



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**İSKEMİK İNME İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN
HASTALARDA AKUT FAZ REAKTANLARI VE SİTOKİN
DÜZEYLERİ İLE KISA DÖNEM MORTALİTE ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. MUSTAFA ŞAHAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. AHMET SEBE

ADANA-2009



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**İSKEMİK İNME İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN
HASTALARDA AKUT FAZ REAKTANLARI VE SİTOKİN
DÜZEYLERİ İLE KISA DÖNEM MORTALİTE ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. MUSTAFA ŞAHAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. AHMET SEBE

Bilimsel Araştırma Fonu : TF 2007 LTP 13

ADANA-2009

TEŞEKKÜR VE DESTEKLEYEN RESMİ KURULUŞ

Tezimin her aşamasında destek olan, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, tezimin oluşması konusunda her zaman bilgi ve motivasyon kaynağı olan tez danışmanı hocalarım; Sayın Doç. Dr. Salim SATAR ve Sayın Doç. Dr. Ahmet SEBE'ye

Acil Tıp Anabilim Dalının çok değerli başkanı, hocam Sayın Doç. Dr. Yüksel GÖKEL'e ve yine Anabilim dalının çok değerli Öğretim Üyeleri Sayın Doç. Dr. Zeynep KEKEÇ ve Doç. Dr. H. Levent YILMAZ'a ve Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Filiz KOÇ'a teşekkürü borç bilirim.

Tüm desteklerinden dolayı, Acil Tıp ve Nöroloji bölümleri araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve personeline, Merkez laboratuvarı çalışanlarına, Biyoistatistik Anabilim Dalına, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Fonuna çok teşekkür ederim.

Hayatımın diğer alanlarında olduğu gibi tez çalışmam sırasında da ilgi ve desteğini esirgemeyen sevgili eşime çok teşekkür ederim.

Saygılarımla
Dr. Mustafa ŞAHAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE DESTEKLEYEN KURUM	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	VIII
ABSTRACT AND KEYWORDS	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Serebral Kan Akımı ve Serebral Metabolizma	3
2.2 Serebral İskemide Fizyopatoloji	5
2.3 Serebral İskemide Etiyoloji ve Sınıflandırma	7
2.3.1.Serebral İnfarkt	8
2.3.1.1. Geniş Arter Ateroskleroza (Tromboz ve Emboli)	10
2.3.1.2. Kardiyoembolizm	11
2.3.1.3. Küçük Damar Oklüzyonu (laküner infarkt)	11
2.3.2. Diğer Belirlenen Etiyolojiler	12
2.3.3. Sebebi Belirlenemeyen Etiyolojiler	13
2.4. İskemik İnmede Risk Faktörleri	13
2.5. Tıkalıcı Tipte Serebrovasküler Hastalıklar	14
2.6. Serebral İskemide Tanı	15
2.6.1. Klinik Değerlendirme	15
2.6.2. Laboratuvar İncelemesi	19
2.6.3. Serebral İskemide Ayırıcı Tanı	22
2.7. Serebral İskemide Tedavi	23
2.7.1. Akut İskemik İnmede Antiagregan Tedavi	23
2.7.2. Akut İskemik İnmede Antikoagulan Tedavi	24
2.7.3. Akut İskemik İnmede Trombolitik Tedavi	27
2.7.4. Nöroprotektif Tedavi	35
2.8. Serebral İskeminin Komplikasyonları	35
2.9. Akut Faz Reaksiyonu	36
2.9.1. Akut Faz Yanıtı	37
2.9.2. İnflamatuvar Yanıtta Lökositlerin Rolü	38
2.9.3. İnflamatuvar Yanıtta Trombositlerin Rolü	40
2.9.4. Fibrinojen	41
2.9.5. C-Reaktif Protein	41
2.9.6. Sitokinler	43

3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ	69

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo-1. Klinik özelliklerine göre iskemik inme sınıflaması	9
Tablo-2. İskemik inmede TOAST sınıflaması	10
Tablo-3. Kardiyembolik inme nedenleri ve risk düzeyleri	11
Tablo-4. İnmede risk faktörleri	14
Tablo-5. Glaskow Koma Ölçeği	20
Tablo-6. NIHSS İnme Ölçeği	21
Tablo-7. İskemik inmeden şüphelenilen hastalarda önerilen tanısal laboratuvar testleri	22
Tablo-8. İskemik inme benzeri semptomların ve vasküler olmayan sebeplerin ayırıcı tanısı	23
Tablo-9. Trombolitik tedavi verilecek hastalarda dışlama ölçütleri	31
Tablo-10. İskemik inme sonrası gelişebilecek komplikasyonlar	36
Tablo-11. Sitokinler	44
Tablo-12. Hastaların genel özellikleri	51
Tablo-13. Hastaların ölüm ya da taburculuk durumlarına göre değerlendirilmesi	51
Tablo-14. Ölen yada taburcu olan hastaların genel olarak değerlendirilmesi	53
Tablo-15. Ölen hasta grubunda akut faz reaktanları ve sitokin düzeyleri ile inme hacmi arasındaki ilişki	54
Tablo-16. Yaşayan hastalarda Acil Servise başvurduğu dönem ve taburculuk öncesi dönemde akut faz reaktanları ve sitokinler arasındaki değerlendirme	55
Tablo-17. Yaşayan hastalarda Acil Servise başvuru anında çalışılan sitokin ve akut faz reaktanları düzeyleri ile inme hacmi ve yatış süresi arasındaki ilişki	55
Tablo-18. İnfarkt hacmi ile GKS ve NIHSS arasındaki ilişki	56

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil-1. İskemik inmede hücre ölümünün birleştirilmiş mekanizmaları	8
Şekil-2. CRP için ROC analizi	54

KISALTMALAR

ADP: Adenozin Difosfat
AFR: Akut Faz Reaksiyonu
AMP: Adenozin Monofosfat
aPTT: Aktive Kısmi Tromboplastin Zamanı
ATP: Adenozin Trifosfat
BOS: Beyin Omirilik Sıvısı
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopatı with Subcortical İnfarcts and Leukoencephalopatı
CAST: Chinese Acut Stroke Trial
CMRO₂: Serebral Oksijen Metabolizma Hızı
CRP: C-Reaktif Protein
ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study
EEG: Elektroensefalografı
EKG: Elektrokardiyografı
ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GABA: Gama-amino bütirik asit
GKS: Glaskow Koma Ölçeği
ICAM-1: İntrasellüler Adezyon Molekülü-1
IL: İnterlökin
IST: International Stroke Trial
IV: İntravenöz
İKB: İntakraniyal Basınç
LACI: Laküner İnfarktlar
Lİ: Laküner İnfarkt
MAST-I: Multicentre Acut Stroke Trial-I
MCP: Monosit Kemoatraktan Protein
MHC: Hücresel Tanımlayıcılar
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
NAD: Nikotin Adenin Dinükleotid
NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS-rtPA: National Institute of Neurological Disorders and rtPA Stroke Study
NMDA: N-Metil D-Aspartat
NO: Nitrik Oksit
OAB: Ortalama Arter Basıncı
PACI: Parsiyel Anteriyor Sirkülasyon İnfarktları
PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör
PARP: Poli ADP-Riboz-polimeraz
PCO₂: Karbondioksit Kısmi Basıncı
PDGF: Trombosit Geliştirici Faktör
PO₂: Oksijen Kısmi Basıncı
POCI: Posteriyor Sirkülasyon İnfarktları
PSGL: P Selektin Lökosit Ligandı

PTZ: Protrombin Zamanı
rtPA: Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü
SAA: Serum Amiloid-A
SKA: Serebral Kan Akımı
SPB: Serebral Perfüzyon Basıncı
SVH: Serebrovasküler Hastalıklar
SVR: Serebral Vasküler Direnç
TACI: Total Anteriyör Sirkülasyon İnfarktları
TGF- β : Tümör Büyüme Faktörü-Beta
Th-1: T helper-1
Th-2: T helper-2
TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-alfa
TOAST: Trial of Organization. 10172 in Acute Stroke Treatment
VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
WBC: Beyaz Küre

ÖZET

İskemik İnme ile Acil Servise Başvuran Hastalarda Akut Faz Reaktanları ve Sitokin Düzeyleri ile Kısa Dönem Mortalite Arasındaki İlişki

Amaç: Acil servise iskemik inme tanısı ile başvuran hastalarda akut faz reaktanları, sitokin düzeyleri, Glaskow Koma Ölçeği ve NIHSS(National Institution Health Stroke Scala) ile kısa dönem mortalite arasında ilişkiyi araştırmak ve bunun sonucunda iskemik inmenin tanı ve tedavisinde yol gösterici olabilecek belirteçlerin tespitini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı ve kısa dönem mortalite ilişkisi saptanmak üzere düzenlenen çalışma ileriye yönelik planlandı. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Çalışma popülasyonunu 13.02.2007-31.12.2008 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalına başvuran ve başvuru sonrası akut iskemik inme tanısı alan hastalar oluşturdu. Veri toplama formunda; yaşı, cinsiyeti, acil servise geliş tarihi, acil servise geliş biçimi, hastanın acil servise başvurana kadar geçirdiği süre, daha önce ki tıbbi öyküsü, Glaskow koma ölçeği, NIHSS ölçeği, beyin tomografisi sonucu, çalışma dahilinde yer alan laboratuvar verileri, hastanın nöroloji yoğun bakıma yatırıldıktan sonra sonlanımına kadar geçen süre, hastanın sonlanım şekli, çekilen beyin tomografilerinde görülen iskemik alanın hacmi yer almaktaydı ve çalışma süresince bunlar detaylı olarak kayıt altına alındı. Bu işlemler sonucunda 75 akut iskemik inme tanısı alan hasta çalışmaya dahil edildi. Bu veriler SPSS 17 programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya 75 hasta dahil edildi. Hastaların 36'sı kadın (%48) ve 39'u erkek (%52) idi. Hastaların yaş ortalaması 66.8 ± 15.8 idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 70.4 ± 11 ve erkek hastaların yaş ortalaması 63.4 ± 12.9 idi ($p=0.005$). 5 kadın hasta (%13.9) ve 5 erkek hasta (%12.8) öldü. Taburcu olan ve ölen erkek kadın hastalar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık yoktu ($p=0.999$). Ölen hastaların ortalama yatış süresi 5.9 ± 4.1 ve yaşayan hastaların ortalama yatış süresi 12.2 ± 5.7 ($p=0.001$). Ölen hastaların başvuru anında hesaplanan GKS Ölçeği 9.6 ± 1.6 , yaşayan hastaların başvuru anında hesaplanan GKS Ölçeği 13.5 ± 2.1 ($p<0.001$) ve yaşayan hastaların başvuru anında hesaplanan ortalama NIHSS Ölçeği 22.4 ± 6.7 ve yaşayan hastaların başvuru anında hesaplanan ortalama NIHSS Ölçeği 8.8 ± 6.4 ($p<0.001$). Ölen hastaların başvuru anında ölçülen ortalama CRP değeri 39.2 ± 45.9 , yaşayan hastaların başvuru anında ölçülen ortalama CRP değeri 20 ± 32.6 ($p=0.029$). Diğer akut faz reaktanları ve sitokinlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda iskemik inmeli hastalarda, CRP ile prognoz arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Lezyon hacmi ile prognoz arasında doğru ilişki olduğu saptanmıştır. Hastanın fonksiyonel durumunu değerlendiren Glaskow Koma Ölçeği ve NIHSS Ölçeği gibi ölçeklerin günlük pratiğimizde prognozu belirleyen en iyi göstergeler olduğu saptanmıştır. Akut faz reaktanları ile iskemik inme arasındaki ilişkiyi netleştirecek daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: İskemik inme, akut faz reaktanları, GKS, NIHSS.

ABSTRACT

The association between acute phase reactant, cytokine levels and short term mortality in patients with ischemic stroke admitted to emergency department

Purpose: We aimed to study the association between acute phase reactant, cytokine levels, Glasgow Coma Scale (GCS), National Institution Health Stroke Scala (NIHSS) and short term mortality in patients with ischemic stroke admitted to emergency department. We also want to evaluate the markers which could be a predictor of diagnosis and treatment of ischemic stroke.

Methods: This study was projected to investigate the association between descriptive and short term mortality in forwards. The protocol of this study was approved by the Ethics Committee School of Medicine, Cukurova University. Study population was designed in patients admitted to Department of Emergency, Cukurova University, School of Medicine and diagnosed as ischemic stroke in the date between 13.02.2007 and 31.12.2008. A questionnaire was applied to the all subjects in order to interview about age, gender, the date of admission to emergency department, the way of admission to emergency department, the time period before the of admission to emergency department, history of his health, GCS, NIHSS, brain tomography, laboratory report, patients admission and outcome time from neurology intensive care unit, outcome type of the patient, ischemic area dimensions on the brain tomography. These questionnaires were documented clearly during the study. Seventy five patients diagnosed as ischemic stroke were included in the study. Statistics were carried out using the SPSS 17 statistical packet program.

Results: Seventy five patients [36 female (48%) and 39 male (52%)] were included in the study. The age of patients was 66.8 ± 15.8 [female; 70.4 ± 11 and male; 63 ± 12.9] ($p=0.005$). Five female (13.9%) and five male (12.8%) patients died. There was not any statistically significant between discharged and died patients in both female and male patients ($p=0.999$). The duration of hospital stay of death and living patients was 5.9 ± 4.1 and 12.2 ± 5.7 , respectively ($p=0.001$). GCS of died and living patients were 9.6 ± 1.6 and 13.5 ± 2.1 , respectively when they first admitted ($p<0.001$). NIHSS of died and living patients were 22.4 ± 6.7 and 8.8 ± 6.4 , respectively when they first admitted ($p<0.001$). CRP levels of died and living patients were 39.2 ± 45.9 and 20 ± 32.6 respectively when they first admitted ($p=0.029$). There was not any statistically significant in other acute phase reactant and cytokines.

Conclusion: We established that there is a positive correlation between CRP and prognosis in patient with ischemic stroke included in this study. We also established that direct association between lesion volume and prognosis. It was demonstrated GCS and NIHSS are the best markers in evaluating prognosis of the functional state of patient with ischemic stroke in daily practice. Further studies are needed to assess the association between ischemic stroke and acute phase reactant.

Keywords: Ischemic stroke, acute phase reactants, GCS, NIHSS.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme olarak tanımlanan serebrovasküler hastalıklar (SVH); ciddi mortalite ve morbiditeye yol açan hastalıklardan biridir. Dünya Sağlık Örgütü inmeyi vasküler neden dışında görünürde bir sebep olmaksızın, aniden yerleşip fokal veya global serebral disfonksiyona yol açan, 24 saat ya da daha uzun süren veya ölümle sonuçlanan klinik bir durum olarak tanımlamıştır. İnme ölüm sebepleri içerisinde üçüncü ve sakatlık yönünden de birinci sırada olan hastalık grubudur. Bu grubun % 80-85'ini oluşturan iskemik inme nörolojik hastalıklar içerisinde en sık görülen ve en çok ölüme neden olan gruptur. Öldürücülüğünün yanı sıra oluşturduğu sakatlıklar; kişi, aile ve toplum üzerinde psikososyal problemlere yol açmasının yanı sıra, ekonomik yönden de yük teşkil etmektedir. SVH'ların önlenmesi ve tedavisi, bu yönleriyle çok önemli bir halk sağlığı sorunudur¹.

İskemik inme tedavisinde amaç, nörolojik hasarlanmayı en aza indirmek, iskekiye ikincil oluşabilecek ek hasarları engellemek ve hastanın fonksiyonel iyileşmesini kolaylaştırabilecek önlemleri almak olmalıdır².

SVH'lar, hastanede tedavi gerektiren nörolojik hastalıkların %50'sinden fazlasını oluşturur. Yaklaşık olarak %85'i iskemik, %15'i hemorajiktir. Ülkemizde yapılan hastane tabanlı çok merkezli bir çalışmada, iskemik inme % 72, hemorajik inme % 28 oranında bulunmuştur. Hemorajik inme oranının batı toplumu oranlarından daha yüksek olmasının en önemli nedeni, en önemli risk faktörü olan hipertansiyonun iyi tanınmaması ve tedaviye katılımdaki kesintiler olabilir³. İnme, Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkla demansa sebep olan hastalıktır. Yıllara ve ülkelere göre değişim göstermekle beraber, erkeklerde yüzbinde 174, kadınlarda yüzbinde 122 oranında bildirilmiştir. İnme insidansı siyah ırkta yüzbinde 233, beyaz ırkta yüzbinde 93 tür³. Tüm ülkelerde en sık görülen gerçek, yaş ve cinsiyetle ölüm riskinin artmasıdır⁴.

Serebral iskemiden sonra, hasar yerinde inflamatuvar hücrelerin (makrofajlar, nötrofiller, monositler) görülmesi, inme patogeneğinde inflamasyonun rolünü gündeme getirmiştir. Geliştirilen tekniklerle; sitokinler, kemokinler, lökositler ve adhezyon molekülleri gibi çok sayıda inflamatuvar mediyatör, iskemik doku ve çevresinde

gösterilmiştir⁵.

Erken inflamatuvar yanıt, iskemik hasarı arttırıcı role sahipken, geç yanıtın yenilenme ve iyileşmede yararlı olduğu düşünülmektedir. Tümör nekroz faktör (TNF- α) ve İnterlökin (IL) gibi bazı inflamasyon modölatörlerinin, hem zararlı hem de yararlı etkileri vardır. Geçici iskemi mikrogliya, endotel hücreleri ve nöronları aktive ederek sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β ve IL-6) salınmasına neden olur⁶. TNF α ve IL-1 β proinflamatuvar diğer sitokinlerin salınmasını sağlar. Bu da; endotel hücresi ve lökositlerdeki adhezyon moleküllerini selektin, ICAM-1 (intrasellüler adezyon molekülü-1) VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1) ve integrinleri aktive ederler. İskemi sonrası nöronal hasarda IL-1 β 'nin rolü TNF- α 'ya göre daha iyi belirlenmiştir. IL-1 β aktivitesinin arttırılması yada antagonist sistemlerin baskılanması iskemi şiddetini arttırmıştır. Sonuç olarak; lökositlerin endotel hücrelerine adhezyonu ve mikrovasküler tıkanmalar, ikincil iskemik olayları meydana getirir. Bunun yanı sıra integrin ve makrofajlar kan beyin bariyerini geçerek nöronlar üzerine direk toksik etki gösterirler⁵.

Biz bu çalışmada acil servise başvuran ve iskmik inme tanısı alan hastalarda akut faz reaktanları ve sitokin düzeyleri ile inme hacmi ve çapı ve kısa dönem mortalite arasındaki ilişkiyi irdelemeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebral Kan Akımı ve Serebral Metabolizma

Beyin, kabaca kardiyak debinin % 20'sini alırken toplam oksijeninde % 25'ini kullanır. Nöronlar ve glial hücreler, devamlı olarak membran potansiyellerini korumak, transmitter sentezlemek ve depolamak, aksoplazma üretmek ve bozulan yapısal kısımlarını yenilemek zorundadırlar. Bu nedenle beyin hücreleri vücuttaki diğer organlara göre daha yüksek miktarda oksijen ve enerji ihtiyacı duyarlar⁷.

Beyin beslenmesinde en önemli etken serebral kan akımı (SKA)'dır. Serebral kan akımını serebral perfüzyon basıncı (SPB) ile serebral vasküler direnç (SVR) arasındaki oran belirler: $SKA = SPB / SVR$. SPB ise ortalama arteriyel basınç (OAB)'tan intrakranial basınç (İKB)'ın çıkartılmasıyla bulunur. Normal koşullarda SPB sabittir. Fakat kan basıncı ve serebral venöz dönüşü etkileyen durumlar SPB'ni değiştirebilirler. İKB'nin yükselmesi SPB'ni düşürmektedir. İKB, OAB'a ulaşırsa SKA bu noktada durur⁷.

Beyin dokusuna giden kan miktarının kritik düzeyin altına düşmesi serebral iskemiye neden olmaktadır. Başlıca nöron hücre gövdelerinden oluşan gri cevherdeki normal kan akımının miktarı, 50-70 ml/100 gr doku/dakikadır. Aksonlardan oluşan ve myelin olarak adlandırılan yağlı bir kılıfla kaplı beyaz cevherde ise, kan akımı miktarı 10-20 ml/100 gr/dakikadır. Serebral kan akımı, otoregülasyon olarak adlandırılan bir mekanizma sayesinde 60-160 mmHg gibi geniş bir OAB aralığında sürdürülür. OAB düşük olduğu zaman, beyin arteriyollerinin dilatasyonu ile direncin azaldığı, OAB yükseldiği zaman direnci arttırmak için arteriyollerin daraldığı saptanmıştır⁸. Gerçektende SVR'ı dolayısıyla SKA'nı en fazla etkileyen durum damar yarıçapıdır. Vazodilatasyonda SVR azalır, SKA artar. Vazokonstrüksiyonda ise SVR artar, SKA azalır⁷.

SKA, yavaş dalgalı uykuda, uyanıklık, çeşitli bilişsel ve fiziksel aktiviteler sırasında, toplamda sabit kalmakla birlikte, dinamik bölgesel değişiklikler göstermektedir. Beyin için en büyük enerji kaynağı glikozdur. 100 gr beyin dokusu 1 dakikada 30 mmol (5 mg) glikoz tüketmektedir. Buda yaklaşık 125 gr/gün glikoz eder.

