon reaksiyonları: Koagülasyon mekanizması fibrin yapıda pıhtı formasyonu ile sonuçlanan bir dizi kompleks basamağı içermektedir. Bu aşamalar:

1.İntrinsik yol: Yavaş ve en önemli basamaktır.

2.Ekstrinsik yol: Hızlı ve erken aktive olan basamaktır.

3.Ortak Yol : Fibrin yapımı için gerekli son basamaktır. Burada koagülasyon reaksiyonlarının değerlendirilmesine bu kaskadın son aşaması olan ve fibrin yapımı ile sonuçlanan ortak yolun analizi ile başlanacaktır. Ortak yol'da fibrin oluşumu 3 adımda gerçekleşir.

1-Fibrin monomerlerinin oluşması: Fibrinojen disülfat bağları ile birbirine bağlı üç polipeptid zincirden (alfa-beta-gama) oluşur. Trombin , alfa ve beta terminal uçlarındaki arginin glisin bağlarını hidrolize uğratarak fibrinojeni fibrin monomerlerine ayırır ve dolaşıma fibrinopeptid A ve B salınımına sebep olur.

2-Fibrin monomerlerinin polimerizasyonu: Elektronegatif olarak güçlü fibrinopeptidlerin ayrılması ile geriye kalan fibrin monomerleri kolayca hidrojen bağları ile birbirlerine bağlanarak polimerize olurlar.

3- Fibrin pıhtının stabilizasyonu: Oluşan fibrin polimerleri kovalent disülfid bağları ile stabil kılınır. Bu aşama için FXIII (fibrin stabilize edici faktör), trombin ve Ca++

gerekmektedir. Burada FXIII'nin trombinin açığa çıkması ile aktive olduğunu belirtmekte yarar vardır.

Fibrin pıhtının oluşmasını sağlayan trombin, FII (Protrombin) 'nin inaktif prekürsörlerinden kaynak almaktadır. Protrombinden trombin oluşması için birçok proteolitik basamak gerekmektedir. Son basamak FX'un aktif hale (FXa) dönüşmesidir. Ayrıca Ca^{++} , FV ve fosfolipid yüzey de gerekmektedir. FXa ise diğer serin proteazlardan sentezlenen aktif prekürsörlerle ortaya çıkmaktadır.

FXa'yı aktif hale getiren iki anayol vardır:

1. Ekstrinsik Yol

2. İntrinsik Yol

Ekstrinsik Yol: Doku faktörü (TF) tarafından hızla aktive olan bir yoldur. Doku faktörü, bir lipoproteindir. Primer olarak endotel hasarlanması ile salgılanmaktadır. Ayrıca trombositler ve monosit/makrofajlar tarafından da sentezlenmektedir. Ca^{++} iyonunun varlığında TF hızla FVII'yi (FVIIa) aktive etmektedir. TF/FVIIa kompleksi de hızla FX'nu aktive (FXa) etmektedir. Doku faktörü (TF) tarafından hızla aktive olan bir yoldur. Doku faktörü, bir lipoproteindir. Primer olarak endotel hasarlanması ile salgılanmaktadır. Ayrıca trombositler ve monosit/makrofajlar tarafından da sentezlenmektedir. Ca^{++} iyonunun varlığında TF hızla FVII'yi (FVIIa) aktive etmektedir. TF/FVIIa kompleksinde hızla FX'nu aktive (FXa) etmektedir.

İntrinsik Yol: İntrinsik yolun başlangıcı son derece komplekstir. FXII'nin aktivasyonu kanın yabancı bir yüzeye teması ile başlar. Bu yüzey invitro olarak bir cam, silikon veya plastik olabilir. In vivo olarak da kollajendir.

Aktive olan FXII, FXI'i aktif hale (FXIa) geçirir. Bu basamak Ca^{++} iyonunun varlığından bağımsızdır. FXIa, Ca^{++} , TF, FVII ve fosfolipid yüzeyin varlığında FIX'u aktif hale (FIXa) getirir. FIXa, bir ko-faktör olan FVIII varlığında FX'u aktif hale (FXa) getirir. Burada FVIII'in etkisinin trombin varlığında zenginleştiğini belirtmekte yarar vardır.

Intrinsik yolun başlangıcı olan FXII özellik taşımaktadır. FXII herhangi bir proteolitik basamak gerekmeden kanın herhangi bir yabancı yüzeyle teması ile aktive olmaktadır. Aktive olan FXII aynı zamanda birçok reaksiyonun zayıf aktivatörüdür. Yani FXII, FXI'yi aktive ederken aynı zamanda prekallikrein ve plazminojeni de aktive etmektedir. Bilindiği gibi prekallikreinin indüklenmesi ile kallikreinden kininojen ve son ürün olarak bradikinin, plazminojenin indüklenmesi ile de plazmin oluşmaktadır. Bu reaksiyonlar daima feed-back mekanizması ile birbirlerini etkilerler. Yani kallikrein, kininojen ve plazmin de aynı zamanda FXII'yi aktive edebilme yeteneğindedirler.