Glikoz beyne kolaylaştırılmış transport ile girer. %80'i enerji üretmede kullanılırken, geri kalan kısmı nörotransmitter, protein ve lipid sentezinde kullanılır. Son ürün olarak laktata metabolize olur. Beyindeki glikoz metabolizmasını insülinin etkilemediği düşünülmektedir. Beyin glikozu oksijenli yoldan kullanır ve kesintisiz oksijen desteği gerekmektedir⁷.

Yüksek ve düşük kan basınçlarında kan akımı, kan basıncı ile orantılı olarak değişir. SKA sabit kalması için sistemik kan basıncı arttığında, düz kaslar üzerine olan bir etkiyle vazodilatasyon olurken, kan basıncı düştüğünde vazokonstriksiyon olur⁹. Bu otoregülasyonun yaygın serebral hipoksi, iskemik inme, subaraknoid kanama ve kafa travması gibi durumlarda bozulması beklenen bir durumdur. Ancak gerçekte bu regülasyonun miyojenik, metabolik ve nörolojik süreçlerin hangisi yada hangileri tarafından oluşturulduğu netlik kazanmamıştır⁷.

Serebral kan akımı, karbondioksit kısmi basıncındaki (PaCO_2) değişikliklere yanıt verir. PCO_2 'deki her 1 mmHg'lik değişiklik için serebral kan akımı % 4 değişir. Bu durum oksijen ihtiyacı artan alanlarda, kan akımının artmasını garanti altına alır ve beyin aktif metabolizasyon yapana kadar bu durum devam eder. Bununla birlikte önemli düzeydeki iskemide otoregülasyon kaybı olur ve kan akımı kan basıncındaki değişikliklere paralel olarak artar veya düşer. Kan akımı 30 dakika boyunca 20 ml/100 gr/dakikanın altına düştüğü zaman nöronların fonksiyonu durur ancak canlıdır. Kan akımı 30 dakika boyunca 10 ml/100gr/dakikanın altına düştüğü zaman geri-dönüşümsüz nöron hasarı oluşur¹⁰.

SKA'nı belirleyen en önemli metabolik faktörler oksijen, karbondioksit ve hidrojen iyon konsantrasyonudur. Oksijen kısmi basıncı (PaO_2) 60 mmHg'nin altına indiği durumlarda SKA artmaktadır. PaO_2 40 mmHg'nin altına inerse bilinç etkilenir. 20-30 mmHg'nin altında ise koma görülür. PaCO_2 'nin düşmesi SKA'nı azaltırken, PaCO_2 'nin yükselmesi SKA'nı artırır. PaCO_2 'nin 20-25 mmHg düzeyine inmesi SKA'nda %40-45'lik bir azalmaya neden olur. PaCO_2 'nin 80 mmHg'nin üzerine çıkması, anestezi altındaki hayvanlarda SKA'da %100-200'lük bir artışa neden olurken, uyanık hayvanlarda SKA'nın bazal değerine göre 6 katlık bir artış söz konusudur⁷.

Hipotermide, CMRO_2 (serebral oksijen metabolizma hızı) azalır. Her 1 °C'lik düşüş CMRO_2 de % 6-7'lik bir azalma olur. Yaklaşık 20 °C'lik hipotermide Elektroensefalografide (EEG) tam bir süpresyon görülürken 18 °C'lik bir hipotermide

CMRO₂ normal deęerinin % 10'undan daha dūřuk bir dūzeyde inmektedir. Hipertermi, CMRO₂'yi arttırır. Fakat 42 °C'den sonra CMRO₂ dramatik olarak azalır⁷.

2.2. Serebral İskemide Fizyopatoloji

İnfarkt, bir dokuda arteriyel akımının veya venöz drenajın tıkanması sonucunda gelişen iskemik nekrozdur. Doku infarktı, klinik hastalığın sık rastlanılan ve çok önemli bir nedenidir. Tüm infarktların yaklaşık %99'u trombotik yada embolik olayların sonucunda oluşur ve hemen hepsi arter tıkanması sonucu gelişir. Bazen infarkt lokal vazospazm, bir aterom plağının içine kanama veya bir damarın dıştan basıya uğraması nedeniyle de oluşabilir¹¹.

İskemik dokunun kaderini belirleyen en önemli etkenler, iskeminin şiddeti ve süresidir⁵. Bir serebral arter tıkandığı zaman, arterin beslediğı alanın merkezindeki bölgedeki kan akımı kritik düzeyin altına düşer. Fakat merkezin hemen çevresindeki alanların kan akımı nöronun fonksiyonunu ve canlılığını sürdürmesi için yetersiz olabilir. Bu bölge iskemik "*penumbra*" alanı olarak bilinir⁹. Penumbra'nın dinamik özellikte olduğu, kendi haline bırakıldığında kısa sürede infarkt dokusuna katıldığı görülmüş ve "zaman beyindir" anlayışı yerleşmiştir. İskemik çekirdekte, enerji kesilmesi sonucu iyon pompa sistemleri hemen iflas etmişken, penumbra'da elektrik aktivite bozukluğuna rağmen membran hemostazı korunmuştur. Bu nedenle penumbra alanı hem deneysel hemde klinik tedavi çalışmalarında hedef alınan "kurtarılabilecek doku"dur⁵. Bu ilerleyici bozukluğun, 24 saate kadar devam ettiği ve reperfüzyonla geri döndüğü gösterilmiştir. Bu da penumbranın dinamik özelliğini ortaya koyan bir tedavi yapılmazsa kısa sayılacak bir süre içinde geri-dönüşsüz doku hasarının yerleşeceğini göstermektedir¹².

Aslında birden fazla "moleküler penumbra kuşağı" ayırt edildiğı ileri sürülmektedir. Çoklu penumbra kuşağını; farklı yer ve zamanlarda, farklı hücreler tarafından indüklenen genler oluşturur¹³.

Serebral iskemide saatler ve günler süren kompleks moleküler reaksiyonlar olur. Söz konusu fizyopatolojik olaylardan hiçbirisi, kendi sırası gelince çıkıp çizgisel bir gelişim göstererek sona ermez. Mekanizmalar ardısıra yada aynı anda gelişir ve karmaşık bir durum gösterir. Bunlardan bazıları iskemik dokuyu korur, bazıları hasarı

ağırlaştırır. Aynı olay bile erken ya da geç dönemde ortaya çıkışına göre, iskemik nöronlar üzerine zıt etki gösterebilir⁵. İnfarkt alanında, iskemik çekirdek içindeki inflamasyon hücrelerinde oluşan, genlerle aynı anda infarkt alanı dışında nöronlarda oluşan genlerin iskemik hasardaki rolleri farklıdır. Zamanla ilgili olarak, iskemiden günler sonra indüklenen genlerin, hasardan çok iyileşmeyle ilgisi vardır⁵.

İskemik çekirdekteki kan akımı normalde olması gereken kan akımının % 0 - % 20'si kadardır. Penumbra ise %20-%40 arasındadır. Penumbra perfüzyon düştüğü halde glikoz metabolizması dört beş kat artmıştır⁵.

Beyindeki Adenozintrifosfat (ATP) ve fosfokreatininden oluşan yüksek enerjili fosfat depoları boşaldığı zaman, nöronlar, hücre içi K^{+} u hücre dışına taşımak ve Na^{+} un içeri girişini önlemek için gerekli membran potansiyelini sürdüremez. Bu durum, iskemik beyin bölgesinde hücre içine Na^{+} ve su girişine sebep olarak sitotoksik ödem oluşturur. Hücreler nekroza uğradığı zaman, proteazlar ve lipazlar, çevre beyin dokusuna çıkarak nöron yıkımına ve interstisyel vazojenik ödeme neden olur¹⁴.

Enerjinin tükenmesi, nöronlardan nörotransmitterlerin salınmasına da neden olur. Salınan nörotransmitterlerin ekstrasellüler mesafedeki yüksek konsantrasyonları nöronlar için toksik olabilir. Bir aminoasit olan glutamat, nöronları uyarır ve iskemi sırasında nöron ölümüne yol açan eksitotoksik hasara neden olur¹⁵. AMP (Adenozinmonofosfat) reseptörlerinin uyarılması başlangıçta nöronların içine daha çok Na^{+} girişine ve beraberinde hücrel ödeme neden olur. Bununla birlikte bu değişiklik geri-dönüşümsüz nöron ölümü ile sonuçlanmaz¹⁶. Geri-dönüşümsüz nöron ölümü hücre içine Ca^{+2} girişine neden olan NMDA'nın (*N-metil-D-aspartat*) aşırı uyarılması sonucu ile ilişkili bir durumdur¹⁷.

*Corpus striatum*da gelişen iskemi masif dopamin salınımına neden olur¹⁸. İskeminin başlamasından önce dopaminin tükenmesi *Corpus striatumu*¹⁸ ve çevresindeki beyaz cevheri hasardan korur²⁰.

NO (*Nitrik oksit*) ve süperoksit radikallerin varlığında NO'dan oluşan serbest bir radikal olan *peroksinitrit*'de iskemik nöron ölümünden sorumludur. NO varlığında iskeminin neden olduğu DNA'nın parçalanması, DNA tamirinde görev alan bir nükleer protein olan PARP'ın (*poli-ADP-riboz-polimeraz*) aktivitesini indükler. PARP aktivitesi DNA'yı onarmak için ADP (*Adenozindifosfat*) ve NAD (*nikotin adenin dinükleotid*) tüketerek enerji depolarını boşaltır. Yani enerji yetersizliği aracılığı ile hücre ölümüne

katkıda bulunur. PARP geni olmaksızın kopyalanmış fareler iskemik nöron hasarına dirençlidirler²¹.

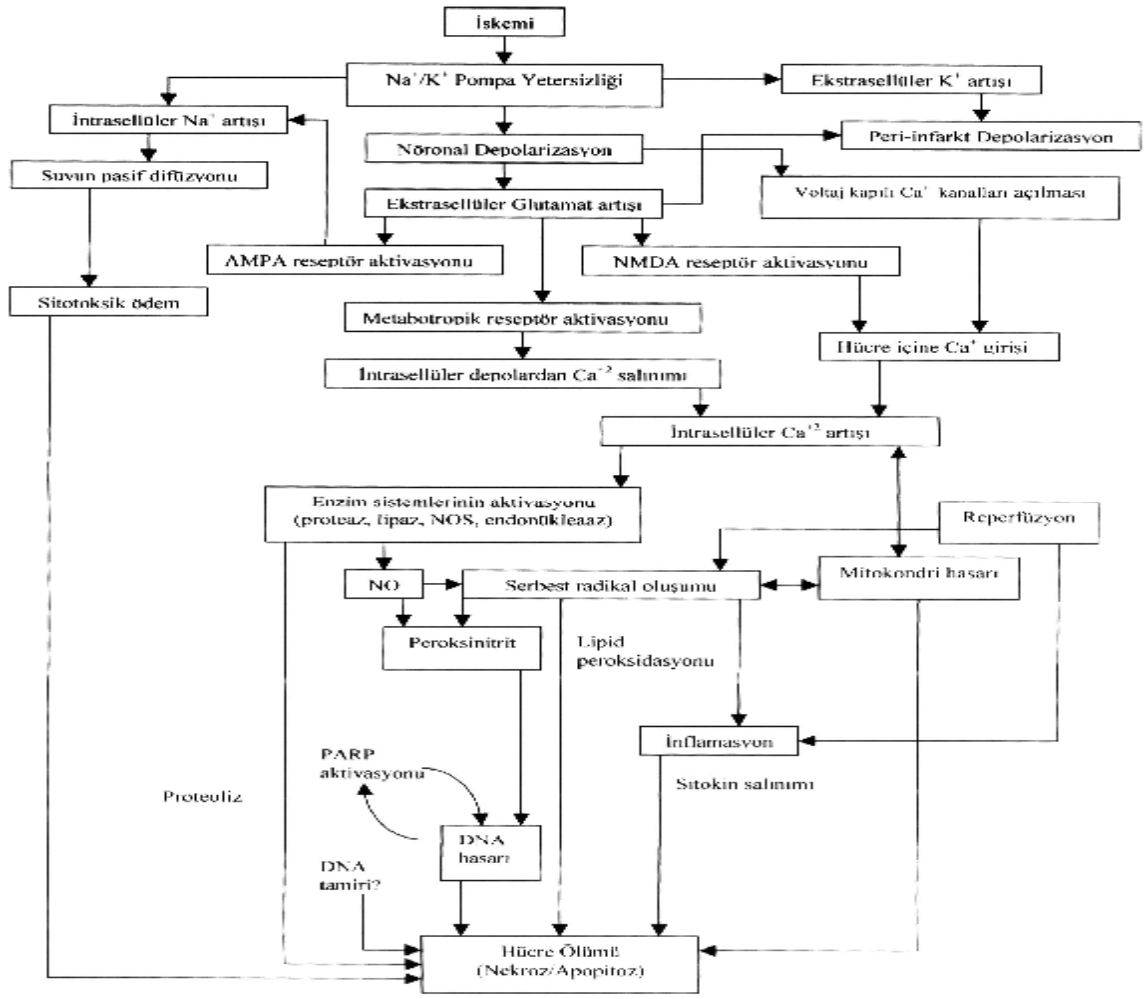
İskemide, iskemik süreç hemen harekete geçse bile nöron ölümü gecikir²² ve nöronlar iskeminin başlamasından 8 saat sonrasına kadar hiçbir patolojik nekroz bulgusu göstermezler²³. Nöronlar MK 801 ve *dekstrofan* gibi NMDA antagonistleri ile ilk 3 saat içinde nekrozdan kurtarılabilir²⁴. Bununla birlikte şiddetli iskemide, nekroz önlenirse bile *apoptozis* (DNA sentezine bağımlı programlı bir hücre ölümü) oluşabilir ve nöronların büzüşmesine ve yıkımına neden olur²⁵. İskemik inmede hücre ölümünün basitleştirilmiş mekanizmaları **Şekil 1**'de gösterilmiştir⁵.

Beynin bir çok bölgesi, özellikle hipokampusun CA₁ hücre tabakası, striatumdaki küçük nöronlar ve serebral neokorteksin hücresel IV tabakası, serebral kan akımındaki homojen azalmalara selektif olarak duyarlıdır. Bu nöronlar çevresindeki nöronlar korunsun bile iskemik nekroza uğrarlar²¹. Nörotransmitterleri salgılayan sinir uçları iskemiye karşı seçici olarak savunmasız alanlardır. Dopamin ve norepinefrin salgılayan nöronlar iskemiye, *serotonin*, glutamat ve GABA (*gama-aminobutirik asit*) salgılayan nöronlardan daha duyarlıdır²⁶.

2.3. Serebral İskemide Etiyoloji ve Sınıflandırma

İnme etyolojisine yönelik ilk sınıflandırmalar, genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve tüm inmeler iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Daha sonraki çalışmalar ileri nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanarak lezyonun patolojisi, lokalizasyonu ve oluş mekanizmasını da göz önünde tutmuş ve yeni sınıflandırmalar yapılmıştır. Buna göre yapılan inme sınıflandırmalarında, çeşitli toplumlarda bazı alt gruplar daha sık gözlenmekle birlikte benzer değerler elde edilmiştir²⁷.

Başlıca inme alt gruplarının sıklıkları ise şöyledir²⁷: 1. Subaraknoid kanama (SAK) (%3-10), 2. İntraserebral hemoraji (%10-15), 3. Serebral İskemi: (%60-80)



Şekil 1. İskemik İnmede Hücre Ölümünün Birleştirilmiş Mekanizmaları⁵.

Kısaltmalar: NO : Nitrik oksit, NOS : Nitrik oksit sentetaz, NMDA : N-Metil-D-Aspartat, AMPA: Alfa amino-3-hidroksi-5-metil-4 izoksazol-propionik asit, PARP: Poli-ADP-riboz-polimeraz

2.3.1. Serebral İnfarkt

Serebral infarktlarda etyolojik sınıflandırma, iskeminin tedavisi ve prognozunun belirlenmesi yanı sıra ikincil koruma açısından çok önemlidir. Buna karşılık klinik ve nöroradyolojik bulguların bazı iskemik inme alt gruplarında benzerlik göstermesi nedeni ile etyolojik sınıflandırma oldukça güçtür²⁷. İskemik inmelerle ilgili pratikte kullanım alanı bulan önemli bir sınıflama Oxfordshire Toplum İnme Projesinde

önerilmiştir. Burada temel nörolojik bulgular esas alınmış, etyolojik özellikler hesaba katılmadan, basit ve kolay uygulanabilir bir sınıflama amaçlanmıştır. Olgular bu sınıflamada dört ayrı grup içinde değerlendirilmiştir; LACI (laküner infarktlar), TACI (total anterior sirkülasyon infarktları), PACI (parsiyel anterior sirkülasyon infarktları), POCI (posteriyor sirkülasyon infarktları) .Bu sınıflama sistemi erken evrede prognozla ilgili belirli bir öngörü yapılmasında olanak sağlamaktadır²⁸.**(Tablo 1)**

Tablo 1. Klinik Özelliklerine Göre İskemik İnme Sınıflaması⁶⁸.
LACI (Laküner infarktlar) • Pür motor inme • Pür duysal inme • Sensori-motor inme • Fasiyo-brakiyal ve brakiyo-krusiyal tutuluşu olan olgular • Prognoz görece iyi, sekel bulgular var.
TACI (Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları) • Yüksek serebral fonksiyon bozukluğu (afazi, diskalkuli, vizuospanyal bozukluklar) • Homonim görme alanı defekti • Yüz, kol ve bacağın en az ikisinde motor ve/veya duysal bulgular • Bilinç bozukluğu nedeniyle yüksek serebral fonksiyonlar ve görme alanı test edilemiyorsa tek bir defisit göz önüne alınır. • Prognoz genellikle iyi değil. Çoğu immobilitate komplikasyonlarına bağlı olarak mortalite yüksek
PACI (Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları) • TACI sendromunun üç komponentinden ikisini gösteren olgular • Tek başına yüksek serebral fonksiyon bozuklukları • LACI' dekinden daha sınırlı motor/duysal defisit (bir kola veya yüz ve ele sınırlı) • Erken dönem prognoz görece iyi, ancak rekürrens oranı yüksek.
POCI (Posteriyor Sirkülasyon İnfarktları) • Beyin sapı ve /veya serebellum tutuluşu gösteren bulgular ve/veya homonim hemianopsi • Prognoz iyi, ancak rekürrens oranı yüksek

İskemik inmeler lezyonun arteryal dağılımına göre basitçe karotis,

vertebrobaziller, laküner ve ara bölge (border zone) infarktları olarak sınıflandırılır. İyi bir anatomi bilgisi gerektiren ve lezyonun topoğrafik özelliklerine dayanarak yapılan bu sınıflama tedavi planlanmasında yön verir²⁹.

1993 yılında yayınlanan TOAST (Trial of Organization. 10172 in Acute Stroke Treatment) çalışmasında kullanılan sınıflandırma ise klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verdiğiinden günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (**Tablo 2**).

Tablo2. İskemik inmede TOAST Sınıflandırması³⁰.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Geniş arter ateroskleroza (tromboz ve emboli)2. Kardiyo-embolizm3. Küçük damar oklüzyonu (laküner infarkt)4. Diğer belirlenen etyolojiler5. Sebebi belirlenemeyen etyolojiler |
|--|

2.3.1.1. Geniş Arter Ateroskleroza (Tromboz ve Emboli)

Tüm iskemik inmelerin %50'si geniş arter sklerozuna bağlıdır. İskemi, özellikle ekstrakranial ve daha nadir olmak üzere intrakranial damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde, yıllar içerisinde gelişen aterom plaklarının stabilizasyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkan trombozlara bağlı olarak gelişir. Ortaya çıkan aterotrombotik lezyon, damarın darlığı veya tıkanmasına yol açar. Hemodinamik mekanizmalarla, daha distal sınır bölgelerde (Watershed area) infarktlara da yol açabilir. Bu mekanizmada, proksimal arterin %70-80 ve üzerindeki darlıkları söz konusudur. Ayrıca, aterotrombotik lezyondan kopan trombosit, kolesterol gibi bazı parçaların arterden artere emboli mekanizması ile distal arterleri tıkanması mümkündür. Geniş arter ateroskleroza bağlı inmelerde, özgeçmişte sıklıkla 15 dakika ile 1 saat arasında süren geçici iskemik ataklar ve intermittan kladikasyon şikayeti bulunur. Bakıda, karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Nörolojik kayıp olarak, ekstremitelerde distal veya proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle arterden artere embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar²⁷.

2.3.1.2. Kardiyoembolizm

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. **(Tablo 3)** Orta riskli hastalıklarda diğer inme nedenleri bulunamazsa, olası kardiyoembolik inme tanısı konulabilir. Başlıca klinik bulgular ani gelişen ve bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği inmelerdir. Sıklıkla epileptik nöbetler, başlangıçta inme ile birliktelik gösterir, Bazı vakalarda ise ilerleyen saatlerde nörolojik kayıpta hızlı düzelmeler gözlenir ²⁷.

Tablo 3. Kardiyoembolik İnme Nedenleri ve Risk Düzeyleri³¹ .	
<u>Yüksek Risk</u>	<u>Düşük Risk</u>
Atriyal fibrilasyon	Patent foramen ovale
Hasta sinüs sendromu	Atriyal septal anevrizma
Sol atriyal trombüs	Atriyal septal defekt
Sol atriyal miksoma	Atriyal flutter
Mitral darlık	Mitral annulus kalsifikasyonu
Protez kapak	Mitral kapak prolapsusu
Endokardit	Biyoprotez kapak
Sol ventrikül trombüs	Kalsifiye aort stenozu
Sol ventrikül miksoma	Subaortik hipertrofik kardiyomiyopati
Dilate kardiyomiyopati	Akinetik-diskinetik ventrikül duvar segmenti
Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü	Konjestif kalp hastalığı

2.3.1.3. Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner infarkt)

Genellikle hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu inme tipi, tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur. Bu hastalık için karakteristik

bulgular (saf motor, saf sensoriyel, sensorimotor inme, dizatri-beceriksiz el sendromu ve ataksik hemiparezi v.b.) ve nöroradyolojik olarak 1,5 cm'den küçük, derin infarktların gözlenmesi tanı koydurur. Bu vakalarda, potansiyel kardiyoembolizm veya aynı taraf arterde %50'den fazla darlığa yol açan büyük damar tıkanmaları bulunmamalıdır²⁷.

Hiçbir nörolojik semptomu olmayan 40 yaş üzeri bireylerde manyetik rönanz görüntüleme (MRG) ile yapılmış çalışmalarda Laküner İnfarktların (Lİ) çoğunun asemptomatik olduğu gösterilmiştir³².

Yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, geçici iskemik atak öyküsü ve sigara içimi diğer infarkt tiplerinde olduğu gibi laküner infarkta arttıran risk faktörleridir. Ancak laküner infarkta özgün değildir³².

Saf motor inme en fazla görülen Lİ alt tipidir. Lezyon çoğunlukla *capsula internada*dır. Yüz, kol ve bacaklar eşit olarak tutulur. Saf sensoriyel tutulumda lezyon genellikle talamustadır. Hemiparazi yada hemihipoestezi tarzında saf sensoryel tutulum söz konusudur. Duyu bozukluğu hem derin hemde yüzeysel duyuları kapsar. Sensorimotor tipte genellikle duysal semptomlar daha öncedir ve motor semptomlar bundan sonra progresif olarak gelişir³³. Motor kayıp genellikle saf motor tiptekinden daha ağırdır. Ataksik hemiparazi piramidal ve serebellar bulguların aynı tarafta görülmesiyle karakterize bir sendromdur. Ataksi piramidal bulgulardan daha baskındır³².

Lİ'nin tanısında difüzyon MRG en iyi yöntemdir. Özgünlük ve hassasiyeti %100'e yakındır. Genel anlamda kortikal infarktlara göre daha iyi prognozludur. Çoğu vakada bu fonksiyonel kötüleşmenin nedeni tekrarlayan inmelerdir. Yaş, diyabet, başlangıçtaki inme şiddeti ve asemptomatik laküner lezyon ve lökoaraisosis varlığı kötü prognozla ilgili faktörlerdir. Demans gelişimi için en önemli bağımsız belirleyici faktörler; erkek olmak, kognitif etkilenme olması, geceleri kan basıncında düşme ve lökoaraisistir³².

2.3.2. Diğer Belirlenen Etiyolojiler

Bu grupta, Merkezi Sinir Sisteminin (MSS) birincil ve ikincil vaskülitleri, CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*)²⁸ ve serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, fibromusküler displazi²⁸, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır ve tüm iskemik inmelerin %5'inden az yer tutar. Anjiyografi, leptomeningeal biopsi ve ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testlerle tanı konur²⁷.

2.3.3. Sebebi Belirlenemeyen Etiyolojiler

Ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar da bu grupta değerlendirilir²⁷.

2.4. İskemik İnmede Risk Faktörleri

Akut iskemik inme tedavisindeki gelişmelere rağmen inme nedenli ölümler bir çok ülkede üçüncü sırada yer almakta ve inmeye bağlı sakatlıklar ise büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. İnme risk faktörlerinin epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmesi ve önlenmesi önem kazanmaktadır. İnmede risk faktörleri **Tablo 4** de görülmektedir³⁰.

Hipertansiyon hem serebral infarkt hem de intrakraniyal kanama için en önemli risk faktörüdür. Hipertansiyon tedavisinde diyastolik kan basıncının 5-6 mmHg azaltılması inme riskini %42 azalttığını göstermiştir³⁴. Sistolik hipertansiyon olgularında yapılan bir çalışmada hipertansiyon tedavisi ile inme insidansında %36 azalma saptanmıştır³⁵. Başka bir çalışmada 60 yaş üzerinde izole sistolik hipertansiyonlu hastalarda tedavi ile inme insidansında azalma %42'dir³⁴. İnme riskinin azalması için en uygun kan basıncı değerlerinin ne olması gerektiği konusunda yapılan diğer bir çalışmada; 140/85 mmHg ve altındaki değerlerin yararlı olduğu ortaya konmuştur³⁰.

Tablo 4. İnmede Risk Faktörleri³⁰

I. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	
a. Yaş b. Cins c. Irk d. Aile öyküsü	
II. Değiştirilebilen Risk Faktörleri	
1. Kesinleşmiş Risk Faktörleri	2. Kesinleşmemiş Risk Faktörleri
a. Hipertansiyon b. Diyabetes Mellitus, Hiperinsülinemi c. Kalp Hastalıkları d. Hiperlipidemi e. Sigara f. Asemptomatik Karotis Stenoza g. Orak Hücreli Anemi	a. Alkol Kullanımı b. Obesite c. Beslenme Alışkanlıkları d. Fiziksel İnaktivite e. Hiperhomosisteinemi f. İlaç Kullanımı ve Bağımlılığı g. Hormon Tedavisi (oral kontraseptif vb) h. Hiperkoagüabilite i. Fibrinojen j. İnflamasyon

İskemik inmelerin %20'si kardiyak embolilere bağlıdır. Gençlerde ise kriptojenik inmelerin %40'ında potansiyel kardiyak emboli kaynağı mevcuttur. İleri yaşlarda en önemli kardiyojenik emboli riski taşıyan hastalık valvüler olmayan atriyal fibrilasyondur²⁷.

Yapılan çalışmalarda diyabetin iskemik inme riskini 2-6 kat arttırdığı fakat intrakraniyal kanama riskinde değişiklik olmadığı saptanmıştır³⁶. Diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada uzun süre sıkı kan şekeri kontrolü ile izlenen hastaların mikrovasküler komplikasyonlarında azalma gözlenirken, inme riskinde ise bir azalma saptanmamıştır³⁷.

Ayrıca, kolesterol seviyesindeki artışın hem koroner arter hastalığı hem de tromboembolik inme riskinin arttığı gösterilmiştir. Serum kolesterol düzeyi 280 mg/dL üzerindeki hastalarda inme risk artışından bahsedilmektedir³⁸. Serebral iskemide yaş değiştirilemeyen bir risk faktörü olup 55 yaş üstünde her dekatta bu risk 2 kat artmaktadır²⁷.

2.5. Tıkalıcı Tipte Serebrovasküler Hastalıklar

Serebrovasküler hastalıklar, (SVH) ölüm sebepleri içerisinde üçüncü ve sakatlık

yönünden de birinci sırada olan hastalık grubudur. Bu grubun % 80-85'ni oluşturan tıkaçıcı tip SVH'lar nörolojik hastalıklar içinde en sık görülen ve en çok ölüme sebep olan grubu oluşturur. Beyini besleyen damarların anatomik çeşitlilikleri, Willis Poligonunun fizyolojik özelliği ve kollateral dolaşımın durumu tıkaçıcı tip SVH'larda ortaya çıkan klinik tabloların değişkenliğine yol açar. Hatta beyni besleyen en önemli damarlardan birkaçında birden tıkanma olmasına rağmen hiçbir semptom ortaya çıkmayabilir. Bu durum serebral hemodinamiyi sağlayan fizyolojik mekanizmaların yeterliliği ile ilişkilidir³⁹.

Tıkaçıcı tip SVH'larda klinik özellik ani başlangıçlı olmasıdır. Bu özellik embolilerde daha belirgindir. Trombotik olgularda da klinik tablo saniyeler veya dakikalar içerisinde yerleşir, nadiren bu süreç saatleri bulabilir. Klinik tablo yerleştikten sonra beyin ödemi başlar. 4.-5. günde en yüksek seviyeye ulaşır ve sonra yavaş yavaş azalır. Bundan sonra hastanın hem genel durumunda (uyanıklık ve yaşamsal fonksiyonlarında) hem de fokal bulgulara gerileme süreci başlar. Bu süreç hastalığın başlangıcının aksine çok yavaş seyreden bir süreçtir³⁹.

Kraniyal sinir tutulumları ve bilişsel fonksiyon bozuklukları tabloya eşlik edebilir. Bu durum tıkanan beyin damarının beslediği beyin bölgesinin fonksiyonu ile ilgilidir. Kişiden kişiye değişkenlikler gösteren bu tablolara "Nörovasküler Sendromlar" adı verilir³⁹.

2.6. Serebral İskemide Tanı

İnme hastasının ilk klinik değerlendirmesi, inme tipinin ve hastanın klinik durumunun belirlenmesi açısından kritik önem taşır. İnme, beyin fonksiyonu bozukluğu semptom ve bulgularına neden olabilen diğer durumlardan (beyin tümörleri, subdural hematoma gibi) ayırt edilmelidir. İnmenin boyutunun belirlenmesinde klinik nörolojik bakı önemlidir ve sıklıkla inmenin doğasını belirleyebilir. İnmeye katkıda bulunabilen koagülasyon bozukluklarının da araştırılması gerekir¹.

2.6.1. Klinik Değerlendirme

İnme hastalarının değerlendirilmesinin ilk basamağı olayın öyküsünü almaktır.

Hekim ilk semptomlar, başlangıç zamanı, süresi ve progresyonu yada iyileşmenin bulunup bulunmadığından emin olmalıdır. Hasta uyaranlara yanıtsızsa veya afazi nedeni ile konuşamıyorsa bir aile üyesi veya olayı gözleyen bir kişiden öykü alınmalıdır. Hekim öyküden vücudun bir tarafında zayıflık varlığını, konuşma zorluğunu, bilinç düzeyi değişikliğini, görme alanının bir tarafındaki veya bir gözdeki görme bozukluğunu, çift görme veya göz kayması, duyu değişikliği, denge kaybı, ekstremitelerde uyum bozukluğu, baş ağrısı veya baş dönmesi bulunup bulunmadığını belirleyebilir¹.

Daha sonra, inmeyi başlatan faktörleri tanımlamak için tıbbi bir öykü alınmalıdır. Hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, kardiyak aritmiler, kardiyak kapak fonksiyon bozukluğu, hiperlipidemi ve koagülopati gibi risk faktörleri belirlenmelidir. Bu hastalıkların aile öyküsü, inme etyolojisinin belirlenmesinde yardımcıdır. Sistemlerin incelenmesi göğüs ağrısı, nefes darlığı, gastrointestinal bozukluk veya inme ile birlikte görülen üriner inkontinans varlığını belirler¹.

Nörolojik bakıdan önce genel fizik bakı yapılır. İlk önce acil yaşam desteği gerekmediğinden emin olmak için bilinç düzeyi, kalp atımı ve hava yolu açıklığı belirlenir. Vücut sıcaklığının ölçülmesi önemlidir çünkü ateş endokardit nedenli emboli ile ilişkili olabilir. Kan basıncı mutlaka ölçülmelidir. Embolik bir olaydan sorumlu olabilecek atrial fibrilasyon gibi olası bir kardiyak aritmeyi düşündürecek şekilde hızlı veya düzensiz olup olmadığını belirlemek için nabız hızı bakısı mutlaka yapılmalıdır¹. Nabız birçok farklı bölgeden alınmalıdır. Subklavyen arter darlığının göstergesi olabilen herhangi bir tek taraflı nabız kaybının belirlenmesi için radyal nabızlara bakılır. Bu durum subklavyen çalma sendromu ile de ilişkili olabilir; bu bozuklukta vertebral arterin distalindeki subklavyen arter beyinden geriye doğru vertebral arterden gelen kanla beslenir¹.

Karotis tıkalı arter hastalığının tanımlanması için servikal karotis nabızlarına bakılır. Yüzeysel temporal ve supraorbital nabızlar değerlendirilir çünkü tıkalı karotis hastalığında, internal karotis dolaşımına oftalmik arter aracılığı ile geri akımla ve eksternal karotis arterden kan gelişi nedeni ile yüzeysel temporal arterler büyük ve pulsatil olabilir. Periferik nabızın kaybolması çoklu embolik olayların varlığını gösterebilir: Bu embolik olaylar olasılıkla inmeye neden olabilecek sistemik kardiyojenik embolizasyondan kaynaklanır. Üfürümlerin tanımlanması için kalp ve

büyük damarlar steteskop ile dinlenmelidir. Karotis arterden kaynaklanan ve tıkalı karotis arter hastalığı varlığını gösterebilen damar seslerini dinlemek için steteskop çene açısına yerleştirilir. Hekim herhangi akut tıkanma veya abdominal bir aort anevrizmasının belirlenmesi için batin bakısı yapılmalıdır. Pıhtılaşma bozukluğu ya da hemorajik veya trombotik inmeye yol açabilen trombosit bozukluğunun göstergesi olabilen peteşi veya purpuranın tanımlanması için deri bakısı yapılmalıdır¹.

Nörolojik bakı bilinç durumun değerlendirilmesi ile başlar. Hastalardan adlarını, bulundukları yeri, zamanı ve güncel olayları tanımlanmaları istenir. Baskın olmayan hemisferde inmesi olan bir hasta sorulara normal yanıtlar verebilir fakat inme oluştuğunu veya vücudun karşı (genellikle sol) tarafında zayıflık varlığının farkında olmayabilir. Konuşmanın akıcı olup olmadığının belirlenmesi için hasta konuşurken hasta dinlenerek konuşma değerlendirilmelidir. Normal kelimelerin kullanılıp kullanılmadığının veya kullanılmak istenene benzer fakat yanlış kullanılan (parafazi) uygunsuz kelimelerin kullanılıp kullanılmadığının belirlenmesi için konuşma içeriğinde incelenmelidir. Hastadan nesnelerin ve vücudunun parçalarının adlarını söylemesi ve söylenen cümleleri tekrarlaması ve verilen emirlere uyması istenir. Bu bakı genellikle solda olan baskın hemisfer lezyonlarının göstergesi olan anlamlı afazi veya algı afazisinin bulunup bulunmadığını ortaya çıkarır. Yakın ve uzun dönemli hafıza çağdaş ve geçmiş olaylar sorularak test edilmelidir ve hafıza hastanın bir dizi kelimeyi veya deyişi aklında tutup 5 dakika sonra tekrarlaması istenerek test edilir. Bilişsel yetenek, hastadan 4 veya 5 harfli bir kelimeyi normal ve tersinden hecelemesi istenerek veya basit çıkarma ve toplama işlemleri yapması istenerek değerlendirilmelidir. Algı, hastanın nereye dokunduğunu bilip bilmediği veya vücudunun birden çok bölümünün uyarılmasını hissedip hissetmediği değerlendirilerek test edilebilir. Uzaysal görme ve yapılandırma yeteneği hastadan zamanı gösteren bir saat çizmesi veya diş fırçası gibi bir aletin kullanımını göstermesi istenerek değerlendirilir¹.

Daha sonra kraniyal sinirler, papilla refleksleri, ekstraoküler hareketler, görme alanları ve göz dibi bakısı yapılmalıdır. Göz dibindeki koroiddeki alev şeklindeki hemorajiler subaraknoid veya intrakranial kanama oluşabilir. Akut kafa için basınç artışında bazen papilla ödemine ve retinal kanamaya neden olabilir. Göz hareketleri nistagmus açısından gözlenmelidir. Görme alanı bozukluklarının tanımlanması için sol ve sağ görme alanlarına eş zamanlı çift uyaranlar uygulanmalıdır¹.

Yüz, dil, çene ve damak hareketleri gözlenmelidir. Tek başına ağız sarkması üst motor nöron lezyonu varlığını gösterirken gözü kapayamama veya kaşını kaldıramama ile birlikte ağız sarkması fasiyal sinir veya çekirdeğin alt motor nöron lezyonu varlığını gösterir. İnflamatuvar nedenden kaynaklanan izole bir periferik fasiyal sinir lezyonu sıklıkla hatalı bir şekilde inme olarak algılanır fakat bir merkezi sinir sistemi lezyonu da kollateral hemiparazi gibi başka nörolojik bulguları eşlik ettiği alt motor nöron fasiyal zayıflığına yol açabilir. Hasta korneal refleks ve yüzdeki iğne batma duyusu yönünden test edilmelidir¹.

Motor bakı her omuz, dirsek, el bileği, parmaklar, kalçalar, dizler, ayak bilekleri ve ayak parmaklarındaki her eklemin hareketinden sorumlu kas grublarının, fleksiyonda ve ekstensiyonda gücü ve hareketliliği değerlendirilerek sürdürülür. Gevşeklik veya sertlik için kas tonusu test edilmelidir. İğne batması ve sıcaklık, titreşim, eklem pozisyonu duyusu değerlendirilmelidir. Derin tendon refleksleri refleks çekici ile uyarılarak incelenmelidir. Babinski refleksine bakılmalıdır¹.

Serebellar sistem hastalarının burunlarına ve bakı yapan hekimin parmağına tekrar tekrar dokunması istenerek ve hastadan topuklarını dizden ayağına doğru incik kemiğinin üzerinde, aşağı yukarı hareket ettirmesi istenerek yapılır. Hasta yürüyebiliyorsa yürüyüş de test edilmelidir. Geniş tabanlı yürüme spastik ve serebellar bozukluğu gösterir¹.

Nörolojik öykü ve bakı anatomik lokalizasyonun ortaya konması ve inmenin olası sebeplerinin belirlenmesi için sentezlenmelidir. Konuşmanın dışı vurumunda zorluk ve bir sağ hemiporazi genellikle frontal lob veya temporal lobları tutan bir sol serebral lezyon varlığını gösterir. Beyin kökünü tutan inmede genellikle alt motor nöron fasiyal zayıflığı ve göz dışı bakış zayıflığı ve ekstremitelerin karşı taraf hemiparazisi gibi lezyonun aynı taraf kranial sinir yetersizliklerinin eşlik ettiği çapraz bir sendrom oluşur¹.

Göz hareketleri inmenin serebral hemisferimi yoksa beyin kökünü tuttuğunun belirlenmesinde kritik önemdedir. Konjuge sabit bakışı etkileyen bir serebral lezyonda gözler karşı tarafa yönlendirilemez. Bu sol serebral bir lezyonda gözlerin sola kaymasına ve sağ hemiparaziye ve sağ serebral bir lezyonda gözlerin sağa kaymasına ve sol hemiparaziye neden olur. Konjuge sabit bakışı tutan bir beyin kökü lezyonunda gözler lezyon tarafına yönlendirilemez. Bu sol beyin kökü lezyonlarında gözlerin sağa

kaymasına ve bir sağ hemiparaziye ve sağ beyin kökü lezyonlarında gözlerin sola kaymasına ve bir sol hemiparaziye neden olur¹.

Bir inmenin damarsal alanı genellikle klinik bakı ile belirlenir. Bacaklardan daha çok yüzü ve kolu tutan bir paralizi olan hastada genellikle orta serebral arter alanında bir lezyon vardır. Oysa koldan daha çok bacağı tutan zayıflığı olan bir hastada genellikle anterior serebral arter alanında, duylarda bozuklukla birlikte aynı taraf hemianopsisi olan bir hastada genellikle posteriyor serebral arter alanını ile ilgili yada baziller bir lezyon vardır. Vertigo, nistagmus, yutma güçlüğü, ses kısıklığı aynı taraf horner sendromu, iğne batma duyusunun yüzün aynı tarafında ve vücudun ters tarafında azaldığı ve bazen aynı taraf ataksisi bulunan bir hastada genellikle o taraf vertebral arter veya posteriyor inferiyor serebellar arter alanında bir lezyon vardır¹.

İnmenin etyoloji ve şiddetinin belirlenmesi inme hastalarının uygun tedavisine karar verilmesinde kritik önemdedir. İnmenin şiddetinin ve beyin hasarının derecesinin Glaskow Koma Ölçeği (GKS) (**Tablo. 5**) ve NIHSS inme ölçeği (*National Institutes of Health Stroke Scale*) (**Tablo. 6**) kullanılarak değersel olarak belirlenmesi hem tedavi hem de hastanın prognozu hakkında değerli sonuçlar verir. İnme için tedavi edici madde ve yöntemlerle yapılan klinik araştırmaların çoğunda bu skalalar kullanılır ve tedavi endikasyonları özellikle trombolitik tedavinin başlatılıp başlatılmayacağına⁴⁰ karar verilirken, kısmen bu ölçeklere dayandırılır.⁴⁰ Dolayısıyla bu ölçeklerin kullanılması inme hastalarının ilk değeriendirilmesinde gittikçe dahada önem kazanmaktadır¹.

2.6.2. Laboratuvar İncelemesi

Hastaların uygun tedavisinin belirlenmesi için temel hematolojik ve serum biyokimyası testlerinin yapılması gereklidir¹. (**Tablo 7**) Tam kan sayımı ile serebral doku hipoksisine katkıda bulunabilen bir anemi, polisitemi, orak hücre anemisi veya tüketim koagülopatisi gibi bir kan hastalığının olup olmadığı belirlenebilir. Bu nedenle periferik kan yayması incelenmelidir⁴². Hiperkoagülobilite veya trombotik trombositopenik purpura⁴³ veya iskemik ve hemorajik inmelere yol açabilen idiyopatik trombotik purpuranın belirlenmesi için trombosit sayımı gereklidir

Tablo 5. GKS (Glaskow Koma Ölçeği)⁴¹.