İnhibitör mekanizmalar

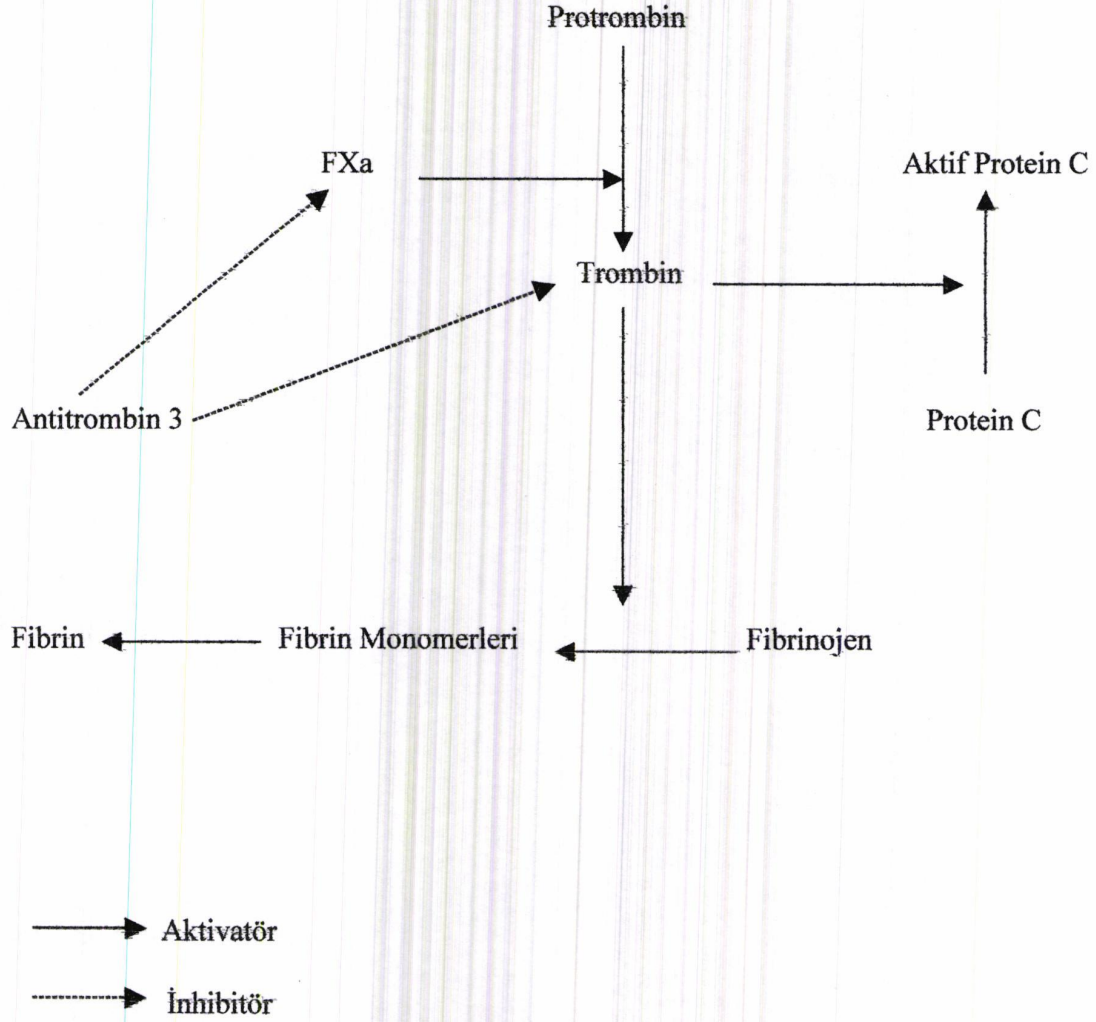
Organizmada fibrin oluşumunu sınırlayan veya oluşan fibrini imha eden mekanizmalarda da mevcuttur. Bunlar:

1.Self inhibisyon: Prokoagülan maddeler daima aktive ettikleri sistemi denetlerler.

2.Spesifik inhibitörler:

-AT3 :Aktif serinproteazların en önemli inaktivatörüdür . Primer etkisi FXa üzerinedir. Fakat trombin, FIXa, FXIa, FXIIa ve kallikrein üzerine de inaktivasyon etkisi vardır.