Göz açma	
Kendiliğinden açar	4 puan
Sesli uyararla açar	3 puan
Ağrılı uyararla açar	2 puan
Yanıt yok	1 puan
Motor yanıt	
Emirlere uyar	6 puan
Ağrıyı lokalize eder	5 puan
Ağrıdan kaçır	4 puan
Ağrıya fleksör yanıt	3 puan
Ağrıya ekstensör yanıt	2 puan
Yanıt yok	1 puan
Sözel yanıt	
Anlamlı yanıt verir	5 puan
Konfüzyon	4 puan
Anlamsız yanıt	3 puan
Anlaşılmayan kelimeler çıkarma	2 puan
Yanıt yok	1 puan

Endokardit gibi enfeksiyöz etyolojilerin veya pnömoni gibi ikincil enfeksiyonların tanımlanmasına yardımcı olması ve lösemi gibi hematolojik kanserlerle ilişkili inmenin ekarte edilmesi için beyaz küre sayımı da önemlidir. Yüksekliğinde kanama kaynağını dışlamak ve antikoagülasyon veya trombolitik tedavi için bir temel değer elde etmek için protrobin zamanı ve kısmi tromboplastin zamanının ölçülmesi gereklidir. Kan yoğunluğunu artırabilen antikardiyolipin antikoru⁴⁴, protein C⁴⁵, protein S⁴⁶ ve fibrinojeni de içerecek yapılan daha detaylı koagülasyon incelemeleri ile özellikle genç inme hastalarında hiperkoagülabilité araştırılır⁴⁷. Özellikle hiperglisemi ve hipoglisemi olmak üzere inmenin şiddetine katkıda bulunan metabolik bozuklukların tanımlanması için kimyasal kan analizleri yapılır. Fokal nörolojik bozukluklar gösteren diyabetiklerde kapiller kan şekeri ölçümü yapılması uygun olacaktır.

Tablo 6. NIHSS İnme Ölçeği¹.

1. Bilinç düzeyi 0=Uyanık, tepkiler canlı 1=Uykulu, küçük uyarılarla uyandırılabilir 2=Tamamen tepkisiz, sadece refleks ve otonom fonksiyonlar vardır.	8. En iyi motor kol (Kol 90 derece tutulur) 0=Kol 90 derecede 10 saniye tutulur 1=10 saniyeden daha az tutulur 2=Kolu 90 dereceye getiremez 3=Kol düşüyor, yer çekimini yenemez 4=Hiçbir hareket yok, tam pleji
2. Bilinç düzeyi sorgusu (Hangi Aydayız? Kaç yaşındasın?) 0=Her ikiside doğru 1=Biri doğru 2=İkiside yanlış yada yanıt veremiyor	9. En iyi motor bacak (Bacak 30 derecede 5 saniye tutulur) 0=Bacak 30 derecede 5 saniye tutulur 1=Bacak 5 saniyeden daha az tutulur 2=Bacak yer çekimini yenmekte zorlanır. 30 dereceye getirilemez 3=Yer çekimini yenemez 4=Hiçbir hareket yok, tam pleji
3. Bilinçdüzeyi komutları (Gözlerini aç/kapa, elini kapa) 0=Her ikiside doğru 1=Biri doğru 2=İkiside yanlış yada yanıt veremiyor	10. Ekstremitate ataksisi (Parmak-burun, topuk-incik testi) 0=Yok 1=Bir ekstremitede var 2=İki ekstremitede var
4.En iyi dil (Resim-cisim adlandırır) 0=Normal 1=Hafif adlandırma hataları ve anlatımda bozukluk vardır 2=Sessiz veya global afazik	11. Fasiyal parazi 0=Normal 1=Minimal 2=Parsiyel 4=Tam
7. Dizartri 0=Normal 1=kelimeleri hafif karıştırır, anlaşılabilir 2=Anlaşılmaz konuşma	12. Duyusal (Yüz, kol, bacak, gövde, iğne ucuyla iki taraflı test edilir) 0=Duyu kaybı yok 1=Orta derecede duyu kaybı 2=Ciddi veya tam duyu kaybı
6. Bakış (Sadece horizontal göz hareketleri) 0=Normal 1=Parsiyel bakış paralizisi 2=Zorlu deviyasyon, total bakış paralizisi	13. İhmal 0=Yok 1=Görsel, işitsel, dokusal söndürme fenomeni 2=Şiddetli veya total duyu kaybı, dokunulduğunun farkında değil
5. Görme alanı (Her iki alanda test edilir) 0=Normal 1=Asimetri 2=Tam hemianopsi 4=Kortikal körlük	

Tablo 7. İskemik İnmeden Şüphelenilen Hastalarda Önerilen Tanısal Laboratuvar testleri⁵⁴.

1	Tam Kan Sayımı
2	Sedimentasyon
3	Kan Glukoz Düzeyi
4	Serum Elektrolitleri (Mg ve Ca'da içermeli)
5	Serum Kreatinin Düzeyi
6	Protrombin, Parsiyel Tromboplastin Zamanı
7	Elektrokardiyografi (EKG)
8	Akciğer Grafisi
9	İdrar Tetkiki
10	BBT veya MRG
11	Karotid Doppler USG
12	Holter Monitör
13	Transtoraksik veya Özefageal EKO
14	BBT veya MRG Anjiyografi
15	Lomber Ponksiyon

Çünkü hem hipoglisemi hemde nonketotik hiperosmolar durum focal nörolojik bozukluklarla kendini gösterebilir. Bu bozukluklar glikozun ayarlanmasıyla geri döner. Hiperglisemi iskemik inmenin sonlanımını olumsuz yönde etkileyebilir⁴⁸. Hiponatremi serebral ödemi artırarak iskemik inmenin sonlanımını kötü yönde etkileyebilir. Kalsiyum ve potasyum anormallikleri iskemik beyin bölgelerinde yetersiz beslenmeye neden olan kalp ritim bozukluklarına katkıda bulunabilir. Karaciğer fonksiyon bozuklukları ve böbrek anormallikleri inmeli bir hastada bilinç düzeyini değiştirerek daha ileri komplikasyonlara yol açabilir. Yüksek *kreatinin fosfokinaz* düzeyi, eş zamanlı olarak miyokard infarktüsünü tetikleyebilir. Fakat uzun süre hareketsiz yatan hastalarda da serum kreatinin fosfokinaz yükselebilir veya doğrudan iskemiyeye bağlı olarak artabilir¹. İnmeye neden olabilen veya inmeden kaynaklanan ve yaşamı tehdit edici bir hal alabilen kalp ritim bozukluklarının tanımlanması için EKG önemlidir. Atriyal fibrilasyon serebral iskeminin en önemli risk faktörlerinden biridir. Bu nedenle inmeli hastaların yatırılarak, monitörizasyon ile takibi gerekir^{49,50,51}.

2.6.3. Serebral İskemide Ayırıcı Tanı

Ani gelişen nörolojik fonksiyon kaybı nedeniyle serebrovasküler hastalığın ayırıcı tanısında zorluk olmadığı düşünülür. İnmenin birincil tanısı nörolojik bakıya

dayanır. Hasta ve/veya hastanın ailesinden öykü alınmasında zorluklar yaşanabilir⁵².

Fokal veya global nörolojik kayıp ani gelişimi, semptomların 24 saatten uzun sürmesi veya ölümün 24 saatten önce olması; semptomların travmasız damarsal kaynaklı olmasıdır⁵³. Ayırıcı tanı hızla yapılmalıdır. Ani gelişen nörolojik bozukluğa yaklaşım, hasta veya gözlemleyen kişiden dikkatli öykü alma ile başlar. Hastaneye başvuru sırasındaki klinik tablo hastanın durumunu ve teşhisin ilk basamağını gösterir. Öykü ve nörolojik bakı inme olup olmadığı hakkında bilgi verir⁵⁴. Tam öykü alımı, laboratuvar testleri tanıyı daha da kesinleştirmeye yardımcı olur. **(Tablo 8)**

Tablo 8.İskemik İnme Benzeri Semptom Yapan Vasküler Olmayan Sebepler⁵⁴.

Demiyelizan Hastalık (örneğin Multipl Skleroz)
Tümör
Abse, Ensefalit veya diğer enfeksiyonlar
Metabolik Bozukluklar (Hiper-hipoglisemi, Hiper-hipokalsemi, Hiper-hiponatremi)
Postiktal Defisit
Travma (subdural hematoma, kontüzyon)
Migren

2.7. Serebral İskemide Tedavi

İskemik inmenin tedavisinde amaç, hasarlı beyin dokusunu en az düzeye indirmek, oluşabilecek ikincil hasarları engellemektir. Ayrıca akut dönemde oluşabilecek komplikasyonların önüne geçmekte tedavinin diğer amacıdır. Antiagregan, antikoagülan, trombolitik, antiödem ve nöroprotektif tedaviler bu yaklaşımların ana başlıklarını oluşturmaktadır².

2.7.1. Akut İskemik İnmede Antiagregan Tedavi

Akut iskemik inmede üzerinde en çok araştırma yapılmış antiagregan ajan aspirindir. Tiklopidin, klopidoğrel, dipiridamol ve glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri ile akut dönemde tedavi konusunda yeterli bilgi henüz mevcut değildir. Aspirinin akut iskemik inmelerdeki rolünü araştıran üç önemli çalışma yapılmıştır. Bunlar MAST-I

(*Multicentre Acute Stroke Trial*), IST (*International Stroke Trial*) ve CAST (*Chinese Acute Stroke Trial*) çalışmalarıdır².

IST çalışmasında, ilk 14 gün boyunca sadece 300 mg aspirin tedavisi verilmiş olan grup ile aspirin dışı tedavilerin uygulandığı gruplar karşılaştırıldığında, sadece aspirin tedavisi uygulanan grupta tekrarlayan iskemi oranı %2,8 olarak izlenirken, aspirin dışı tedavi alan grupta bu oran %3,9 olarak saptanmıştır. Benzer şekilde aspirin grubunda ölüm oranında istatistiksel olarak düşük izlenmiştir. Tüm sonuçlar ortak olarak değerlendirildiğinde, aspirin ile tedavi edilen her 1.000 hastadan 11'inde iskemik inme engellenmiş, ancak bir hastada intrakranial kanama gözlenmiştir⁵⁵.

CAST çalışmasında ise 20.653 hastaya 160 mg aspirin tedavisi, ilk 48 saat içerisinde başlanmış, 4 hafta bu tedaviye devam edilmiştir. Aspirin grubunda izlenen ölüm oranı %3,3 iken plasebo grubunda bu oran %3,9 olarak saptanmıştır. İki grup arasında aspirin lehine ölüm oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Tekrarlayan inme oranındada aspirin lehine azalma saptanmıştır⁵⁶. Bu çalışmada ekstrakranial kanamalardaki artış aspirin grubunda istatistiksel olarak anlamlı iken; intrakranial kanamadaki artış, istatistiksel olarak anlamlı değildir. IST ve CAST çalışması ortak ele alındığında aspirin tedavisi verilen her 1.000 hastadan 11'inde iskemik inme engellenirken, 2 hastada intrakranial kanama gözlenmiştir^{55,56}.

Aspirin ve streptokinazın akut iskemik inmedeki rolünü araştırmayı planlayan ve streptokinaz grubunda artan intrakranial kanama nedeniyle yarıda kesilen MAST-I çalışmasında, aspirin alan grup ve plasebo alan gruplar karşılaştırıldığında, aspirin alan grupta erken ölüm plasebo grubuna göre anlamlı azaldığı izlenmektedir. Ancak hasta sayısı az olan ve alt grup analizleri yetersiz olan bu çalışmaya dayanarak net bir yorum yapmak mümkün değildir⁵⁷.

Akut iskemik inme olgularında belirgin sakınca yoksa ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile hemorajik inme dışlanmışsa, aspirinin bütün hastalara rutin başlanması gerektiği ileri sürülmüştür. Akut iskemik inme klavuzlarında bu doğrultuda aspirin kullanılmasını önermektedir⁵⁸.

2.7.2. Akut İskemik İnmede Antikoagülan Tedavi

Akut iskemik inmelere kullanılan tedavi seçeneği olan antikoagülasyon tedavinin etkinliğini kanıtlayan bir çalışma henüz yapılmamıştır. Heparin tedavisinin iskemik inmelere ilerlemeyi engellediği, embolik kökenli inmelere tekrarlayan embolileri azalttığı ve ileri derecede aterosklerotik büyük damarlarda tıkanıklığı önlemede etkin olduğu düşünülmekle birlikte, literatürde bunu kanıtlayan çalışmalar yoktur².

Kardiyoembolik inmede erken dönemde tekrarlayan emboli riski 1983 yılında “*Cerebral Embolism Study Group*”⁵⁹ ve 1986 yılında yayınlanan “*Cerebral Embolism TASK Force*”⁶⁰ çalışmalarında %2-22 oranında saptanmıştır⁶⁰. Erken dönemde heparinizasyonun tekrarlayan emboliyi engellediğine dair sonuçlar elde edilmekle beraber, elde edilen fayda ile heparinizasyon sonrası ortaya çıkan sakatlık ele alındığında bu hasta grubunda heparinizasyon için kesin bir karara varmak mümkün değildir. Heparine bağlı sakat kalma ortalama olarak her 100 hastanın 5’inde ortaya çıkmaktadır. Orta serebral arterin geniş infarktlarında, yüksek doz veya bolus heparin uygulaması ile antikoagülasyonda ve kontrol edilemeyen hipertansiyonlu vakalarda sakat kalımda artış olduğu gözlenmektedir².

1990’lı yıllarda yapılan çalışmalarda ise erken dönemde tekrarlayan iskemik inme oranları daha düşük düzeylerde saptanmıştır. Kay ve arkadaşları bu oranı 10. günde %1,3 olarak rapor etmiştir⁶¹. Benzer şekilde TOAST çalışmasında 7. günde %1,2⁶², IST çalışmasında 14. günde %2,8-4,9 (5049) ve CAST çalışmasında 28. günde %1,6-2,1 oranında tekrarlayan iskemik inme atakları bildirilmiştir⁵⁶. Bu yeni bilgiler ışığında risk/yarar hesaplarının tekrar gözden geçirilmesinin gerekliliği ortaya çıkmıştır².

Antikoagülasyonun etkinliği konusundaki çelişkilere ek olarak verilecek olan heparin tedavisinin şekli ve dozu hakkında bir görüş birliği mevcut değildir. Bolus enjeksiyon ve takiben devamlı infüzyon bir tedavi seçeneği olarak ortaya atılmıştır. Her ne kadar bolus enjeksiyonu ile tedavi etkinliğinin ortaya çıkmasında zaman kazanmak bir avantaj olsa da, bolus enjeksiyonunun intrakraniyal kanamayı artırdığı gözlenmiştir. Bu tedavi seçeneği venöz tromboemboli ve anstabil anjina pectoris olgularında güncelliğini korusa da, iskemik inmeli hastalarda tedavi etkisindeki gecikme komplikasyon riskine tercih edilmektedir ve bunun için bolus doz verilmeksizin devamlı heparin infüzyonu uygulanır. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerde ise tedavi

etkinliğini monitorize etme zorunluluğu mevcut değildir. Son dönemlerde ortaya çıkan heparinoidlerde ise henüz yeterli klinik tecrübe mevcut değildir².

Akut iskemik inmede antikoagülasyon ile ilgili olarak geniş hasta serilerinde yapılan çalışmalar ve sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

Kay ve arkadaşları, 1995 yılında 308 akut iskemik inmeli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, ilk 48 saatte başlanmak üzere, düşük doz nadroparin (düşük molekül ağırlıklı heparin), yüksek doz nadroparin ve plasebo tedavisi olmak üzere üç grup oluşturmuşlar. Altıncı ayda ölüm ve sakat kalım yönünden değerlendirildiğinde, düşük nadroparin tedavisi alan grupta %45, yüksek nadroparin tedavisi alan grupta %52 ve plasebo alan grupta %65 olarak saptamışlardır⁶¹. Erken ölüm, komplikasyonlar ve hemoraji açısından ise fark izlenmemiştir. Alt grup analizlerinden anlamlı sonuçlar çıkaracak genişlikte bir çalışma grubu olmadığından hasta seçimi konusunda belirgin fayda elde edilmemiştir⁶¹.

19.345 akut iskemik inmeli hastayı içeren IST çalışmasında heparin tedavisi alan ve almayanlar olarak iki ana gruba ayrılmış ve heparin alan grubun yarısına 5000 ünite heparin subkutan günde iki doz, diğer yarısına da 2500 ünite heparin subkutan günde iki doz verilmiştir. Tedaviye ilk 48 saat içerisinde başlanılmıştır. 14. günde heparin ve plasebo alan gruplar arasında ölüm oranları arasında fark gözlenmemekle beraber, heparin alan grupta semptomatik hemorajiye bağlı ölüm oranları anlamlı derecede yüksek izlenmiştir. Tekrarlayan iskemik atak oranları heparin alan grupta azalmakla beraber hemorajik inme oranlarının arttığı saptanmıştır. Ölüm ve ölümcül olmadan tekrarlayan inme oranları arasında heparin alan ve almayan grupta fark saptanmamıştır. Heparin alan hastalarda daha fazla beyin dışı kanama ve daha az pulmoner emboli izlenmiştir. Geniş infarkt alanı olan hastalarda heparin tedavisi ile sakat kalımda yükselme saptanmıştır. Atrial fibrilasyonu olan hastalar, tüm grup ile karşılaştırıldığında heparin tedavisine oranla daha yüksek oranda risk azaldığı gözlenmektedir. Ancak bu alt grupta semptomatik hemorajiye dönüşüm riski de artmış olarak izlenmiştir (%2,1). 6. ay itibarıyla ölüm ve sakat kalım oranında heparin alan ve almayanlar arasında fark izlenmemiştir. Bu çalışmada elde edilen veriler heparin tedavisi hakkında olumlu bilgiler sağlamamakla beraber iki noktanın göz önünde tutulması gerekmektedir. Birincisi; hastalara kısmi tromboplastin zamanı (aPTT) monitorizasyonu mümkün olmayan ciltaltı heparin tedavisi verilmiştir; aPTT monitörizasyonunu mümkün kılan

devamlı intravenöz infüzyon ile bir grup hastada, hemorajik dönüşüme yol açmadan, fayda elde edebilme ihtimali mevcut olabilirdi. İkincisi; hastaların sadece %3'ü ilk 3 saat ve %12'si ilk 6 saat içerisinde tedavi almışlardı, nispeten geç dönemde tedavi başlanması nedeniyle, çalışmayı dikkate alarak iskemik inme tedavisinde elde edilen faydadan çok, erken tekrarlayan inmeyi önlemedeki fayda hakkında yorum yapmak doğru olmaktadır. Bu çalışma eski çalışmalarla uyumlu olarak heparin tedavisinin venöz tromboemboliyi engellediği sonucuna varmıştır⁵⁵.

Bir çok araştırma antikoagülan tedavinin, erken tekrarlayan inmeyi önleme, kötüleşmeyi durdurma, prognozu düzeltme ve ölümü azaltma yönünde bir yararı olmadığını göstermiştir. Tromboembolizm fizyopatolojisini bilen deneyimli bir klinisyen, heparinin kırmızı trombusun büyümesini ve emboli kaynağı haline gelmesini engellemek için (çok seçici davranarak), bazı durumlarda bu ajanı kullanabilir. İleri derecede dar aterosklerozlu büyük damar, kardiyembolik inme, dural sinüs ve venöz tromboz açısından yüksek risklidir⁶³.

Seçilmiş hastalara acil antikoagülasyon endikasyonu koyan hekimlerin, farklı uygulama stratejileri vardır. İntravenöz heparin kullanımında aPTT değerinin, bazalin 1,5-2 katı kadar yükseltilmesi sağlanır. Hipertansif ve inme öyküsü bulunan hastalarda kanama riskinin daha yüksek olduğu unutulmamalıdır⁶³.

Başka bir uygulama intravenöz heparin vermeksizin oral warfarinle başlamaktır. INR 2,5-3 civarında tutulacak şekilde doz ayarlaması yapılır. Yüksek warfarin dozlarından kaçınmak gerekir. Günde 5 mg tek doz warfarinle optimum INR düzeyine birkaç günde ulaşılır⁶³.

Kardiyembolik inme olgularında; atrial fibrilasyon, mural trombus, yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü gibi erken tekrarlayan inme riskini artıran koşullar varsa, intravenöz heparin ve warfarini birlikte başlamayı tercih edenler vardır. Bu durumda aPTT ve INR değerleri dikkatlice monitörize edilir. INR yükselmesi sağlandıktan sonra heparin kesilerek, warfarinle uzun dönem sekonder korumaya devam edilir⁶³.