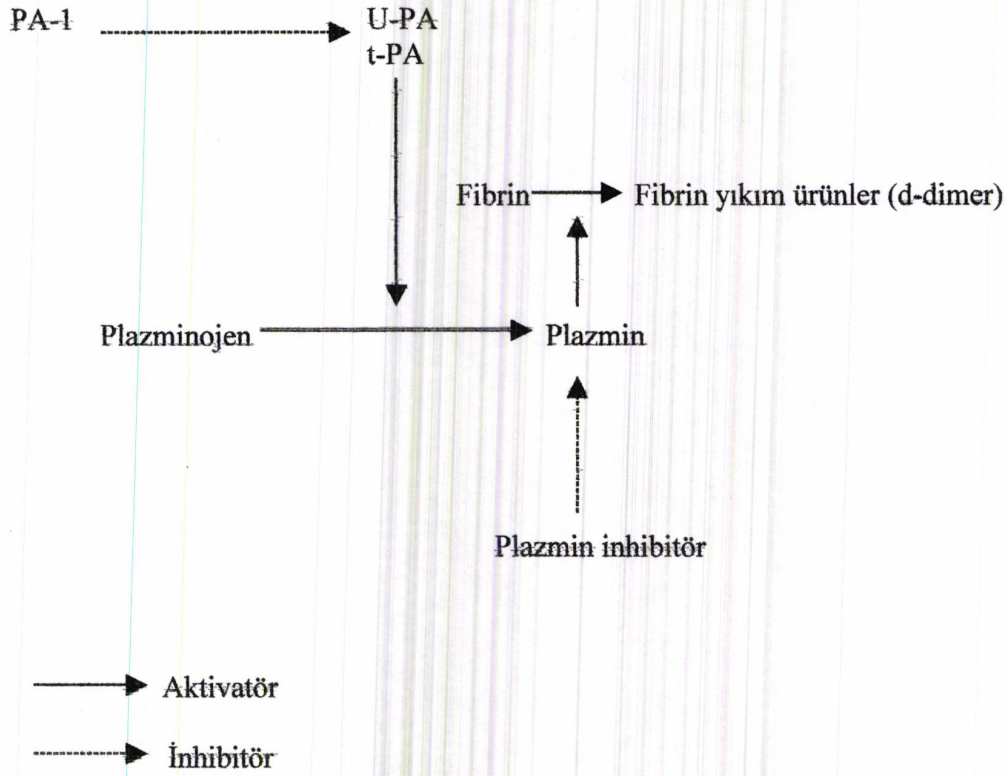
-Heparin Co-Faktör II: Trombin (FIIa) aktivasyonunu inhibe eder. Yukarıdaki iki inhibitör proteinin aktivasyonu da heparin ile zenginleşir.



Şekil 1. Koagülasyon kaskadı

-Protein C: FV ve FVII nin önemli inhibitörüdür. K vitamini bağımlı bir proteindir. Aktivasyonu için trombinin endotel membran proteini (trombomodulin) ile teması gerekmektedir.

-Protein S: Protein C aktivasyonu için gereklidir. Trombosit membranındaki inhibisyon mekanizmasını aktive eder.



Şekil 2. Fibrinolizis kaskadı

Plazma plazminojen aktivatörü; son derece labildir ve inaktivatörler tarafından hızla plazmada veya karaciğerde inaktive olmaktadır. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda fibrinolitik aktivitenin artmasında önemli bir faktördür.

Bir diğer önemli inaktivatör ürokinazdır. Ürokinaz böbrekte sentezlenmekte ve idrarla atılmaktadır. İdrarda daima az miktarda plazminojen bulunmaktadır. Bunun kaynağı muhtemelen böbrekte sentezlenen ürokinaz ve filtre edilen diğer aktiavtörlerdir. Renal traktüsteki antikoagülan aktivitede bu aktivatörlerin rolü önemli olarak kabul edilmektedir.

Plazminojen, bu aktivatörlerin etkilediği maddedir. Proteaz yapıdaki aktivatörlerin etkisi ile plazminojen plazmine çevrilmektedir. Plazmin bir

serinproteazdır ve fibrini de içeren birçok substrata reaksiyon vermektedir. Bir anlamda trombüs oluşurken plazminojende fibrin trombüse müdahale etmeye başlamaktadır. Plazminin fibrinolizis etkisi erken ve geç devrede olmak üzere iki aşamada gerçekleştirilmektedir. Erken devrede fibrinojene etki etmek konusunda trombinle kompetisyona girmekte ve antitrombin etki ile fibrin polimerizasyonunu ve trombosit agregasyonunu engellemektedir. Geç devrede ise fibrinojeni hidrolize uğratarak polimerizasyonu önlemektedir.

Fibrinolitik mekanizma da inhibitör sistemler tarafından da regüle edilmektedir. Bunlar plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAIs) ve antiplazmindir. Majör PAI'ler PAI-1 ve PAI-2 dir. Bunlar uPA ve tPA'ün herikisini de inhibe etmektedirler. Dolaşımdaki majör antiplazmin ise alfa2-antiplazmindir. Fakat alfa2-makroglobulinde fizyolojik bir antiplazmin olarak fonksiyon görmektedir.

Fibrinin çözülme mekanizması özetle doku-plazminojenin endotel tarafından salınımı ve plazminojeni aktive etmesi ile başlamakta ve fibrin solubl dalları hidrolize olmaktadır. Bu sırada kullanılmayan plazminlerde hemen antiplazminler tarafından inaktive edilir.

Bazı özel durumlarda patolojik fibrinolizis de söz konusudur. Yani doku travması, yanık, tümör, cerrahi gibi durumlarda doku-plazminojen aktivatörü aşırı miktarda dolaşıma katılmakta ve koagülasyon mekanizması engellenmektedir.

Koagülasyon ile fibrinolizis arasında yakın bir ilişki vardır: Yani fibrinolitik sistemler koagülasyonla birlikte stimüle olmaktadır. Örneğin FXII (Hageman faktör)ün stimülasyonu aynı zamanda plazminojenin plazmine çevrilmesini aktive etmektedir. Trombin plazmin için zayıf bir aktivatördür.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniğine Mayıs 2002-Kasım 2003 tarihleri arasında iskemik serebro-vasküler hastalık tanısı ile yatırılan 106 olgu ile yapıldı. Bu çalışma için bütün hastaların anamnez, nörolojik muayene bulguları, hematolojik ve biyokimyasal rutin tetkikler (hemogram, sedimentasyon, fibrinojen, glikoz, üre, kreatinin, total lipid, total kolesterol, trigliserit, SGOT, SGPT, GGT, LDH, ALP), EKG, kranyal bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), bilateral renkli karotis-vertebral arter Doppler ultrasonografi (RDUSG) ve transtorasik ekokardiografi tetkikleri uygulandı. Olgular klinik bulgular, BBT, ekokardiografi ve RDUSG verilerine göre aterotrombotik, kardiyoembolik ve laküner iskemik inme olarak üç klinik gruba ayrıldı. Kranyal BBT ve RDUSG tetkikleri hastanemiz radyoloji kliniğince yapıldı. RDUSG tetkiki Toshiba SSA 270 A Sonolayer RDUS 5 MHz yüzeyel problu cihaz ile yapıldı. Transtorasik Ekokardiografi (TTE) tetkikleri Sosyal Sigortalar Kurumunun (SSK) anlaşmalı merkezlerinde yapıldı. Tetkiklerde VINGMED CFM 800 SV 2.5 MHz Duplex CW Phased Array Sector Prob, 3.5 MHz Phased Array Sector Prob; ATL Ultramark-7 ekokardiografi cihazı ile 2.5 megahertz sektör prob kullanıldı. Olguların yatışlarının 1.gününde serum Protein C ve S, AT3 ve d-dimer ölçümleri için 4.5

ml'lik EDTA'lı tüplere 3-4 ml kan alındı ve tetkik için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarına gönderildi. Yapılan tetkik sonuçları kliniğimizde toplandı ve değerlendirildi. İstatistik inceleme olarak basit yüzde hesabı ile Z hipotez testi kullanıldı. Olgular aterotrombotik, kardiyoembolik ve laküner iskemik inme tanılarını alarak 3 ayrı gruba ayrıldı. Her grubun verilerinin aritmetik ortalamaları, standart sapmaları belirlendi. Z testi için istatistiksel hesaplamalar yapılarak sonuçlar oluşturuldu.

BULGULAR

Olguların 48'i (%45) erkek, 58'i (%55) kadın idi. Erkeklerin yaş ortalaması 65.5 , kadınların yaş ortalaması ise 63.8 idi. Olguların 18'inde (%17) daha önce geçirilmiş SVH , 44'ünde (%42) hipertansiyon, 16'sında (%15) DM, 14'ünde (%13) koroner kalp hastalığı ve geçirilmiş miyokard infarktüsü, 2'sinde(%0,2) kronik böbrek hastalığı, 2 (%0,2) olguda ise kalp yetmezliği öyküsü vardı. Olguların 6' sında (%0,6) herhangi bir risk faktörü bulunamadı. Toplam olguların 80'inde (%76) büyük damar , 26'sında (%25) küçük damar tutulumu bulunurken, erkek olgulardaki büyük damar tutulumlu olgu sayısı 38 (%75), kadınlardaki büyük damar tutulumlu olgu sayısı ise 42 (%72) idi. Erkek olguların 10 (%25) 'unda küçük damar tutulumu bulunurken kadın olgularda bu sayı 16 (%28) idi. Yapılan radyolojik tetkikler ve klinik değerlendirmeler sonucu olguların 42'si (%40) kardiyembolik, 30'u (%28) aterotrombotik iskemik inme olarak kabul edildi. Bu değerlendirmelerde 26 (%23) olguda laküner iskemik inme olarak tespit edildi, 8 (%8) olguda herhangi bir etyolojik neden tespit edilemedi. Çalışmaya kardiyembolik, aterotrombotik ve laküner inme tanısı konulan toplam 98 olgu dahil edildi, etyolojisi tespit edilemeyen 8 olgu çalışma dışı bırakıldı.

	ERKEK		KADIN		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
BÜYÜK DAMAR TUTULUMU	38	79	42	72	80	76
KÜÇÜK DAMAR TUTULUMU (LAKÜN)	10	21	16	28	26	25

Tablo 3

İNME TİPİ	ERKEK		KADIN		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
KARDİYOEMBOLİK (K)	24	50	18	31	42	40
ATEROTROMBOTİK (A)	12	25	18	31	30	28
LAKÜNER	10	21	16	28	26	25
Etyoloji tespit edilemeyen	2	4	6	10	8	8

Tablo 4

	Protein C		Protein S		AT 3		d-dimer	
	X ort	Std. sapma	X ort	Std. sapma	X ort	Std. sapma	X ort	Std. sapma
K	90	25.3	64.9	25.5	105.1	17	309.4	252.6
A	91.7	30.7	72	27.8	116	58.5	269	247
L	85.8	38.7	76.19	25.8	109.2	17.3	217.54	195.4

Tablo 5

K: Kardiyoembolik inme A: Aterotrombotik inme L: Laküner inme X ort: Aritmetik ort.