2.7.3. Akut İskemik İnmede Trombolitik Tedavi

Trombolitik tedavinin amacı, beyin kan akımını tekrar sağlamaktır ve iskemik

hasarı azaltmaktır. Trombolitik tedavide plazminojen aktivatörleri kullanılır. Bunlar plazminojeni plazmine çevirir, plazmin de fibrini parçalar⁶⁴. Akut iskemik inmede trombolitik tedavi uygulaması yeni değildir. Susman ve Finch 1958’de ilk kez, intravenöz (IV) yolla plazminojen kullanmışlar ve intraserebral kanama komplikasyonunun fazlalığına dikkat çekmişlerdir. Bu tip bir tedavinin, ancak erken dönemde uygulanabildiğinde yararlı olabileceğini belirtilmiştir. BBT öncesi bu dönemde, 1970’li yılların başına kadar daha çok IV Streptokinaz daha sonra ise IV Ürokinaz denendiği görülmektedir². 1963 yılında Mayer ve arkadaşları IV Streptokinaz ile ilk randomize kontrollü çalışmayı yayınlamıştır. İlk 72 saatte, 73 hastayı 37’si IV Streptokinaz ve tam doz heparin, 36’sını ise sadece heparin alacak şekilde sınıflandırmışlar, sonuçta; iyi prognoz açısından fark belirmediğini ancak ölüm ve semptomatik serebral kanama oranının streptokinaz grubunda 3,5 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma akut inme tedavisinde trombolizisin etkinliğini incelemeye yönelik çalışmaları tam anlamıyla başlatmıştır².

1980’lerin başına dek yaklaşık 20 yıllık bir süre içinde birkaç çalışma dışında trombolitik tedavi denemesi olmamıştır. BT öncesi bu dönemde tümör yada kanama gibi diğer lezyonların ayırımındaki problemlerin ve uygulamanın da genel olarak ilk 36 saatte yapılmasının sonuçlara olumsuz etkisi olduğu düşünüldüğünden, bu tedavi yöntemi özellikle 1980’li yılların ortalarında itibaren tekrar gündeme gelmiştir. Özellikle 1995 yılında bu konudaki büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmaların bitirilmesi ve arkasından yayınlanması ile SVH’lar gündeminin ilk sırasına oturmuştur. Klinik nörolojinin en çok konuşulan konularında birisi olmuştur. Bugüne dek literatürde bu tarz tedavinin uygulandığı hasta sayısı 5.000’ni geçmiştir².

Kısaca pıhtı ile tıkanmış bulunan serebral damarın pıhtı eritici ilaçlar ile açılması demek olan trombolitik tedavinin kullanıldığı randomize veya açık olgu serisi çalışmaları, semptom tabanlı ve anjiyografi tabanlı olmak üzere 2 gruptur. Bunlarda tedavi uygulaması semptom tabanlı çalışmalarda daha çok IV (sistemik) iken, doğası gereği anjiyografi tabanlı çalışmalarda daha çok (lokal) intra-arteriyel’dir. Semptom tabanlı çalışmalarda; tüm dışlama kriterlerini içerecek şekilde değerlendirme yapabilme süresi kısaltmakta ve tedavi daha erken uygulanabilmektedir. Bu süre yaklaşık olarak 90 dakikadır ve anjiyografi tabanlı çalışmaların yarısı kadardır. Ancak anjiyografi yapılmadığından tanı sorunu hiçbir zaman tam anlamıyla aşılamamaktadır².

Hem bu konudaki anjiyografi çalışmalarından, hem de anjiyografi tabanlı tromboliz çalışmalarının kontrol gruplarından elde ettiğimiz bilgilere göre, tedavi penceresi olarak öngörebileceğimiz ilk 6 saat içinde, akut iskemik inmeli hastalarının yaklaşık %20'sinde anjiyografik olarak gösterebileceğimiz, yani nispeten büyük damarlara lokalize bir tıkanma yoktur. Spontan rekanalizasyon oranı zaman içerisinde giderek artmaktadır. İlk 6 saatte yaklaşık % 75-80 hastada saptanan trombüsler ise genellikle büyük olup; %10 oranında da birden fazla yerdedir. Bu oran aslında kliniğin ağır ve infarktında büyük olacağı hastalardaki orandır. Tüm inme hastaları düşünülürse kuşkusuz daha az olacaktır. Ama trombolitik tedavinin esas hedef kitlesi zaten ağır hastalardır. Aynı zamanda anjiyografi ile küçük arteriyollerin net olarak görüntülenemediği de unutulmamalıdır. Yani bazen semptom oluşturan bir infarkt anjiyografide görülmeyen bir tıkanıklıktan kaynaklanıyor olabilir. Bu durum sadece tıkanıklık olan hastaların konu edildiği “anjiyografi tabanlı” çalışmalarda göz ardı edilmiştir. Anjiyografi negatif hastalarda trombolizisin etkinliği konusundaki bilgilerimiz ise kısıtlıdır. Ancak . NINDS-rtPA (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study*, 1995) çalışmasından bildiğimize göre, küçük damar hastalığı olanlar da, bu tedaviden yararlanırlar. Bu çalışmada tipik olarak. Anjiyografik damar içi trombusun belirlenebildiği aterotrombotik/embolik veya kardioembolik inmeli hastalar ile bu grup arasında tedavinin yararlılığı bakımından fark olmadığı net olarak ortaya konulmuştur².

Spontan rekanalizasyonun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Endojen fibrinolizin aktive olması neden olabilir. Zaman geçtikçe rekanalize olan hasta oranı artsa bile, rekanalizasyon şansı pıhtı retraksiyonu nedeniyle giderek azalmaktadır. Bu sıklığın giderek büyüyen artışını açıklayıcıdır. Aslında trombolitik tedavinin etkin uygulanımı için pıhtının kompozisyonunu bilmemiz gerekir².

Serebrovasküler pıhtılar ve emboliler, fibrin, eritrosit, trombosit, kolesterol kristalleri ve kalsifiye partiküller gibi çok çeşitli partiküller içerir. Pıhtıdaki fibrin ne kadar fazla ise diğer maddeler ne kadar az ise trombolitik ajan ile o kadar kolay eritilir. İnsan ve hayvanlarda trombolitik tedavi amacıyla kullanılan ajanlar çeşitli olup en sık denenmiş olanlar rtPA (*recombinant tissue Plasminogen Activator*), streptokinaz, ürokinazdır. rtPA'nın fibrine bağlı durumdaki plazminojene karşı aktivitesi serbest plazminojenden 400 kat daha fazladır ve fibrin spesifik plazminojen aktivatörü olarak

isimlendirilir. Fibrin spesifik olmayan plazminojen aktivatörleri fibrine yüksek afinite gösterdiği halde sensitivitesi düşük olduğundan bir taraftan fibrini yıkarken aynı zamanda albümin, faktör 5, 8, 9, 10 ve a2-anti-plazmin gibi maddeleri de yıkar. Bu nedenle sistemik koagülolitik bir durum oluşturur ve kanamaya meyil artar. Fibrine özgün olmayan ajanlar sistemik viskozitede azalmaya neden olarak mikrosirkülasyon üzerine olumlu etkiler yaratır². Trombolitik ajanlardan intravenöz rtPA, akut iskemik inme tedavisinde kullanım izni alan ilk ajan olmuştur. NINDS-rtPA çalışmasında tedavi edilen her 100 kişiden 13 kişinin iyileştiğinin gösterilmesi akut iskemik inme tedavisinde bir devrim sayıldı ve rtPA ilk spesifik terapötik ilaç kabul edildi. rtPA ile birlikte; ilacın hastalara verilme süresi, en az riskle en çok yarar görecektiren bireylerin seçimi ve tedavi etkinliğinin ölçüm kriterleriyle ilgili tartışmalar yoğunlaşmıştır⁶⁴.

NINDS çalışması; Amerikada 8 merkezin katılımıyla yapılmış olan randomize kontrollü bir çalışma olup, 624 hastada iki basamaklı olarak rtPA'nın etkinliğini araştırılmıştır. Birinci kısım da ilk 24 saat içinde rtPA'nın tam düzelme veya NIHSS de 4 puandan fazla azalma olarak belirlenen “erken klinik düzelme”ye, ön çalışma tarzında olan ikinci kısımda ise 3.ay sonunda “ölüm ve sakatlık derecesi üzerine olan etkisi” incelenmiştir². Bu çalışmada hasta alma ölçütleri geniş tutulmuştur. Belirlenebilen ani başlangıçlı, kesin iskemik inme kliniği olan erişkin hastalarda, ilk 3 saatte tedavi uygulanmıştır. Büyük klinik çalışmaların ölçütleri doğrultusunda trombolitik tedavi planlanan hastalarda aranacak koşullar vardır⁶⁴.

Çalışmaya alınmama ölçütleri ise (**Tablo 9**) özetlendiği gibi iskemik inmeyi taklit eden ama olmayan durumlar ile kanama riskini yükselten durumlardır. Hipoglisemi, hiperglisemi, inme başlangıcında epileptik nöbet, intrakraniyal kitle ve intra serebral kanama ilk katagorideki dışlama ölçütleridir. Protrombin zamanı (PTZ) 15'in üzerinde olanlar veya son 48 saatte heparin alanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Son 3 ay içinde inme geçirenler aspirin kullananlar çalışmadan çıkartılmıştır. Diğer bir önemli dışlama kriteri ise hipertansiyondur. Diastolik kan basıncı >110 mmHg ve/veya sistolik kan basıncı >185 mmHg olan hastalar dışlanmıştır. Bu çalışmada tedavi öncesi bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) çekilmesi zorunluluktur, ama sonradan belirteceğimiz gibi ECASS (*European Cooperative Acute Stroke Study,1995*)’da olduğu gibi erken infarkt bulgularının olmaması şeklinde bir dışlama ölçütü konulmamıştır. Eger BT’de serebral kitle veya kanama yoksa hastaya tedavi verilmiştir. Sonuçta

erken infarkt bulgularının %2-6 hastada olduğu gözlemlenmiş ve bu hastalar ayrıca değerlendirilmiştir ve hızlı düzelen hastalar da dahil edilmemiştir. Bu çalışmada ilk 24 saatte yani erken dönemde düzelme oranlarına bakıldığında, rtPA grubu plasebo dan farksızdır. Ancak ilk 24 saat sonunda rtPA grubunda ortalama olarak daha düşüktür. 3. ay sonunda rtPA tedavisinin fonksiyonel gidişata olan etkisi olumludur²

Tablo 9. Trombolitik Tedavi Verilecek Hastalarda Dışlama Ölçütleri¹.

NINDS-rtPA Çalışması Dışlama Kriterleri • Herhangi bir zamanda intrakraniyal kanama • Son 3 ay içinde inme veya kafa travması • Son 21 gün içinde GİS ve GÜS kanaması • Son 14 gün içinde büyük cerrahi • Son 7 gün içinde komprese edilemeyecek bölgeden arteriyel girişim • Oral antikoagülan kullanımı (PTZ >15 sn) • Son 48 saat için heparin kullanımı (aPTT normalden uzun) • Trombosit sayısı < 100000 • Kan şekeri < 50 mg/dl veya > 400 mg/dl • Hızlı düzelen ve minör semptomlarla karakterize inme • Subaraknoid kanamaya uyar klinik belirtiler • İnme başlangıcında epileptik nöbet olması • Büyük, erken geri-dönüşsüz infarktın BT bulguları • Sistolik KB > 185mmHg , Diyastolik KB >110 mmHg • Kan basıncı regülasyonu için agresif tedavi gerekliliği • Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü • Derin koma • Gebelik
ECASS Dışlama Kriterleri • Çok ağır nörolojik defisit • Hafif nörolojik defisit • Düzelen nörolojik defisit • BT’ de büyük erken geri-dönüşsüz infarkt bulguları • Önceden sakatlatıcı hastalığı olanlar • Sistemik hastalıklar ve kanamaya meyilli durumlar • 3 ay içinde travma, ameliyat, ponksiyon

Fonksiyonel aktiviteyi kısıtlamayacak düzeyde nörolojik hasarı olan veya hiç olmayan hasta sayısını artıran bu tedavi, 3. ayda mortalite oranını arttırmamaktadır. Sağ kalım oranı rtPA grubunda plasebodan daima daha yüksek kalmaktadır. Tedavinin etkinliği yaş, inmenin yarattığı nörolojik hasarın ağırlığı, daha önceden aspirin kullanıp kullanmama durumu ve başlangıçta yapılan inme sınıflamasına göre yani inmenin etyo-

patogenetik tipine göre değişmemiştir. Laküner infarktlı olgular diğer tipler kadar bu tedaviden yararlanmıştır².

İlk 36 saatte meydana gelen semptomatik kanama tPA grubunda %6.4 olup, bu plasebo'nun %0.6'lık oranından daha yüksektir. Ayrıca tedavi grubunda daha fazla hasta serebral kanamadan ölmüştür. Ancak 3. ay sonunda ölüm oranı rtPA grubunda daha azdır. Kanama hemen tamamen ilk 24 saatte olmaktadır ve 36. saatten sonra olan kanamalar tedavi ile ilgili değildir. Kanamaların yaklaşık %20'sinin infarkt alanı dışında olması önemlidir. Kanayan hastaların prognozu oldukça kötüdür. Bu hastaların %61'i 3 ay içerisinde ölmüştür. Buna göre başlangıçta nörolojik hasarın ağır olması ve BT'de erken infarkt bulgusu olması kanamayı artırıcı faktörler olarak belirlenmiştir. Kranial BT'de ödem bulgusu olması da kanama riskini artırır. BT'de ödem belirtisi olanlarda hemorajik dönüşüm %30, olmayanlarda ise %4 oranında görülmüştür. Sigara tiryakiliği de tromboliz nedenli kanamaları azaltır, veya diğer bir deyişle sigara içenlerde trombolitikler daha az oranda kanamaya yol açmaktadır².

ECASS (*European Cooperative Acute Stroke Study*,1995); inme tedavisinde trombolitik tedavinin diğer önemli bir ön açıcı çalışmasıdır. Bu çalışmada ilk 6 saatte, iskemik inmeli hastalarda 1.1 mg/kg dozunda rtPA IV olarak uygulanmıştır. Bu çalışmaya dahil edilme kriterleri NINDS'den önemli bir fark olarak belirtmek gerekir ki serebral BT'de orta serebral arter sulama alanının 1/3'ünü aşan alanda erken infarkt bulgusu olan hastalar bu çalışmaya alınmamıştır. İlk 24 saatte IV heparin veya antikoagülan kullananlar ve bilinç kaybı, göz kayması, hemiplajiler ve hafif defisitliler ile hızlı düzelenler bu çalışmada dışlanmıştır².

ECASS çalışmasında, eğitime rağmen bu çalışmada bu kriterlere bakılmadan bazen uygunsuz hastalara da rtPA uygulanmıştır. Bu gerçekte eleştirilecek bir çalışma değildir. Aslında gündelik yaşam pratiğini yansıtan iyi bir değerlendirmedir. ECASS'da tüm popülasyonda tedavinin olumlu etkisi görülmemiştir. Ama hedef popülasyonda 3. ayda Rankin Ölçeği daha iyi düzeydedir. 30. gün ölüm oranı hedef grupta istatistiksel olarak anlamlı çıkmamakla beraber tedavi grubunda daha yüksektir. Tedavi grubunda 90. günde yardıma ihtiyaç duymadan yaşama oranı artmaktadır. Özellikle hedef grupta rtPA'nın bu olumlu etkisi barizleşmektedir. ECASS'ın daha sonra yapılan bir sonuç analizinde ölmeyen hastalarda kliniği ağır olanların bu tedaviden özellikle yararlanma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. rtPA ile düzelme hızlı, hastanede kalış süresi kısadır.

ECASS’da 30. gün mortalitesi rtPA grubunda anlamlı olmamakla beraber yükseliyordu, bunda plasebo grubundaki %15 gibi şaşırtıcı düşük oranda etkili olmuştur. Bu oran NINDS’de %21 idi. 90. günde tüm popülasyonda tedavi grubunda %22.4, plasebo grubunda ise %15.8 ölüm olmuştur ve bu artış anlamlıdır. Vaka ölüm hızı hem tüm hastalarda ve hedef hasta grubunda analizinde rtPA ile artma görülmektedir ve 90. günde tüm hasta grubun analizinde bu artış istatistiksel olarak da anlam kazanmaktadır. Yine tüm popülasyonda intraserebral kanamadan ölme oranı rtPA ile artma eğilimindedir. Ancak bu iki artış da hedef hasta popülasyonda belirmemiştir. Bu sonuç rtPA’nın sadece iyi bir hasta seçiminde güvenli olabildiğini ancak yine de riskli olduğunu işaret etmektedir. ECASS’ta parankimal intraserebral kanama oranı tedavi grubunda %19.8 olup plasebo’nun %6.5’luk oranından anlamlı olarak fazladır. Özellikle BT’de erken infarkt bulguları orta serebral arter sulama alanının 1/3’ünden fazla ise, bu hastalarda kanama fazla ve tedaviden yararlanma azdır. Kısacası tedavi bu durumda zararlıdır².

İnme başlangıcı ve tedaviye başlama zamanı arasındaki süre arttıkça tedaviden elde edilen fayda düşmekle beraber. İntraserebral kanama oranlarında süre ile ilişkili bir artış saptanmamaktadır. Sonuç olarak; çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde ortaya üç önemli bulgu çıkmaktadır. Birincisi; erken tedavi trombolizden elde edilen fayda oranını arttıran en önemli etkidir. İkincisi; her ne kadar intravenöz tromboliz ilk üç saatteki zaman penceresindeki hasta grubu için onay alınmışsa da, bu zaman penceresinden sonra tedaviye başlanan bir grup hastada da tromboliz olumlu sonuçlar doğurabilmektedir; bu durumda hekime düşen bu hasta grubunu yakalayabilmektir. Son olarak da; tedaviye kadar geçen zaman ile birlikte kanama riskinde belirgin bir artış olmamaktadır. Başka bir ifade ile geciken tedavide fayda görülmemesinin nedeni kanama riskinde artış değildir; neden; muhtemelen zaman ilerledikçe iskemiden kurtarılabilecek dokunun (penumbra) hızlı bir şekilde geri dönüşümsüz olarak kaybedilmesidir².

1958 yılından bu yana akut iskemik inmede 2000 kadar hastaya trombolitik tedavi uygulanmıştır. Trombolitik tedavi intra-arteriyel yolla verildiği zaman IV yola göre damarı rekanalize etme olanağı daha fazladır². Trombolitik ajanlar serebral anjiyografi sırasında doğrudan tıkanmış veya daralmış bir serebral arterin içine uygulanabilmektedir. Tipik olarak iskemik inmenin başlangıcından sonraki 6 saat içinde

(tercihen ilk 3 saatte) uygulanmalıdır. Fakat intraarteriyel trombolitik ajanların uygulama süresi saatler alabilir. Doğrudan intraarteriyel ürokinaz ve tPA ile tıkanmış serebral yada vertebro baziller arterin açıklığının yeniden sağlandığını tanımlayan bildirimler vardır; bazı durumlarda klinik düzelme oluşmaktadır fakat kanama riski yüksektir¹.

İntra-arteriyel trombolitik tedavinin en önemli sakıncalarından biri rekanalizasyon sağlama işleminin nispeten uzun sürmesidir. Plasebo grubu olmayan bir çalışmanın sonuçlarında; retrospektif olarak IV rtPA çalışmaları ile karşılaştırılmış ve rekanalizasyon oranları IV tedavi verilenlere göre yüksek saptansa da nörolojik düzelme açısından anlamlı bir fark olmadığı ortaya konulmuştur. Bu bulgular kombine IV ve intra-arteriyel uygulama için randomize kontrollü çalışmaların gerekliliğini ortaya koymakta ve bu çalışmalar yapılana kadar klinik uygulama için yeterli bir kanıt olmadığını göstermektedir. İntraarteriyel yaklaşımla rekanalizasyon oranı yaklaşık %64, IV yaklaşımda ise bu oran %40 olarak bulunmuştur. Her iki yaklaşımda ölüm oranlarına bakıldığında vertebro-baziller sistemde, intraarterial %49, IV %58, internal karotid ve orta serebral arter tıkanmalarında ise bu oran sırasıyla intra-arteriyel %19 ve IV %28 olarak arteriyel yaklaşımda daha düşük olmakla beraber belirgin bir fark görülmemiştir². Semptomatik intraserebral kanamalara bakıldığında zaman IV yaklaşımda kanama %7, arteriyel yaklaşımda ise %7,4 olarak tespit edilmiştir. Her iki yöntem arasında prognozlar da belirli bir fark gözlenmemiştir. İntra-arteriyel yaklaşımda tıkanan arterlerin kollaterallerini, tıkanma derecesini ve yerini görme ve ona göre trombolitik ajan verme ayrıca mekanik olarak rekanalizasyon yapma olanağı vardır². Üç saat içinde bile, verilen rtPA'da parankimal kanama kontrol grubuna göre yüksektir. IV uygulamada, özel bir teknik ve alet gerekmeden anında uygulanabilir bir metottur. Buna karşın intraarteriyel yaklaşımda anjiyografi, kontrast madde enjeksiyonu, trombolitik ajanı vermek için geçen gecikme zamanı özellikle mikrokater kullanım becerisi, bunun içinde özel tecrübeli elemanların olduğu bir merkez gerekmektedir. Fakat intraarteriyel yaklaşımda tıkanan arterin kollaterallerini, derecesini ve yerini görme ona göre trombolitik ajan verme, ayrıca mekanik olarak rekanalizasyon yapma olanağı vardır. Bu intra-arteriyel tedavi için büyük bir avantaj olarak görülmektedir².

Trombolitik tedavi erken öldürücü ve semptomatik kanama yüksek olduğu halde, tedavi alan grupta ölüm ve sakatlığın azalması, bu olumsuz etkiyi gidermiştir.

Seçilmiş hastalarda akut dönemdeki yüksek kanama riski, uzun dönemde yatalaklığın azalması için göze alınabilir⁶⁴. Görüldüğü gibi trombolitik uygulaması önümüzdeki yıllarda da serebrovasküler hastalıkların en önemli konularından biri olacaktır. Bu hastaların kaderini değiştirecek potansiyeli olduğu artık anlaşılmış olan bu yöntemin en kısa zamanda tüm detayları ile doğru olarak öğrenilmesi kaçınılmaz olarak gereklidir².