Hipotez (H1)	Z	ZX	ZX>Z (H1 kabul)
Kardiyoembolik inmelerde protein C seviyesi düşüktür	1.64	4.61	4.61>1.64
Kardiyoembolik inmelerde protein S düzeyi düşüktür	1.64	1.12	1.12<1.64
Kardiyoembolik inmelerde d-dimer düzeyi yüksektir	1.64	1.88	1.88>1.64
Aterotrombotik inmelerde d-dimer düzeyi yüksektir	1.64	0.88	0.88<1.64
Aterotrombotik inmelerde AT3 düzeyi normal değerdedir	1.64	3.70	3.70>1.64
Aterotrombotik inmelerde AT3 düzeyi normal üst değer altındadır	1.64	0.88	0.88<1.64
Laküner inmelerde AT3 düzeyi düşüktür	1.64	4.61	4.61>1.64
Laküner inmelerde protein C düzeyi düşüktür	1.64	4.61	4.61>1.64

Tablo 6

TARTIŞMA

Bugün dünyadaki ölüm nedenleri arasındaki sıralamada 3.sırada yer alan inme hastalık sonrası malüliyetler açısından ise ilk sırayı almaktadır. Her yıl dünyada milyonlarca insan inme geçirmekte ve birçoğu da hastalık neticesinde malül olabilmektedir. Tıbbi teknolojik gelişimlerde son yıllarda geliştirilen çeşitli yöntemler sayesinde serebro-vasküler olaylarda birçok hematolojik parametrelerde farklılıklar görülebileceği ve bunun da hem tanı hem de prognozda önemli sonuçlar ortaya koyabileceği tespit edilmiştir. Yapılan bir çok epidemiyolojik çalışmalarda dünyanın değişik yerlerinde değişik inme oranları ile karşılaşmıştır. Akut iskemik inmede ilk aşamada yapılması gereken inmenin iskemik mi yoksa hemorajik mi olduğuna karar vermektir. Akut iskemik inmede semptomlar ve klinik bulgular saptandıktan sonra inmeye neden olan sebebin ortaya konulması gerekmektedir. İskemik inme etyolojisinin saptanması hastaya erken müdahale yöntemleri açısından çok önemlidir. Arteriyel sistemin taranmasında renkli Doppler USG, servikal MR anjiyografi ve konvansiyonel anjiyografi tetkikleri kullanılarak aterosklerozun derecesi

görülebilmektedir. Kardiyembolik bir neden araştırmak için de transtorasik veya transözefagiyal ekokardiyografi tetkikleri kullanılmakta ve kalpte inme için önemli olan risk faktörleri belirlenebilmektedir. Yapılan bu işlemler sonucunda klinik

değerlendirmeler ve radyolojik çalışmalar ile etyolojik nedenler tam olmasa da ortaya konabilmektedir.

Hipertansiyon tüm inmelerdeki en önemli risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada da hipertansiyon 44 (%42) olguda saptanmıştır. Hipertansiyonu 16 (%15) olgu ile DM takip etmiştir.

Pıhtılaşmanın tüm evreleri iskemik inme esnasında ve sonrasında çeşitli fonksiyonel farklılıklar meydana getirmektedir. İskemik inme için iyi bilinen bir risk faktörü olan trombosit aktivasyonunda inme esnasında ve sonrasında değişimler olmaktadır.

Büyük arter tıkanıklığı sonucu gelişen inmelerde protein C ve serbest protein S düzeyi düşmektedir. Protein C'deki düşme kullanım artımına bağlıdır. Serbest protein S düşüşü ise bir akut faz reaktanı olan ve inme olunca artan "C4b-Binding Proteine" protein S'nin bağlanmasıdır (69). Genel olarak trombosit kümeleşmesi inme sonrasında artmaktadır . Burada en önemli faktörün trombin oluşumunun artması olduğu sanılmaktadır .

Trombin artışı trombosit aktivasyonu yanında, protrombinin parçalanmasıyla fibrin yıkım ürünleri fibrinopeptid A oluşmasına ve trombin-antitrombin kompleksinin (TAT) meydana gelmesine de neden olmaktadır. Dolayısıyla AT3 ve protein C'de kullanıma bağlı azalma olmaktadır (70, 71).

Greengard ve arkadaşlarının 63 kardiyembolik inmeli olguda yaptığı bir çalışmada akut devrede, trombin üretiminin arttığı, protein C aktivitesi düzeyinin ise kullanılmaya bağlı olarak azaldığı ve d-dimer düzeylerinin akut olarak yükseldiği görülmüştür (72). Yine Yamazaki ve arkadaşlarının 136 olgu ile yaptıkları çalışmada da aynı sonuçlar elde edilmiştir (73). Bu bilgiler bir hipotez olarak kabul edildi (Tablo 6). Bu çalışmamızda uygulanan Z hipotez test sonuçlarına göre 42 kardiyembolik inmeli olguda serum protein C düzeyleri düşük olarak bulunurken , AT3 düzeylerinin azaldığı ve D-dimer düzeylerinin yüksek olarak bulunduğu görüldü. Bu olgulardaki protein S düzeyleri ise normal sınırlar içerisinde bulundu.

Takano ve arkadaşlarının 10 , Toghi ve arkadaşlarının 40 aterotrombotik inmeli olguda yaptığı çalışmada ise AT3 düzeyinde bir değişiklik olmaksızın, d-dimer düzeylerinde yükselmeler görülmüştür (74). Bizim çalışmamızda ise yine uygulanan Z hipotez testi verilerine göre 30 aterotrombotik inmeli olgudaki d-dimer düzeylerinin yüksek olmadığı ve AT3 düzeylerinin de normal sınırlar içerisinde olduğu istatistiksel olarak tespit edildi.