2.7.4. Nöroprotektif Tedavi

Nöroprotektif tedavide amaç spontan veya terapotik rekanalizasyon anına kadar riskli nöronların canlılığını korumasını sağlamak ve reperfüzyon hasarını azaltmaktır. Ancak hayvan deneylerinden farklı olarak klinik araştırmalar ne yazık ki bu teorik dayanağı desteklememiş ve nöroprotektif ilaçlarla yapılan kontrollü klinik çalışmalardan bugüne kadar hiçbir sonuç çıkmamıştır⁶⁵.

Akut iskemik inme tedavisinde yararı en çok gösterilmiş olan tedavi reperfüzyon girişimleri olduğuna göre, reperfüzyon tedavisine nöroprotektif ilaçları eklemek, iskemik hasara karşı her bir seçeneği tek başına uygulamaktan daha etkili olacak gibi görünmektedir. Nöroprotektif tedavi ile aynı anda yada ondan hemen önce yapılacak trombolitik tedavinin, nöroprotektif ilacın etkinliğini artıracak varsayılır. Diğer yandan, önceden verilecek bir nöroprotektif ilaçta, reperfüzyon sağlayacak trombolitik ajanın verilmesine kadar geçen sürede, kurtarılabılır doku nöronlarının iskemiye dayanma gücünü artırabilir. Nöroprotektif ve trombolitik tedavi kombinasyonlarına birde fizyolojik koşulların eklenmesi, gelecekteki çalışma tasarımlarında daha çok yer alacaktır. İskemik hasarın kompleks yapısına karşı farklı girişimlerin potansiyel sinerjik etkilerinden yararlanılması amaçlanmaktadır⁶⁵.

2.8. Serebral İskeminin Komplikasyonları

İnme geçiren hastalarda, akut ve kronik dönemde birçok komplikasyon gelişebilir. **(Tablo 10)**. İnme sonrası komplikasyon gelişimi, farklı çalışmalarda %40-96 arasında değişen oranlarda belirtilmiştir. Gelişen komplikasyonlar, hem inmenin öldürücülüğünü artırır hem de rehabilitasyonun gecikmesine ve hastalarda daha çok

sakatlık gelişmesine neden olmaktadır. İnme sonrası ilk günlerde görülen ölümler genellikle beyin hasarı sonucu gelişirken, olayı takip eden haftalarda olan ölümler genellikle inme komplikasyonları sonucu meydana gelir. Bu nedenle inme sonrası gelişebilecek komplikasyonların neler olduğunun bilinmesi ve mümkünse önlenmesi, gelişen komplikasyonların erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesi için önemlidir⁶⁶.

Silver ve arkadaşları yapmış oldukları 1000 vakalık bir iskemik inme serisinde ilk haftada ölen hastaların çoğunun beyin ödemi sonucu öldüğünü, 2. ve 3. haftalarda ise tıbbi komplikasyonlar sonucu öldüğünü saptamışlardır⁶⁶.

Tablo 10. İskemik İnme Sonrası Gelişebilecek Komplikasyonlar⁶⁶.

Nörolojik ve Psikiyatrik Komplikasyonlar	Medikal Komplikasyonlar
* Beyin ödemi ve transtentoriyal herniasyon * Tekrarlayan inme * Epileptik nöbet * Hidrosefali * Uygunsuz ADH salınımı * Konfüzyon * Depresyon * Anksiyete bozukluğu * Baş ağrısı	* Kardiyo-vasküler komplikasyonlar * Pulmoner komplikasyonlar * Metabolik komplikasyonlar * yüksek ateş * Enfeksiyonlar * Gastrointestinal kanama * Vennöz tromboembolizm * Bası yaraları * Düşmeler * Malnütrisyon * Ağrı * İdrar inkontinansı * Fekal inkontinans ve konstipasyon * Bulantı-kusma * Spastisite ve kontraktürler

2.9. Akut Faz Reaksiyonu

İnflamasyonun şiddet ve derecesinin labaratuvar testleri kullanılarak ölçülüp sınıflandırılmasında temel sorun, inflamasyon kelimesinin kendisi, neden ve nasıl kaynaklandığı ile ilgili belirsizlikle ilişkilidir. İnflamasyonun kusursuz bir tanımını vermek güçtür. Yüzyıllar boyunca inflamasyon, kızarıklık, şişlik, ağrı ve ısı artışı gibi bilinen klinik terimlerle tanımlanmıştır. Işık mikroskopunun bu alanda kullanılması, inflamatuvar hücreler yoluyla infiltrasyon gibi histolojik bir tanımlamaya yol açmıştır.

Modern çağda inflamasyon, biyokimyasal yapılar ve moleküler düzeylerde gözlenen değişikliklerle tanımlanmaktadır. İnflamatuvar sürecin karmaşıklığı içinde inflamasyonun alışlagelmiş doku zedelenmesine lokal tepki tanımı, gerçek anlamını yansıtmaktan uzaklaşmaktadır. İnflamasyonun böylesine belirsiz bir tanımı laboratuvar testleriyle değerlendirilmesinin güçlüğünü açıkça ortaya koymaktadır⁶⁷.

Tüm sorunlara rağmen hekimler akut faz yanıtını kullanarak inflamasyon derece ve düzeyi hakkında bilgi sahibi olmaya çalışmaktadırlar⁶⁷.

2.9.1. Akut Faz Yanıtı

İnflamatuvar uyarıyı izleyen birkaç saat içinde toplu halde akut faz reaksiyonu (AFR) olarak adlandırılan çok sayıda sistemik ve metabolik değişimler kendini göstermeye başlar. AFR'nun birçok elementi inflamatuvar uyarının stresine karşı erken savunma veya uyum mekanizmalarını temsil eder ve doğuştan olan immün cevabı oluşturan unsurlar olarak kabul edilir⁶⁷.

AFR'nun ana bileşeni hepatositler yoluyla plazma proteinlerinin sentezinin değişiklikleridir. Bu akut faz reaktanları doku zedelenmesinden sonra plazma konsantrasyonları ve kinetiklerinde çeşitli değişiklikler gösterebilirler. Seruloplazmin ve kompleman bileşenleri gibi bazı konsantrasyonlar normalin yüzde 50 üzerine çıkarken; α_1 -asit glikoprotein, haptoglobulin ve fibrinojen gibiler birden fazla katlanarak artmaktadır. İnsanlarda iki temel akut faz proteini olan C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) sıklıkla yüzlerce kat artarak sağlıklı durumlarda olması gerekenin üstüne çıkarken; ciddi inflamatuvar durumlarda 1000 kattan daha fazla artış gösterir. Buna karşın albumin, transferrin gibi negatif akut faz proteinleri düşüş gösterebilir⁶⁷.

Hepatositlerle akut faz protein sentezi, inflamatuvar sürece katılan sitokinler yolu ile oluşur ve aktive olmuş monosit, makrofaj, endotel hücreleri ve diğer hücreler tarafından salınır. İnterlökin-6 (İL-6) akut faz değişikliklerinin temel indükleyicisidir. İnterlökin-1 (İL-1) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi diğer sitokinler daha sınırlı rol oynar. Bu etkiler İL-1 reseptör antagonisti ve çözünebilir sitokin reseptörleri gibi sitokin fonksiyonunun modülatörlerinden ve diğer hümmoral moleküllerden etkilenir⁶⁷. İL-1, İL-6 ve TNF- α özellikle akut faz yanıtın sürdürülmesinde önemlidir. Oksidatif

stresin kan-beyin bariyerinin membran ve protein içeriklerine direk etkisi dışında inflamatuvar sitokin üretimini tetikleyici ve mikroglialar ile lökositlerden proteaz salınımını arttırıcı etkisi vardır. Sitokinlerde kan-beyin bariyerinden sızıntıya neden olurlar. Ayrıca membran adezyon moleküllerinin yoğun sentezlenmesini arttırarak lökosit birikimine neden olur. Gerek hücre içi adezyon moleküllerinin aterosklerozlu bölgede endotel tarafından yoğun üretilmesi, gerekse endarterektomi preparatlarında aktive T lenfositleri ve makrofajların bulunması, akut inflamatuvar cevabın, plak oynaklığı ve semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmektedir. İskemik inme geçirenlerde CRP ve SAA yüksek olarak bulunmaktadır. Ayrıca yüksek CRP düzeyi ile kardiyovasküler olaylar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Aspirin ve statinlerin CRP' yi düşürerek inme riskini azalttığına ilişkin veriler elde edilmiştir²⁷. Akut faz proteinleri her zaman bir düzen içinde değişmez, buda yapının dengelenmesi için muhtemelen sitokinlerin etkileşimini ve değişik birlikteliklerini hatta değişen koşullarda ayarlanmasını içeren bağımsız ayarlanmış mekanizmaları gösterir. Evrenbilimsel varsayımlar akut faz protein konsantrasyonundaki değişimlerin, doku zedelenmesinin yol açtıkları ile baş edebilmek için fonksiyonel kapasitede gelişmeye yol açtığını düşündürmektedirler. Akut faz proteinlerine atfedilen fonksiyonel etkinlikler arasında konak savunmasına direk katılım (örn., kompleman yolağının aktivasyonu ile) proteinaz inhibisyonu ve antioksidan aktivite vardır. Akut faz proteinlerinin *in-vitro* etkileri *in-vivo* olaylara uygun olmayabilir ve bazı olgularda AFR yarar yerine zarar verebilir⁶⁷.

2.9.2. İnflamatuvar Yanıtta Lökositlerin Rolü

Mononükleer fagosit sistem, monoblastlar, promonositler ve monositlere ek olarak retiküloendotelal sistemin farklı doku makrofajlarından oluşur. Makrofajlar nötrofil fonksiyonlarının çoğuna sahip uzun süre yaşayan fagositik hücrelerdir. Ayrıca nötrofillerden farklı olarak birçok immünolojik ve inflamatuvar olaya katkıda bulunan sekreter hücrelerdir. Monositler nötrofillere göre daha yavaş bir *diapedesis* ile dolaşımı terk ederler. Kandan dokuya geçtikten sonra farklı anatomik bölgelere özgün fonksiyonlar kazanmış makrofajlara dönüşürler ('büyük yiyiciler'). Alveolar makrofajlar, karaciğer kupfer hücreleri, splenik makrofajlar, peritoneal makrofajlar,

kemik iliği makrofajları, lenfatik makrofajlar, beyin mikroglial hücreleri ve dendritik makrofajlar hepsi özelleşmiş fonksiyonlara sahiptirler. Makrofajlardan salınan ürünler arasında lizozim, nötral proteazlar, asit hidrolaz, arjinaz, kompleman parçaları, enzim inhibitörleri, bağlanma proteinleri, nükleozidler ve sitokinler (TNF- α , IL-1, -6, -8, -10, -12, -15, -18) yer alır⁶⁸.

Genel olarak monosit-makrofajlar, doğal immünite ile ilgili savunmanın ilk basamağında yer alırlar. Bununla birlikte, lipopolisakkaritlere bağlanma T lenfositlerine antijen sunma gibi fonksiyonların ve IL-1, TNF- α , IL-6, IL-12 gibi T ve B lenfositlerin antijen-özgün aktivasyonunda merkezi rol oynayan faktörlerin sekresyonunu yönlendirerek, kazanılmış immün yanıtın ortaya çıkmasında en önemli rolü oynarlar. Önceleri monosit-makrofajların immün sistemin esas antijen sunan hücreleri oldukları düşünülmüş olsada, şu anda; dendritik/Langerhans hücrelerinin vücuttaki en güçlü ve en etkili antijen sunan hücreler oldukları açıktır. Monosit-makrofajlar antikorla-kaplanmış bakterileri, tümör hücrelerini ve bazı otoimmün hastalıklarda normal hemotopoetik hücreleri yok etme gibi doğal immün fonksiyonlara aracılık ederler. Aktive makrofajlar antijen-özgün olmayan *litik* aktivitede rol oynayabilirler ve tümör hücrelerini antikor yokluğunda ortadan kaldırabilirler. Bu aktivitelere geniş ölçüde sitokinler (TNF- α ve IL-1) aracılık ederler⁶⁹.

Nötrofil proteazlar, antimikrobial etkilerinin ötesinde önemli roller oynar: aynı zamanda kazanılmış ve doğal immün yanıtı güçlendirir veya baskılar. Örneğin fagositoz sırasında salınan laktoferrin, TNF- α , IL-1 ve IL-2'nin salınımını azaltarak lenfosit proliferasyonunu inhibe edebilir. Proteinaz-3, monosit ve nötrofillerde membrana bağlı TNF- α ve IL-1'in serbest kalmasını sağlayarak bu sitokinlerin aktif formlarının salınmasını güçlendirdiği bildirilmiştir. Jelatinaz-B'nin pasif durumdaki IL-1'i aktif formuna dönüştürdüğü ve IL-8 aktivitesini; bu kemoatraktanı bölüp, salınımını artırma yoluyla nötrofil akımını arttırarak güçlendirdiği gösterilmiştir. Bir çalışma serisinde nötrofil elastazın, makrofajlar üzerindeki fosfatidilserin reseptörlerini bölme ve bozma yetenekleri sayesinde, proinflamatuvar bir rol oynadıkları öne sürülmüştür. Apoptotik hücreler membran değişikliklerine girerek fosfatidilserin'in kendi reseptörü ile etkileşmesi, Tümör Büyüme Faktörü (TGF- β) oluşturma yolunda, inflamasyonu baskılayan bir makrofaj yanıtına neden olur. Nötrofil elastazın varlığı bu etkileşimleri bozarak inflamasyonun sürmesine izin verebilir⁶⁷.

2.9.3. İnflamatuvar Yanıtta Trombositlerin Rölü

Dokuda lökositlerin birikmesi, inflamatuvar yanıt için gerekli bir olaydır. Lökositlerin damar dışına çıkmasının bugünkü modeli üç farklı yapışma (adhezyon) reseptörü ailesi olan selektinler, integrinler ve immünoglobülin üst-aile üyelerinin yer aldığı, bir seri çok basamaklı, ardışık lökosit-endotel hücre arası aktivasyonu gerektirir. Trombositler, lökosit birikimine de birçok yolla katılırlar. Dolaşımdaki kanda lökositler, daha çok trombosit PSGL (*P-selektin ile ana lökosit ligandı*)-1'in interaksyonu üzerinden aktive olmuş yapışkan trombositler üzerinde birikirler. Lökositlerin trombosit P-selektin üzerine olan bu ilk birikimini sıkı adhezyon ve migrasyonları izler. Bu etkileşimler, trombositlerin daha önceden damarsal yaralanmaya cevap olarak biriktiği hemostatik tıkaçlara lökosit toplanması için moleküler mekanizmalar sağlar. Araştırmalar göstermiştir ki trombositler, muhtemelen trombositlerde gösterilen PSGL-1 ile endotelial P-selektin arasındaki bir etkileşim yoluyla aktive edilmiş endotel hücreleri üzerine toplanabilirler. Bu temas trombositlerin aktivasyonu ile sonuçlandığında trombositler: stokin, kemokin, eikosanoid prekürsörleri veya doku iyileşmesini uyaran büyüme faktörleri gibi proinflamatuvar mediatörler salgılayabilirler⁶⁷.

Adhezyon moleküllerine ek olarak aktive edilmiş trombositler yüzeylerinde iki önemli proinflamatuvar mediatör barındırır. Trombosit aktive edici faktör (PAF) ve CD40 ligand (CD154). PAF makrofajlar, mast hücreleri, trombositler, nötrofiller, monositler, ve endotelial hücreler tarafından üretilen güçlü bir trombosit kümelenendirici bir fosfolipiddir. Trombosit aktivasyonu üzerine, PAF hızla sentezlenir ve endotel hücrelerinin plazma membranlarına yerleşir ve burada nötrofillerdeki kendi reseptörünü tanıyarak lökositlerin endotelial yüzeye integrinler aracılığı ile yapışmasıyla sonuçlanır. Aynı şekilde PAF, yapışkan aktive trombositlerin yüzeyine yerleştiğinde, nötrofilleri bağlamak için P-selektin ile birlikte ortak hareket eder. CD40, TNF reseptör ailesinin bir üyesidir. B hücreleri monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve endotel hücrelerinde bulunurlar. Trombositler CD40'ın ligandı olan CD154'ün ana kaynağıdır. Aktive trombositler üzerindeki CD154'ün endotel hücreleri üzerindeki CD40 ile etkileşimi, endotelde E-selektin, VCAM-1 (*vasküler hücre adhezyon molekülü*), ICAM-1 (*intersellüler adhezyon molekülü*), kemokin IL-8, MCP (*monosit kemoatraktan*

protein)-1 gibi moleküllerle proinflamatuvar reaksiyona sebep olur. Trombositler yapıştığında monosit, makrofaj ve fibroblastlar için kemotaktik olan Trombosit Geliştirici Faktör (PDGF) ve diğer bazı büyüme faktörleri sağlanır. PDGF: trombositler, monositler, makrofajlar, endotel hücreleri ve damar düz kas hücreleri tarafından üretilir, doku tamiri ve yara iyileşmesinde temel rol oynar. PDGF, inflamatuvar yanıtı yardım eden makrofaj, konnektif doku hücreleri ve düz kas hücreleri için güçlü bir mitojen ve kemoatraktandır⁶⁷.

2.9.4. Fibrinojen

Plazma fibrinojen değerleri yeni tanımlanmış risk faktörlerinden olup artmış düzeyleri ateroskleritik iskemik inme riski ve iskemik kardiyomiyopati riskini arttırmaktadır. Fibrinojen düzeyleri sıkı genetik kontrol altında olmasına rağmen çevresel faktörler de plazma düzeyini çok etkiler. Kan viskozitesini değiştirir ve kırmızı kürelerin ve trombositlerin agregasyonunu etkiler. Sigaranın bırakılması, egzersiz, hormon replasman tedavisi ve fibrat tedavisi plazma fibrinojen düzeylerini düşüren girişimlerdir. Fibrinojen düzeyinin 3.6 g/L düzeyinin üzerinde olması halinde geçici iskemik atak ve inme için OR 1.8'dir⁷⁰.

2.9.5. C-Reaktif Protein

C-Reaktif protein (CRP) tüm insanların plazmasında eser miktarda mevcuttur. 23 k-D subünitlerine kovalent olmayan bir bağla bağlanan 5 benzer altbirim içeren bir pentamerdir⁶⁷. Akut hastalığı olan bireylerin serumlarında *streptococcus pneumoniae*'nin hücre duvarındaki C-polisakkaride bağlanabilen bir madde varlığı ilk kez 1930'da tanımlandı. 1941'de bunun bir protein olduğu gösterildi ve C-Reaktif protein adı verildi. İnflamatuvar yanıtta artacak olan ilk AFP'lerinden ve aynı zamanda en dramatik konsantrasyon artışı gösterenlerden biridir. Belli başlı sentez yeri karaciğerdir⁷¹.

CRP'nin en önemli aktivasyon fonksiyonları, birçok biyolojik ligand ile etkileşimden ve Fc-gama reseptörüne bağlanarak immün sistem hücreleri ile etkileşiminden sonra C1q'dan başlamak üzere⁷⁷ klasik kompleman yolunu harekete

geçirmesidir. Böylece CRP doğal ve sonradan gelişen immünite arasındaki boşlukta köprü kurar ve erken etkili inflamatuvar yanıt sağlayabilir. CRP'nin diğer fonksiyonları ise anti-inflamatuvar olmasıdır, bu CRP'nin inflamatuvar olayların seyri sırasında birçok patofizyolojik rolünün olabileceğini akla getirmektedir⁶⁷.

Akut inflamatuvar uyarıyı takiben CRP konsantrasyonları, doku zedelenmesinin yaygınlığı ile orantılı olarak 2-3 gün içerisinde, hızlı bir şekilde en üst düzeye ulaşır. Eğer devamlı bir uyarı yoksa CRP düzeyleri oldukça hızlı bir şekilde düşer. Yarılanma süresi 18 saat kadardır. Ancak aktif romatoid artrit veya pulmoner tüberküloz gibi kronik inflamatuvar durumlarda veya yaygın malign hastalık varlığında serum CRP konsantrasyonları devamlı olarak yüksek seyreder⁶⁷. Diüurnal, mevsimsel ritimler, yaş faktörleri CRP seviyesini etkilemez⁷².

CRP konsantrasyonunun tek belirleyicisi sentez hızıdır. Buda direk olarak CRP üretimini tetikleyen patolojik sürecin yoğunluğunu yansıtır. Üretimi arttıran uyarı ortadan kalktığı zaman dolaşımdaki CRP konsantrasyonu hızla düşer. Buda hızlı gözlem ve karar gerektiren serebrovasküler olaylarda önemli bir tedavi ve prognostik yaklaşım sağlayabilir⁷².

İmmünoassey veya lazer nefelometri ile doğru bir şekilde ve uygun bir maliyetle serum CRP düzeyleri ölçülebilir. Sağlıklı erişkinlerde genellikle CRP'nin serum düzeyleri 0.2 mg/dl'nin altındadır. 1 mg/dl ile 10 mg/dl arasındaki değerler orta derecede artış, 10 mg/dl'nin üzerindeki değerler ise belirgin artış olarak kabul edilmektedir. 15-20 mg/dl kadar yüksek olan CRP değerleri bize bakteriyel enfeksiyonların varlığını gösterir⁶⁷.

CRP düzeylerinin klinik yorumunda muhtelif farklılıklar vardır. Labaratuvar birimleri farklı olabilir ve nüfus çalışmaları birbiri ile uyumsuz, normalden farklı dağılımlar gösterebilir. Bu yüzden CRP verilerinin değerlendirilmesinde parametrik istatistiksel testler uygun değildir. Normal yaşlanma ile CRP düzeyinde önemli sayılabilecek bir artış gözlenmiştir. Bunun nedeni düşük dereceli inflamatuvar olayların neden olduğu yaşla-ilişkili hastalıkları yansıtması olabilir⁶⁷. CRP'nin belirlenmesi 1. Organik hastalıkların taranmasında 2. İnflamatuvar hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde 3. Romatolojik hastalıklar, malign hastalıklar ve cerrahi sonrası araya giren enfeksiyonların saptanması 4. Bakteriyolojik inceleme için örnek almanın güç olduğu ve yenidoğan sepsisi ve menenjitte yönetiminde klinik olarak yararlıdır.

Kordon kanında CRP konsantrasyonu düşüktür fakat rahim içi enfeksiyonlarda çok yüksek seviyelere ulaşabilir. Vajinal doğumdan sonra yenidoğanda CRP düzeyleri birkaç gün yüksek seyreder, daha sonra normalin altına iner, 1-2 hafta içinde normal erişkin düzeyine ulaşır⁷¹.

Enfeksiyöz vaskülitler, enfeksiyonlar ve iskemik inme için önemli risk faktörleridir. Bu durum hemostaz dengesini koagülasyona doğru kaydıran tromboplastin veya inflamatuvar sitokinler gibi aktive olmuş monosit ürünleri nedeniyle olabilir. Akut faz proteinlerinin artmış sentezi ve lökositöz gelişmesi kanın akışkanlığını kötü yönde etkiler. Akut faz proteinleri inmede son yıllarda tekrar önem kazanmıştır. Bunlardan en önemlisi şüphesiz CRP'dir.

2.9.6. Sitokinler

Sitokinler, çok çeşitli hematopoetik ve hematopoetik olmayan hücre tipleri tarafından üretilen çözünebilir proteinlerdir. Hem doğal hem de kazanılmış immün yanıt için kritik önem taşırlar. Birçok immün, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalık durumunda görev alırlar. Sitokinler immün sistem hücrelerinin büyüme gelişme ve aktivasyonunun düzenlenmesinde ve inflamatuvar yanıtın oluşumunda rol alırlar. Farklı sitokinler benzer fonksiyonlara sahip olmakla birlikte bir sitokin birçok farklı hücre üzerinde etki gösterme yeteneğine sahiptir. Bu özellik sitokin reseptörünün birçok hücre tarafından içerilmesiyle mümkündür ve sitokin ağlarının oluşmasına yol açar⁶⁹. **(Tablo 11).**

Sitokinler, genel olarak hücrel aktivasyon, büyüme, farklılaşma, fonksiyonel hücre yüzeyi molekül ekspresyonu ve hücrel efektör fonksiyona yol açan gen aktivasyonu üzerinden etkilerini gösterirler. Bu bağlamda sitokinlerin immün yanıtlarının düzenlenmesinde ve birçok hastalığın patogeneğinde dramatik etkileri vardır⁶⁹.

Sitokinlerin etkileri şunlar olabilir; 1. Hedef hücre sitokini salgılayanla aynı olduğunda otokrin, 2. Hedef hücre yakınında olduğunda parakrin, 3. Sitokin dolaşıma katıldığında ve kaynağından uzakta etki ettiğinde endokrin etki denir⁶⁹.

Tablo 11. Sitokinler⁷⁹.

Sitokin	Reseptör	Hücre Kaynağı	Hücre Hedefi	Biyolojik Aktivite
TNF- α	TNF-R1, TNF-R2	Monosit/makrofaj, mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller, NK, T hücreleri, B hücreleri, keratinositler, fibroblastlar, timus epitelyal hücreleri	Eritrositler hariç tüm hücreler	Ateş, anoreksi, şok, kapillar sızma sendromu, lökosit sitotoksitesini artırır. NK hücre fonksiyonunu, akut faz protein sentezini, proinflamatuvar sitokin yapımını artırır.
TNF- β	TNF-R1, TNF-R2	T ve B hücreleri	Eritrositler hariç tüm hücreler	Hücre sitotoksitesi, lenf düğümü ve dalak gelişimi
IL-1 α, β	Tip1,2 IL-1R	Monosit/makrofajlar, B hücreleri, fibroblastlar, timus epitelyal hücreleri, endotelyal hücreler	Bütün hücreler	Adezyon molekülü sentezi, nötrofil ve makrofaj göçünü artırır. Şok ve ateşi taklit eder. Hepatik akut faz reaktanların sentezini artırır. Hematopoezi kolaylaştırır.
IL-2	IL-2R	T hücreleri	Monosit/makrofaj T hücreleri, B hücreleri	T ve NK hücre aktivasyonu ve proliferasyonu, B hücre büyümesi, artmış monosit/makrofaj sitolitik aktivitesi
IL-3	IL-3R	NK, T hücreleri, mast hücreleri	Monosit/makrofaj, mast hücreleri, eozinofiller, kemik iliği progenitörleri	Hemopoetik progenitörlerin sitümlasyonu
IL-4	IL-4R	T hücreleri, mast hücreleri, bazofiller	Monosit/makrofaj, NK, T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller, eozinofiller, endotelyal hücreler	Yardımcı T hücre çoğalması ve farklılaşmasını, B ve plazma hücre farklılaşması. Fakat T hücre ve monosit üzerine anti-inflamatuvar etkisi vardır.
IL-5	IL-5R	T hücreleri, mast hücreleri, eozinofiller	Eozinofiller, bazofiller ve fare B hücreleri	Eozinofil aktivasyonu ve migrasyonunu düzenler
IL-6	IL-6R	Monosit/makrofajlar, B hücreleri, fibroblastlar, timus epitelyal hücreleri, endotelyal hücreler	Monosit/makrofaj, T hücreleri, B hücreleri, hepatosit	Akut faz protein yapımı, T, B hücresi, miyelom hücresi ve osteoklastın büyümesi ve farklılaşması
IL-7	IL-7R	Kemik iliği timus epitelyal hücreleri	T hücreleri, B hücreleri, kemik iliği hücreleri	B, T ve NK hücre prokürsörlerinin farklılaşması, T ve NK hücrelerinin aktivasyonu
IL-8	CXCR1-CXCR2	Monosit/makrofaj, T hücreleri, nötrofiller, fibroblastlar, epitelyal ve endotelyal hücreler	Monosit/makrofaj, T hücreleri, nötrofiller, bazofiller ve endotelyal hücreler	Nötrofil, monosit ve T hücresinin tutunma ve migrasyonunu artırır. Bazofilden histamin salınımını uyarır. Anjiyogenezi stimüle eder. Hepatik prekürsörlerin proliferasyonunu baskılar.
IL-9	IL9R	T hücreleri	Mast hücreleri, B hücreleri, kemik iliği progenitörleri	Mast ve T hücre büyüme ve çoğalması, IgG ve IgE yapımı, onkogeneizde IL-4 ile birlikte çalışır
IL-10	IL-10R	Monosit/makrofaj, mast hücreleri, T hücreleri, B hücreleri, keratinositler	Monosit/makrofaj, mast hücreleri, T hücreleri, NK hücreleri	B ve mast hücre aktivasyon ve farklılaşmasını uyarır. Ancak T hücre farklılaşmasını inhibe eder. Makrofaj proinflamatuvar sitokin inh.

Sitokinlerin temel aminoasit dizilimleri göz önünde bulundurulduğunda 5 reseptör grubu vardır. Sitokinlerin plazma konsantrasyonları ve sitokin reseptörleri klinik olarak oldukça yararlıdır. Ancak plazma yarı ömürlerinin kısalığı, bloke edici faktörlerin varlığı, doğal inhibitörler ve diğer teknik nedenler ile sayısal değer olarak ölçülmelerinde sorunlar vardır. IL-6 inflamatuvar uyarıya, başlangıçta çok hızlı değişikliklerle ve CRP ve SAA'dan daha fazla oranlarda yanıt verebilir. Akut ve kronik inflamasyon ve travma, IL-6 düzeylerinde artma ile birlikte hastalığın seyri ve şiddeti ile uyumludur. Farklı hastalıklarda değişik şekilde sitokin cevaplarının saptanması nedeni ile sitokinlerin tanısal değeri olabileceği ileri sürülmektedir. Ancak sitokin ve reseptörlerinin ölçümlerinin yüksek maliyeti, sınırlı kullanılabilirliği ve standardizasyonunun olmaması nedeniyle halen klinik kullanımda ümit verici görünmemektedir⁶⁷.

IL-1; hipotalamusta ateş mekanizmasının başlatılması, kemik iliğinden lökositlerin hareketi, lenfosit ve nötrofillerin aktivasyonu gibi pek çok fonksiyona sahiptir. TNF- α , IL-1'in birçok etkisini arttıran bir pirojendir. Gram negatif şok patogenezinde, toksik oksijen ürünlerinin yapımında etkilidir. TNF- α ek olarak, birçok kronik hastalıkta görülen aşırı tüketime (Kaşeksi) neden olan katabolik değişiklikleride artırır⁶⁸.

Ayrıca TNF- α , IL-1 ve diğer sitokinler tarafından fibroblastların taklit edilmeleri, matriks parçalanmasını taklit ederek fibroblastın proinflamatuvar aktivitesiyle sonuçlanır. Parçalanmış kollejen peptitleri ve fibronektin, kemotaktik özellikleriyle lenfosit ve monosit toplanmasını sağlarlar. TNF- α ve IL-1'in ikisinde fibroblastların IL-6 üretimini taklit ederler. IL-6 hepatositlerde akut faz proteinlerinin en önemli arttırıcısıdır ve plazma hücre çoğalmasının önemli bir destekleyicisidir⁷³.

İskemik beyin hasarında, inflamasyon hem hastalık patogenezinde hemde klinik seyir ve prognozda rol oynayan bir faktör olarak önem kazanmaktadır. İskemik beyin hasarına ikincil akut faz cevabı, eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği veya fibrinojen yüksekliği ile tespit edilmiştir. Proinflamatuvar sitokinler içinde en çok çalışılanlar IL-6, TNF- α ve IL-1 β 'dir. Bunlar başlıca monositlerce üretilir, ancak az olarak fibroblast, endotel hücreler veya mikroglialar tarafından üretilir⁷².

IL-1, özellikle IL-1 β santral sinir sisteminde mikroglial hücreler, astrositler, nöronlar ve endotelial hücreler tarafından sentezlenir. Nöronal hasar olduğu zaman

üretimi artar. Beyinde üretilen IL-1'in iske mi sonrası akut nörodejenerasyonda ve eksitotoksik hasarda aracılık ettiği gösterilmekle birlikte, belirleyici seviye halen bilinmemektedir⁷².

TNF- α aktivitesi serebrovasküler hastalıklarda yüksek olarak gösterilmiştir. Beyin Omirilik Sıvısı (BOS) PDGF (trombosit aktive edici faktör) seviyeleri ile TNF- α seviyeleri paralel bir artış göstermektedir. İnme risk faktörleri taşıyan hayvanların, serebral hasar sonrası protrombotik, proinflamatuvar ve kemotaktik mediyatörleri kontrol grubundan daha fazla salgıladığı tespit edilmiştir⁷².

İskemik inmenin akut fazında IL-6'nın periferik kanda hızlı bir yükselişi tespit edilmiştir. Bu durumun beyin hasarının erken fazında mononükleer fagositlerin aktivasyonunu gösterdiği düşünülmüştür. İnme hastalarında IL-6; enfart hacmi, vücut ısısı, glukoz ve fibrinojenle korele bulunmuştur. IL-6 immünregülatuvar, trofik ve proinflamatuvar özellikler taşıyan bir sitokindir. BOS'ta IL-6'nın Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tutulumlu vaskülitlerde önemli olduğu kanıtlanmıştır. IL-6 aktivitesi ile, SSS hastalık aktivitesi paralellik göstermektedir. IL-8 seviyeleride BOS'ta yüksek bulunmuştur. BOS'ta iskemik serebral lezyonlu hastalarda ICAM-1, VCAM-1, E-selektin ve PECAM-1 (*platelet endotelial hücre adezyon molekülü*) düzeyleride yüksek bulunmuştur⁷².

Kemokin terimi ise, sitokinlerin, hücreler arasında kemotaksiye aracılık eden özgün bir grubu için kullanılmaktadır. IL-8 interlökin olarak isimlendirilmiş tek kemokindir. Heparin bağlama özelliğine sahip, bazik polipeptit yapısında olan bir sitokindir ve akut inflamasyonlarda damarlar arası trafiği kontrol eder.

Kompleks düzenleyici etkileşimler (Agonist/Antagonist) süren inflamatuvar yanıtları baskılamak için vardırlar. Bu durum sıklıkla sitokin etki yollarını düzenleyen antagonist sitokinlerin ve çözünür reseptörlerin paralel sekresyonu ile baş arılır. Böylece Th-1'in (T helper-1) TNF- α ve IL-1 üzerinden yaptığı yanıtlar kısmen Th-2 (T helper-2) tipin sitokinleri (IL-4 ve IL-10) ile baskılanır. Th-2 yanıtları, Th-1 yanıtlarını dengeler ve Th-2 yanıtın eksik olduğu durumlarda, abartılı Th-1 yanıtı gözlenebilir. Benzer düzenleyici halkalar diğ er lökositler için çalışır, TNF- α ve IL-10'un makrofaj sitokin salınımı ve etki fonksiyonu üzerine dengeleyici etkileri mevcuttur⁷⁴.

İnhibitör sitokin aktiviteleri genellikle proinflamatuvar sitokinlere göre tanımlanır. Örneğ in IL-10, TNF- α ve IL-1 β 'nin pek çok inflamatuvar etkilerine karşı

koyar. Adhezyon-molekül ve MHC (hücrel tanımlayıcılar) sentezini azaltır, fakat B hücre aktivasyonunu ve immünglobülin sekresyonunu güçlü bir şekilde aktive eder. Benzer olarak normalde proinflamatuvar bir unsur olarak kabul edilen TNF- α T hücre fonksiyonunun ayarlanmasında önemli bir role sahip olabilir. Önemli bir nokta inflamasyonun en uygun şekilde baskılanması için sitokin birlikteliklerinin gerekliliğidir.(örn, IL-4, IL-10 ve IL-11 birlikteliklerini içeren kombinasyonlar). Anti-inflamatuvar sitokinlerin yalnız başına uygulanmasının kronik hastalıklar bağlamında pek etkisi yoktur⁷⁴.

Yeni olarak lökositler arasında denge etkileşimlerin ayarlanmasında sitokinlerin rolü ortaya çıkmıştır. Böylece anti-inflamatuvar yollar, hücre temasını takiben, sitokin-aktive T hücreleri ile IL-10 salınımını monositler üzerinden arttırabilirler. Örnek olarak kısmen T hücre bağımlı olan romatoid artritte, sinovyal membranın IL-10 salınımı, TNF- α salınımının ayarlanması için geri bildirim olacaktır⁷⁴.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda verilerin standart bir şekilde toplanabilmesi amacıyla veri toplama formu oluşturuldu. Veri toplama formunda; yaşı, cinsiyeti, acil servise geliş tarihi, acil servise sevk edilerek ambulans ile mi, yoksa hastanın kendi aracı ile direkt mi geldiği, hastanın acil servise başvurana kadar geçirdiği süre, daha önce ki tıbbi öyküsü (Daha önce bir kronik hastalığı olup olmadığı veya daha önce bir serebrovasküler olay geçirip geçirmediği), Glaskow koma ölçeği, NIHSS ölçeği, beyin tomografisi sonucu, çalışma dahilinde yer alan laboratuvar verileri, hastanın nöroloji yoğun bakıma yatırıldıktan sonra sonlanımına (Taburcu veya eksitus) kadar geçen süre, hastanın sonlanım şekli, çekilen beyin tomografilerinde görülen iskemik alanın hacmi yer almaktaydı ve çalışma süresince bunlar detaylı olarak kayıt altına alındı.

Bir kesitteki Lezyon Hacmi = lezyon alanı x kesit kalınlığı belirlenerek hesaplanarak bu formülle tek bir kesitteki lezyon hacmi bulundu. Lezyonun bulunduğu kesitlerdeki hacimler toplanarak toplam lezyon hacmi hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünden acil servise başvurudan ve tanı konulduktan sonra ve hastaların taburculuklarında önce çalışmada kullanılmak üzere kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinden C-reaktif protein (CRP), beyaz küre (WBC), fibrinojen, trombosit, interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interlökin 6 (IL-10), tümör nekroz factor-alfa (TNF- α) düzeyleri çalışıldı. Alınan kan örneklerinin analizi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi merkez laboratuvarında çalışıldı.

WBC ve trombosit için; Kan örnekleri EDTA'lı tüpe alındı ve örnekler otomatik hematoloji analizi yapan Symex XT-2000i (Roche®) markalı alet ile çalışıldı. Analiz lazer empedans flow sitometri yöntemi ile yapıldı. WBC normal değeri 4-10 uL ve trombosit normal değeri 150-500 uL idi.

Fibrinojen için; Kan örneği 0.8 ml sitrat dolu olan tüpe 1.2 ml kan eklenerek MDA Fibriguik® markalı alet ile enzimatik polimerizasyon yöntemi ile çalışıldı. Fibrinojen normal değerleri 200-400 mg/dL idi.

CRP; Monoklonal antikor yöntemi ile Dade Behring BN II (Roche®) ile çalışıldı ve referans aralığı BCR CRM 470' e göre standardize edildi. CRP normal değerleri 0-8.2 mg/L idi.

İnterlökin ve TNF α düzeyleri ise; ELİSA yöntemi ile çalışıldı. IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF α düzeyleri klinik olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 17 programından yararlanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kesikli değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kesikli değişkenlerin grup karşılaştırmaları için Ki-Kare testi, sürekli değişkenlerin grup karşılaştırması için Mann-Whitney testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin giriş ve çıkış değerlerinin karşılaştırılması için bağımlı t-testi, dağılımının normal olmadığı durumlarda Wilcoxon testi uygulanmıştır $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışma süresince 115 hasta acil servise akut iskemik inme tanısı aldı. Bu hastaların 18'i takipleri sırasında yeniden inme geçirdikleri için, 12 hasta kronik hastalıkları olduğu için (intrakraniyal kitle, kronik böbrek yetmezliği, intraabdominal kitle, karaciğer yetmezliği), 8 hasta nöroloji yoğun bakımda yatarken yapılan tetkik sonrası kanama komponenti olan iskemik inme tanısı aldığından çalışma dışında tutuldu. İki hastanın ise bilgisayarlı beyin tomografilerine ulaşamadı. Çalışmaya 75 hasta dahil edildi. Bütün hastalar nöroloji yoğun bakımda takip edildi ve inme için standart tedavi aldılar. İnme ile başvuru arasındaki süre uygun olmadığı için hiç bir hastaya trombolitik tedavi verilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 36'sı kadın (%48) ve 39' u erkek (%52) idi. Hastaların yaş ortalaması 66.8 ± 15.8 idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 70.4 ± 11 ve erkek hastaların yaş ortalaması 63.4 ± 12.9 idi ($p=0.005$). Hastalar inme geçirdikten sonra ortalama 13.5 ± 15.8 saat sonra acil servise başvuruda bulunmuştu. Başvuruda bulunan hastaların 48'i (%64) acil servise diğer tedavi kurumlarından ileri tetkik ve tedavi amacıyla kurumumuza gönderilirken 27 (%36) hasta kendi araçlarıyla acil servisimize getirilmişlerdi (**Tablo 12**).

Hastaların takip ve tedavileri süresince 5 kadın hasta (%13.9) ve 5 erkek hasta (%12.8) öldü. Taburcu olan ve ölen erkek kadın hastalar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık yoktu ($p=0.999$). Sevk edilen 8 hasta (%16.7) ve doğrudan başvuran 2 hasta (%7.4) takipleri sırasında öldü. Sevk edilen ve doğrudan acil servise getirilen ve kaybedilen hastalar ile taburcu olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.314$) (**Tablo 13**).

Tablo 12. Hastaların Genel Özellikleri

		Ortalama ± Standart Sapma	Median (Min-Max)
Yaş	Kadın	70.4 ± 11	72.5 (42-88)
	Erkek	63.4 ± 12.9	63 (26-84)
	Genel	66.8 ± 12.4	69 (26-88)
Başvurana kadar geçen süre		13.5 ± 15.8	6 (1-72)
Başvuru şekli ve yüzdesi	Sevk	48 (%64)	
	Direkt	27 (%36)	
Hasta sayısı ve yüzdesi	Erkek	36 (%48)	
	Kadın	39 (%52)	

Tablo 13. Hastaların Ölüm ve Taburculuk Durumuna Göre Değerlendirilmesi.