Laküner infarktlarda genellikle hematolojik parametrelerin hiç birinde değişiklik beklenmemektedir (75). Altes ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise hemiplejik hastalarda protein C düzeyi yüksek ise bunun lakün olma olasılığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (76). Kilpatrick ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise laküner infarktlarda da AT3 ve protein C düşüklüğü gelişebileceği gösterilmiştir (77). Bu çalışma sonuçları ile laküner inmelerde serum AT3 ve protein C değerlerinin düşük olacağı hipotezi oluşturuldu. Bizim çalışmamızdaki 26 laküner infarktli olguda AT3 ve protein C düzeyleri Z hipotez testine göre normal alt sınırın altında tespit edildi.

Sonuç olarak bu çalışma ile iskemik inmenin tüm tiplerinde koagülasyon ve fibrinolitik kaskadlarda belirgin bir aktivasyon olduğunu ve bazı biyokimyasal değişikliklerin olduğunu tespit etmiş olduk. Bu çalışma sonuçları ile literatürde bildirilen sonuçların kısmen uyumlu olduğunu gördük.

İskemik inmenin etyolojisi ile hematolojik değişiklikleri direkt olarak ilişkilendiremeyebiliriz. Ancak yine de bu çalışma ile ; iskemik inme sonrası bazı hematolojik parametrelerdeki değişiklikler ve diğer tanısal teknikler birleştirilerek iskemik inmenin etyolojik yönden daha iyi değerlendirilmesinin önemli olacağını vurgulamak istedik.

ÖZET

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniğine Mayıs 2002- Kasım 2003 tarihleri arasında iskemik serebro-vasküler hastalık tanısı ile yatırılan 106 olguya kranyal BT veya MRG, karotis-vertebral RDUSG ve transtorasik ekokardiyografi tetkikleri yapıldı. Olguların risk faktörleri arasında hipertansiyon, DM, sigara ve alkol saptandı. Büyük damar tutulumlu olgu sayısı küçük damar tutulumlu olgu sayısının 4 katı kadar (%74) tespit edildi.

Olguların yatışlarının ilk gününde serum protein C ve S, AT3 ve d-dimer ölçümleri için kanları alındı. Olgular yapılan radyolojik görüntülemeler ve klinik değerlendirmeler sonucunda aterotrombotik , kardiyoembolik ve laküner inme olarak üç gruba ayrıldı. Etiyolojisi tek bir neden ile ilişkilendirilemeyen ve etyolojik herhangi bir neden saptanamayan olgular çalışma dışında bırakıldı. Serum tetkik sonuçları toplanıp istatiksel olarak basit yüzde hesabı ile Z hipotez testi kullanıldı.

Kardiyoembolik inmeli 42 olguda serum protein C düzeyleri düşük olarak bulunurken , AT3 düzeylerinin azaldığı ve d-dimer düzeylerinin yüksek olduğu görüldü. Bu olgulardaki protein S düzeyleri ise normal sınırlar içerisinde idi.

Aterotrombotik inmeli 30 olgudaki d-dimer düzeylerinin yüksek olmadığı ve AT3 düzeylerinin de normal sınırlar içerisinde olduğu istatiksel olarak tespit edildi. Laküner infarktlı 26 olgulda AT3 ve protein C düzeyleri normal alt sınırın altında tespit edildi. Bu çalışmanın sonuçları ile literatürlerdeki sonuçların birbirine yakın olduğu görüldü

Sonuç olarak göstermiştir ki iskemik inmeli olgularda inme sonrası bazı hematolojik parametrelerdeki değişiklikler inme etiyolojisi ile ilişkilendirilebilir; tanı ve tedavide yol gösterebilir.

KAYNAKLAR

1. Lewandowski C, Barsan W: Treatment of acute ischemic stroke. *Ann Emerg Med* 37:202-216, 2001
2. Coccheri S. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl): P1268
3. Bonita R. Epidemiology of Stroke. *Lancet*. 1992 Feb 8; 339 (8789):342-4
4. Wolf PA, D'agastino RB, Epidemiology of Stroke In. Barnett HJM, Mahr JP, Stein BM, Yatsu FM eds. *Stroke : Pathophysiology, diagnosis and management* 3rd ed. Philadelphia : Churchill Livingstone, 1998: 3-29
5. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1992 Feb 8;339(8789):342-4
6. Hankey GJ. Stroke: How large a public health problem, and how can the neurologist help? *Arch Neurol*. 1999 Jun; 56 (6): 748-54
7. Kumral K, Kumral E: *Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları*. Yücesahil, İzmir, 1993, pp.12
8. John Gilroy. *Cerebrovascular Disease in Basic Neurology*. Third edition, Mac Graw-Hill. New York, 200:225-78

9. Erens B, Primatesta P, eds. Department of Health. Health survey of England. Cardiovascular Disease 1998. London: The Stationery Office, 1999
10. Zuber M, Mas JL. Epidemiologie des accidents vasculaires cerebraux; in Bogusslavsky J, Boussre MG, Mas JL (eds): Accidents Vasculaires Cerebraux. Paris, Doin, 1993, pp 13-26.
11. Ralph L.Sacco. Pathogenesis, classification and epidemiology of cerebrovascular disease in Lewis P Rowland, Meritt's textbook of Neurology. Ninth edition, Williams and Wilkins. Baltimore, 1995: 227-42.
12. Kumral E, Özkaya B, Vardarlı E, Sağduyu A, Şirin H, Pehlivan M. Ege inme veri tabanı. Ege bölgesinde hastane tabanlı çalışma. 2000 inme hastasının analizi. Türk Nöroloji Dergisi. 1997; 1:3-12
13. Bogousslavsky J, Van Mele G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. Stroke 1988; 19: 1083-1092
14. Org TZ, Reymond AA. Risk factors for stroke and predictors of one-month mortality. Singapore Med J 2002; 43: 517-521
15. Wolf PA, Belanger AJ, D'Agostino RB: Management of risk factors. Neurol Clin 10: 177,1992.
16. Chamorro A, Saiz A, Vila N, Ascaso C, Blanc R, Alday M, Pujol J. Contribution of arterial blood pressure to the clinical expression of lacunar infarction. Stroke 1996: 388-392
17. Davis BR, Vogt T, Frost PH, Burlando A, Cohen J, Wilson A, Brass LM, Frishman W, Price T, Stamler J. Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension Systolic Hypertension in the Elderly Program cooperative Research Group. Stroke 1998: 1333-1340

18. Hall WD. Risk reduction associated with lowering systolic blood pressure: review of clinical trial data. *Am Heart J* 1999 ;138. 225-230
19. He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure as a risk factor for cardiovascular and renal disease. *J Hipertens suppl* 1999; 17:S7-13
20. Klungel OH, Stricker BH, Paes AH, Seidell JC, Bakker A, Vok Z, Breteler MM, Anthonius de Boer. Excess stroke among hypertensive men and women attributable to undertreatment of hypertension. *Stroke* 1999: 1312-1318
21. Nielsen WB, Lindenstrom E, Vestbo J, Jensen GB. Is diastolic hypertension an independent risk factor for stroke in the presence of normal systolic blood pressure in the middle-aged and elderly? *Am J Hypertens* 1997 : 634-639
22. Biller J, Love BB. Diabetes and stroke. *Med Clin North Am.* 1993 ; 77(1): 95-110
23. WHO stroke-1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy. Report of the WHO task force on stroke and other cerebrovascular disorders. *Stroke* 20: 1407, 1989.
24. Petty GW, Brown RD Jr, whisnant JP, et al: Survival and recurrence after first cerebral infarction. A population-based study in Rochester, Minnesota, 1975-1989. *Neurology* 50: 208, 1998.
25. Jose Biler, Betsy B.Love. Ischemic Cerebrovascular Disease in Walter G Bradley, Robert B Daroff, Gerald M Fenichel, C David Marsden, *Neurology Clinical Practice*. Third edition, Butterworth-Heinemann. Boston, 2000: 1125-1166.
26. Yasaka M, Yamaguchi T, Svichiri M: Distribution of atherothrombotic occlusion. *Stroke* 24: 206, 1993

27. Rohr J, Kittner S, Feeser B, et al: Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: the Baltimore- Washington Cooperative Young Stroke Study. Arch Neurol 53: 603,1996
28. Tanne D, Yaari S, Goldbourt U: High-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic stroke mortality: a 21 years follow-up of 8586 men from the Israeli Ischemic Heart Disease Study. Stroke 1997; 28:89-93
29. Lee TK, Huang ZS, Ng SK, et al. Impact of alcohol consumption and cigarette smoking on stroke among the elderly in Taiwan. Stroke 26: 790,1995.
30. Hilbom M , Haapaniemi H, Juvela S, et al. Recent alcohol consumption, cigarette smoking and cerebral infarction in young adults. Stroke 26: 40,1995.
31. Moroney JT, Bagiella E, Tatemichi TK, et al. Dementia after stroke increases the risk of longterm stroke recurrence. Neurology 48: 1317, 1997.
32. Kumral K, Kumral E: Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları. Yücesahil, İzmir, 1993, pp.12
33. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. N Engl J Med 1992; 326:221-225
34. Siebler M, Kleinschmidt A, Sitzer M, Steinmetz H, Freund HJ: Cerebral microemboli in symptomatic and asymptomatic high-grade carotid artery stenosis. Neurology 1994; 44: 615-8
35. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years age. A study using transeusophageal echocardiography. Stroke 24: 1865, 1993
36. Toole JF: Cardiac causes for stroke in Cerebrovascular Disease 4 th edition Raven Pres, New york- 1990: 224-239

37. Broderic JP: Heart disease and stroke (Review). *Heart Disease and Stroke* 1993; 2:355-59
38. Hart RG. Diagnosis of cardioembolic stroke. 3 rd World Stroke Congress and 5 th European Stroke Conference Teaching Course of cardiogenic emboli 1996: 2-16
39. Peterson P, Madsen EB, Brun B, Pedersen F, Gydensted C, Boysen G. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1987; 18: 1098-1100
40. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Euro Heart J* 2001; 22:1852-1923
41. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmall RA et al. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am J Cardiol* 1988; 61:714-7
42. Nabavi DG, Arato S, Droste DW, et al. Microembolic load asymptomatic patients with cardiac aneurysm, severe ventricular dysfunction and atrial fibrillation. Clinical and hemorheological correlates. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8:214-21
43. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE JR et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke. The Framingham Study. *Neurology* 1978; 28: 973-7
44. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
45. Chimowitz MI, DeGeorgia MA, Poole RM, Hepner A, Armstrong WM. Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis. *Stroke* 1993; 24:1015-9.

46. Arboix A, Martí-Vialta JL, Pujol J, Sanz M. Lacunar infarct and nuclear magnetic resonance. *Eur Neurol* 1990;30:47-51
47. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community stroke Project. *Stroke* 1987; 18:545-551
48. Bogousslavsky J, Castillo V, Kumral E, Henriques I, Mele GV. Stroke subtypes and hypertension. Primary hemorrhage vs infarction, large vs small-artery disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 265-269
49. Mast H, Hompson JL, Lee SH, et al. Hypertension and diabetes mellitus as determinants of multiple lacunar infarcts. *Stroke* 26: 30, 1995
50. Davis BR, Vogt T, Frost PH et al. Risk factor for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. *Stroke* 1998: 1333-40
51. Hougaku H, Matsumoto M, Handa N, Maeda H, Itoh T, Tsukamoto Y, Kamata T. Asymptomatic carotid lesions and silent cerebral infarction. *Stroke* 25: 566-70, 1994
52. Martinez HR, Rangel-Guerra RA, Marfil LJ. Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors. Report on 10 young adults. *Stroke*-1993; 24:19-25
53. Kugler S, Anderson B, Cross D et al. Abnormal cranial magnetic imaging scans in sickle cell anemia. *Arch Neurol*- 1993; 50:629-635
54. Bray RL, Hart Rg, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischaemia in young people. *Neurology*- 1990; 40: 1190-1196
55. Canoso RT. Antiphospholipid antibodies. Basic mechanism, clinical features, and animal models. *Stroke*- 1993 /suppl-1): 1-124-125
56. Coull BM, Goodnight SH. Antiphospholipid antibodies, thrombotic states and stroke. *Stroke*-1990; 21: 1370-1374

57. Coull BM, Levine SR, Brey RL. The role of antiphospholipid antibodies in stroke. *Neurol Clinics*- 1992; 10: 125-143
58. The Antiphospholipid antibodies in stroke study (APASS) Group. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology*-1993; 43: 2069-2073
59. Mokri B, Clifford RJ Jr, Petty GW. Pseudotumor syndrome associated with cerebral venous sinus occlusion and Antiphospholipid antibodies. *Stroke*-1993; 24: 469-472
60. Camerlingo M, Finazzi G et al. Inherited protein-C deficiency and non-hemoragic arterial stroke in young adults. *Neurology*- 1991; 41: 1371-1373
61. Cros D, Comp PC, Beltran G, Gum G. Superior sagittal sinus thrombosis in a patient with protein S deficiency. *Stroke*- 1990; 21: 633-636
62. Davous P, Horellou M, Conrad J, Samama M. Cerebral infarction and familial protein-S deficiency. *Stroke*- 1990; 21: 1730-1761
63. Kohler J, Kasper J, Witt I, Von Reutern GM. Ischaemic stroke due to protein C deficiency. *Stroke*- 1990; 21: 1077-1080
64. Köller H, Sitzler M, Burk M et al. Deficiency of both protein C and protein S in a family with ischemic strokes in young adults. *Neurology*- 1994; 44: 1238-1240
65. Matsushida K, Kuriyama Y et al. Cerebral infarction associated with protein-C deficiency. *Stroke*- 1992; 23: 611-614

66. Matsushida K, Kuriyama Y et al. Cerebral infarction associated with protein-C deficiency. *Stroke*- 1992; 23: 611-614
67. Barinagarrementeria F, Cantu-Brio C et al. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. A prospective study. *Stroke*- 1994; 25: 287-290
68. Nagayama T, Shinohara Y et al. Congenitally abnormal plasminogen in juvenile ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*- 1993; 24: 2104-2107
69. Anzola GP, Magoni M, Ascari E, Maffi V. Early prognostic factors in ischemic stroke. The role of protein C and protein S. *Stroke*- 1993; 24: 1496-1500
70. Takano K, Yamaguchi T, Kato H, Homae T. Activation of coagulation in acute cardioembolic stroke. *Stroke*- 1991; 22: 12-16
71. Weksler B.B. Hematologic disease and ischemic stroke. *Curr Opin Neurology*-1995; 8: 38-44
72. Greengard JS, Sun X, Xu X et al. Activated protein C resistance caused by Arg⁵⁰⁶Gln mutation in factor Va. *Lancet*- 1994; 343: 1361-1362
73. Takano K, Yamaguchi T, Uchida K. Markers of a hypercoagulable state following acute ischemic stroke. *Stroke*- 1992; 23: 194-198
74. Toghi H, Kawashima M, Tamura K, Suzuki H. Coagulation-fibrinolysis abnormalities in acute and chronic phases of cerebral thrombosis and embolism. *Stroke*-1990; 21: 1663-1667.
75. Weksler B.B. Hematologic disease and ischemic stroke. *Curr Opin Neurology*-1995; 8: 38-44
76. Altes A, Abellan MT, Mateo J et al. Hemostatic disturbances in acute ischemic stroke: A study of 86 patients. *Acta Hematol*- 1994; 94: 10-15

77. Kilpatrick TJ, Metkovic Z, Davis SM et al. Hematologic abnormalities occur in both cortical and lacunar infarction. *Stroke*-1993; 24: 1945-1950