		Ölüm sayısı ve yüzdesi	Taburcu sayısı ve yüzdesi	p
Cinsiyet	Kadın	5 (13.9)	31 (86.1)	0.999
	Erkek	5 (12.8)	34 (87.2)	
Başvuru şekli	Sevk	8 (16.7)	40 (83.3)	0.314
	Direk	2 (7.4)	25 (92.6)	

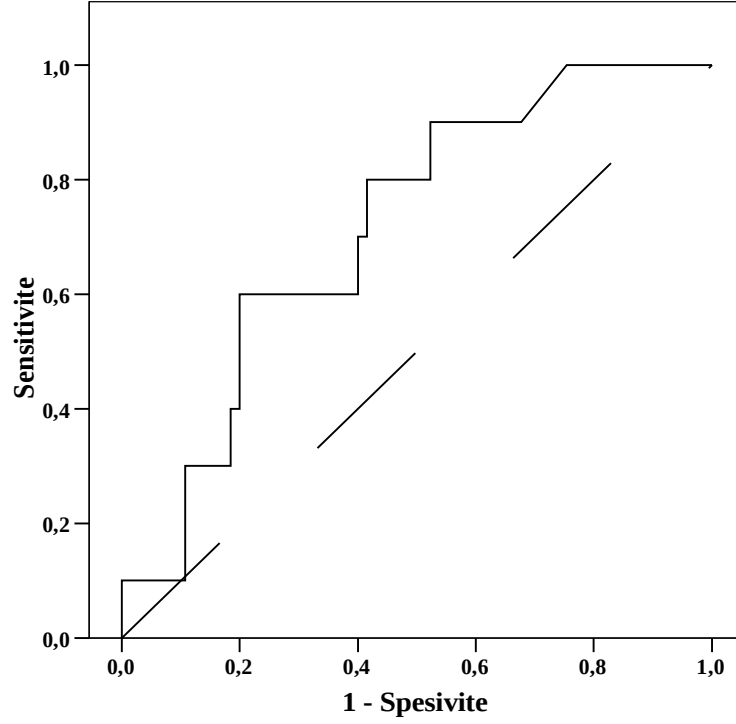
Ölen ve taburcu olan hastaların genel özellikleri, başvuru sırasında alınan kan örneklerinden çalışılan akut faz reaktanları ve sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında; Ölen hastaların ortalama yaşı 68.8 ± 8.5 ve taburcu olan hastaların ortalama yaşı 66.4 ± 13 ($p=0.791$). Ölen hastaların ortalama yatış süresi 5.9 ± 4.1 ve yaşayan hastaların ortalama yatış süresi 12.2 ± 5.7 ($p=0.001$). Ölen hastaların başvurana kadar geçirdiği ortalama süre 12.2 ± 9.8 ve taburcu olan hastaların başvurana kadar geçirdiği ortalama süre 13.7 ± 16.6 ($p=0.472$). Ölen hastaların başvuru anında hesaplanan GKS'u 9.6 ± 1.6 , yaşayan hastaların başvuru anında hesaplanan GKS'u 13.5 ± 2.1 ($p<0.001$). Ölen hastaların başvuru anında hesaplanan ortalama NIHSS skoru 22.4 ± 6.7 ve yaşayan hastaların başvuru anında hesaplanan ortalama NIHSS skoru 8.8 ± 6.4 ($p<0.001$). Ölen hastaların başvuru anında ölçülen ortalama WBC değeri 11.6 ± 3.8 ve yaşayan hastaların başvuru anında ölçülen ortalama WBC değerleri 10.1 ± 3.3 ($p=0.168$). Ölen hastaların başvuru anında ölçülen ortalama trombosit değeri 228 ± 60 , yaşayan hastaların başvuru anında ölçülen ortalama trombosit değeri 268 ± 104 ($p=0.193$). Ölen hastaların başvuru anında ölçülen ortalama fibrinojen değeri 568 ± 24 , yaşayan hastaların başvuru anında ölçülen ortalama fibrinojen değeri 490 ± 188 ($p=0.296$). Ölen hastaların başvuru anında ölçülen ortalama CRP değeri 39.2 ± 45.9 , yaşayan hastaların başvuru anında ölçülen ortalama CRP değeri 20 ± 32.6 ($p=0.029$). Ölen hastaların başvuru anında ölçülen ortalama IL-6 değeri 51.6 ± 86.9 , yaşayan hastaların başvuru anında ölçülen ortalama IL-6 değeri 35.5 ± 104 ($p=0.296$), ölen hastaların başvuru anında ölçülen ortalama IL-8 değeri 10.7 ± 21.4 , yaşayan hastaların başvuru anında ölçülen ortalama IL-8 değeri 91.3 ± 248 ($p=0.417$). Ölen hastaların başvuru anında ölçülen ortalama IL-10 değeri 3.7 ± 2.6 , yaşayan hastaların başvuru anında ölçülen ortalama IL-10 değeri 12.3 ± 86.6 ($p=0.005$). Ölen hastaların başvuru anında ölçülen ortalama TNF α değeri 4 ± 2.6 , yaşayan hastaların başvuru anında ölçülen ortalama TNF α değeri 12.5 ± 46.5 ($p=0.299$) idi (**Tablo 14**).

Tablo 14. Ölen ve Taburcu Olan Hastaların Genel Olarak Değerlendirilmesi

	Ölenler					Taburcu Olanlar					p
	Mean	SD	Median	Min	Max	Mean	SD	Median	Min	Max	
Yaş	68,8	8,5	69	55	85	66,4	13	70	26	88	0,791
WBC	11,6	3,8	10,9	6,6	18	10,1	3,3	9,4	4,5	22,5	0,168
Trombosit	228	60	212	158	312	268	104	253	76	759	0,193
Fibrinojen	568	24	477	374	1000	490	188	445	158	1000	0,296
CRP	39,2	45,9	24	3,3	149	20	32,6	6,3	3	133	0,029
IL-6	51,6	86,9	11,1	0,5	238	35,5	104	7,2	0	500	0,296
IL-8	10,7	21,4	3,5	1,6	71	91,3	248	2,4	0	1400	0,417
IL-10	3,7	2,6	3	0,3	9,7	12,3	86,6	1,1	0	700	0,005
TNF α	4	2,6	3,8	0	8	12,5	46,5	2,1	0	324	0,299
Yatış Süresi	5,9	4,1	5	0,5	13	12,2	5,7	12	5	38	0,001
Geçen Süre	12,2	9,8	10	4	36	13,7	16,6	6	1	72	0,472
GKS	9,6	1,6	9	8	12	13,5	2,1	15	9	15	<0,001
NIHSS	22,4	6,7	24	7	30	8,8	6,4	7	0	27	<0,001
Hacim (mm ³)	71537	177278	4233	272	569910	40509	68837	6280	224	381510	0,338

Ölen ve yaşayan hastalar arasındaki sitokin ve akut faz reaktanları arasında istatistiksel olarak anlamlılık CRP ve IL-10 arasında vardı. Fakat CRP ile olanı daha güçlü idi. Bu nedenle CRP için ROC analizi yapıldı. Yapılan bu analiz sonrası CRP için *cutoff* değeri 8.3 olarak bulundu (Sensitivite %80, Spesifite %58.5) (**Şekil 2**).

Ölen hasta (n=10) grubundan acile başvuru anında elde edilen kan örneklerinde çalışılan sitokin ve akut faz reaktanları düzeyleri ile inme hacmi arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı (**Tablo 15**).



AUC	p	cutoff	Sensitivite	Spesivite
0.715	0.030	8.3	80	58.5

Şekil 2. CRP için ROC Analizi

Tablo 15. Ölen Hasta Grubunda Akut Faz Rektanalrı ve Sitokin Düzeyleri ile İnme Hacmi Arasındaki İlişki

		WBC	Trombosit	Fibrinojen	CRP	IL-6	IL-8	IL-10	TNF- α
HACİM	r	-0,176	-0,394	-0,167	-200	-0,042	-0,261	-0,79	-0,382
	p	0,627	0,260	0,693	0,58	0,907	0,466	0,828	0,276

Yaşayan hasta (n=65) grubundan acile başvuru ve taburculuk öncesi elde edilen kan örneklerinde çalışılan WBC, trombosit, CRP, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (**Tablo 16**). Burada özellikle IL-10 düzeyindeki düşüş belirgin idi. Fakat istatistiksel olarak bir anlamı bulunmadı (p=0.348).

Tablo 16. Yaşayan Hastalarda Acile Başvuru ve Taburculuk Öncesi Sitokin ve AFR Arasındaki Değerlendirme

	Acile Başvuru					Taburcu					
	Mean	SD	Median	Min	Max	Mean	SD	Median	Min	Max	p
WBC	10,1	3,3	9	5	23	10	3,6	9	5	24	0,739
Trombosit	268	105	253	76	759	282	100	276	32	637	0,053
CRP	20	32,5	6	3	133	29	31,5	16	3	115	0,087
IL-6	35,5	104	7	0	500	28,6	88	4	0	600	0,624
IL-8	91,3	248	2	0	1400	41	240	2	0	1800	0,073
IL-10	12,3	86,6	1	0	700	1,4	1,4	1	0	6	0,348
TNF α	12,5	46,5	2	0	325	10,3	30,3	2	0	200	0,972

Yaşayan hasta grubundan acile başvuru anında elde edilen kan örneklerinde çalışılan sitokin ve akut faz reaktanları düzeyleri ile inme hacmi ve yatış süresi arasındaki ilişki incelendiğinde sadece inme hacmi ve yatış süresi arasında bir korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlılık bulundu (p=0.006) (**Tablo 17**).

Tablo 17. Yaşayan Hastalarda Acile Başvuru Anında Çalışılan Sitokin ve Akut Faz Reaktanları Düzeyleri ile İnme Hacmi ve Yatış Süresi Arasındaki İlişki

		WBC	Trombosit	Fibrinojen	CRP	IL-6	IL-8	IL-10	TNF- α	Yatış süresi
HACİM	r	0,104	-0,131	0,011	-0,084	0,051	0,172	0,088	-0,057	0,337
	p	0,409	0	0,936	0,507	0,685	0,171	0,884	0,651	0,006

Acile başvuran inme hastalarında hesaplanan GKS ve NIHSS skorları ile inme hacmi arasında korelasyon ve anlamlı istatistiksel ilişki vardı (**Tablo 18**).

Tablo 18. İnfarkt Hacmi ile GKS ve NIHSS Arasındaki İlişki.

	Çap	
GKS	r	-0.302
	p	0.008
NIHSS	r	0.297
	p	0.010

5.TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütüne göre inme; vasküler neden dışında, görünürde bir neden olmadan aniden yerleşip fokal (veya global) serebral disfonksiyona yol açan, 24 saat ya da daha uzun süren veya ölümlle sonuçlanan klinik bir durumdur. Serebrovasküler olay etyopatogenezinde değiştirilebilir ve değiştirilemez olmak üzere birbirinden bağımsız birçok risk faktörü rol oynar. Yaş, cinsiyet, genetik (ailede inme öyküsünün var olması) ve ırk değiştirilemeyen, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sedanter yaşam, sigara ve alkol kullanımı, kalp hastalıkları, diyabetes mellitus, obezite ise değiştirilebilir risk faktörleridir^{75,76}. Yukarıda sıralanan klasik risk faktörleri dışında iskemik inmeye ikincil ortaya çıkan doku hasarının şiddet ve prognozunu belirleyen pek çok prognostik faktör vardır. Bunlardan biride akut faz reaktanlarıdır. İnme akut faz cevabını tetikler. CRP ve fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin artmış düzeyi, iskemik inmeli hastaların yaklaşık dörtte birinde bulunur⁷⁷.

Yıllık inme insidansı 55-64 yaşlarında 1.3-3.6/1.000, 65-74 yaşlarında 4.9-8.9/1.000, 75 yaş üzerinde 13.5-17.9/1.000'dir. Yaş inme için önemli bir risk faktörüdür. İnme geçirenlerin yaklaşık %70'inin 65 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir⁷⁸. İskemik inmelerde ortalama yaş 60 ± 12 'dir. Yoneda ve ark.⁷⁹ çalışmalarında yaş ortalamasını 70 ± 11 olarak, Reganon ve ark.⁸⁰ 65.3 ± 8.2 , Williams ve ark.⁸¹ 64 ± 3 , Hakbilir ve ark. 63.5 ± 13.6 ⁸² ve Gürger ve ark.⁸³ 68.6 ± 14.6 , Kıyan ve ark. 67.5 ± 11.8 ⁸⁴ bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise bu bulgularla uyumlu olarak 66.8 ± 15.8 bulundu.

İntravenöz doku plazminojen aktivatörü (rtPA) (0.9 mg/kg vücut ağırlığı, maksimum doz 90 mg) ile trombolitik tedavi, inme başlangıcından sonraki ilk 3 saat içinde uygulandığında, akut iskemik inmeli hastalarda klinik sonuçlarda belirgin düzelme sağlar⁸⁵. Toplam 2,889 hastayı içeren, tüm rtPA çalışmalarına göre, bağımlılık ya da ölüm olgularının sayısında anlamlı azalma olmuştur (OR 0.83; %95 CI 0.73-0.94)⁸⁶. Bu bulgular hastaların semptomlarının başlangıcından itibaren ilk üç saat içerisinde acil serviste olmalarının önemini göstermektedir. Fakat ne yazık ki birçok hasta bu süre içerisinde acil serviste olamamaktadır. Literatürdeki çalışmalarda inme hastalarının ilk 3 saat içerisinde hastaneye başvurma oranı %21 ile %48 arasında

değişmektedir^{81,87-90}. Bu oran Kıyan ve ark. yapmış olduğu çalışmada %20.5 olarak saptanmış⁸⁴ olup bizim çalışmamızda ise 13.5 ± 15.8 saat olarak bulunmuştur. İnme ve hastaneye başvuru arasında geçen süre açısından literatür incelendiğinde; Williams ve ark.⁸¹ ABD’de yaptıkları çalışmada 67 inme hastasında hastaların %24’ ünün (n=16) ilk 3 saatte, Lacy ve ark.⁸⁷ çalışmasında 553 inme hastasının %32’sinin ilk 1.5 saatte, %48’inin ilk 3 saat içinde, Jorgensen ve ark.’nın⁸⁸ Avustralya’da yaptıkları 1008 hastayı içeren çalışmalarında hastaların %21’ inin (n=216) ilk 1 saat içinde, %52’ sinin (n=529) ilk 4 saatte, Fogelholm ve ark.’nın⁸⁹ Danimarka’da yaptıkları bir diğer çalışmada 1197 inme hastasının %25’inin ilk 3.5 saatte, Azzimondi ve ark.’nın⁹⁰ İtalya’da yaptıkları 189 hastalık çalışmada hastaların %31’inin ilk 2 saat içinde başvurdukları görülmektedir.

Akut inme tedavisinin başlamasındaki gecikme değişik aşamalarda gelişmektedir. Fakat en büyük zaman dilimi hastane dışında yitirilmektedir⁹¹. Ferro ve ark.⁹² yaptıkları çalışmayla tedavi gecikmesinin nedeninin %82 oranında hastane dışından kaynaklandığını göstermişlerdir. Yine aynı şekilde Keskin ve ark.⁹³ yaptıkları çalışmada da hastane öncesi dönemde gecikmeye neden olan en önemli sürecin, medikal yardım isteme süresindeki uzunluk olduğunu bulmuşlardır. İnme semptom başlangıcından ambulans çağrılmasına kadar geçen süre, hastane öncesi gecikmenin en büyük kısmını oluşturmaktadır^{94,95}. Medikal talebin gecikmesindeki önemli etkenler inme semptomlarının bilinmemesi, ciddiyetinin farkına varılmaması, bunun yanı sıra hastalığın görmezden gelinmesi ve semptomların kendiliğinden düzeleceği beklentisidir⁹⁶. Aynı zamanda yalnız yaşamak, inme olayının evde yaşanmış olması, gece saatlerinde inme görülmesi ve özellikle referans hastanelerinin acil servislerine doğrudan başvurmak yerine sağlık merkezlerine yada aile hekimlerine başvurulması en önemli geç başvuru nedenleri olarak gösterilmiştir⁹⁷. Bizim yaptığımız çalışmada ise, hastaların trombolitik tedavi alamamalarının nedeni; hastaneye geç başvuru zamanıdır. Bunun yanı sıra hastanede ayrıca bir inme ekibinin olmaması, sadece bir hastaya başvuru süresi itibarıyla verilebilecek olan trombolitik tedaviye engellemiştir.

İskemik inmede iskemiye yanıt olarak endotel hücreleri başta olmak üzere nöronlar, astrositler gibi pek çok hücre aktif hale gelir ve sitokinler salgırlar⁹⁸. Başlangıçta İnterlökin (IL)-1 β ve tümör nekroz faktörü (TNF- α)’nın oluşturduğu geçici

inflamatuvar bir yanıt oluşur. Daha sonra IL-1 β ve TNF- α , ardından IL-6 ve IL-8'in aracılık ettiği ve daha uzun süre devam eden bir inflamatuvar yanıt oluşur. Bu sitokinler CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının plazma düzeylerinde artışa, lökosit agregasyonuna ve ardından vasküler duvara adhezyona katkıda bulunan hücre adhezyon moleküllerinin salınımında rol oynarlar⁹⁸. Hayvan modelleri ve insanlar üzerinde yapılan ön çalışmalar inflamatuvar mekanizmaların nöronal hasara katkıda bulunduğunu göstermiştir^{99,100}. Bu deneylerde periferik lökositlerin 12 saat içerisinde beyin parankimine göç ettiği ve bu olayın serebral endotel hücreleri ve lökositlerin yüzeylerinde bulunan adhezyon molekülleri yardımıyla gerçekleştiği gösterilmiştir¹⁰¹.

Epidemiyolojik çalışmalar lökosit sayısının miyokard infarktüsü ve iskemik inme ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca lökosit sayısının yalnızca iskemik inme ile ilişkili olmadığı, aynı zamanda; inmeye yatkın kişilerde olayın tekrar etme olasılığını da arttırdığı bildirilmiştir^{102,103}. Bizim çalışmamızda ölen hastaların başvuru anında ölçülen ortalama WBC değeri 11.6 $\pm$ 3.8 ve yaşayan hastaların başvuru anında ölçülen ortalama WBC değerleri 10.1 $\pm$ 3.3 olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,168).

Yüksek fibrinojen düzeylerinin kardiyovasküler ve iskemik inme ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Fibrinojen artmış inme riski yanı sıra inme sonrası yüksek düzeylerde olmasının tekrarlayan inmeye neden olduğu rapor edilmiştir¹⁰². Genetik çeşitlilikler fibrinojenin karakteristiğini değiştirebilir. Toplum tabanlı bir çalışmada miyokard infarktüsü, iskemik inme ve normal popülasyonda fibrinojen genotipi çalışılmıştır. Bu olgularda fibrinojen-A alfa (FGA Thr312Ala) ve fibrinojen-B beta (FBG-455G/A) veya her ikisinin arteriyel trombozla ilişkisi incelenmiştir. Çalışma sonunda plazma fibrinojen düzeyinin iskemik inmede miyokard infarktüsden daha çok risk oluşturduğu gözlenmiştir^{104,105}. Bizim serimizde ölen hastaların başvuru anında ölçülen ortalama fibrinojen değeri 568 $\pm$ 24, yaşayan hastaların başvuru anında ölçülen ortalama fibrinojen değeri 490 $\pm$ 188 olup istatistiksel farklılık saptanmamıştır (p=0,296). CRP, akut ve kronik sistemik inflamasyonda karaciğer tarafından üretilen bir serum proteinidir. Artmış CRP düzeyi, artmış inme riski¹⁰⁶, artmış akut koroner sendrom riski ve periferik vasküler hastalıklar ile ilişkilidir. CRP, koroner olaylarda düşük dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyinden daha önemli olup Framingham Risk Skoruna göre bağımsız bir risk faktördür¹⁰⁷. Çalışmalar plazma CRP düzeyi ile iskemik inmenin kısa

dönem prognozu arasında ciddi bir ilişki olduğunu göstermiştir¹⁰⁸. Artmış CRP düzeyinin karotis stenozunun varlığı ve derecesini belirleyen bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirlenmiştir^{107,108}. Nitekim, trombotik risk faktörü olmayan ve LDL kolesterol düzeyi normal olan bireylerde artmış CRP düzeyinin karotid stenozu için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür¹⁰⁵. Hipertansiyon gibi vasküler risk faktörü olsun ya da olmasın postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda inflamasyon markırlarının klinik ve subklinik aterosklerozun çok önemli bir göstergesi olduğu, artmış fibrinojen ve CRP düzeyleri ile karotid stenozu arasında ilişki olduğu belirlenmiştir^{109,110}. Ayrıca yüksek CRP düzeyi ile stabilize olmayan aterom plağı arasında ilişki olduğu, CRP düzeyi yüksek olan bireylerde aterotrombotik olaylara yatkınlık olduğu ileri sürülmüştür. İnme hastalarının %60'ından fazlasında semptomların başlangıcının birinci haftasında beden ısı 37.5°C'nin üzerindedir. Ateş, artmış serum CRP düzeyi ve Fibrinojen konsantrasyonu kötü prognoz göstergesidir⁷⁷. Klinik veriler iskemik inmeyi takip eden ilk 72 saat içerisinde CRP plazma düzeyi yüksek olan hastalarda ölüm riskinin arttığını göstermektedir. Serimizde ölen hastaların başvuru anında ölçülen ortalama CRP değeri 39.2±45.9, yaşayan hastaların başvuru anında ölçülen ortalama CRP değeri 20±32.6 olarak bulunmuştur. Bu veriler prognoz ile CRP düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir (p=0,029),

Şunu da unutmamak gerekir ki; CRP yalnızca serebrovasküler hastalık mortalitesi değil, kardivasküler hastalık mortalitesini de artırmaktadır. Dolayısıyla iskemik inmenin kardiyoembolik mi? aterotrombotik mi? olduğu prognozu belirlemek açısından önemlidir. Ayrıca bu hastaların kardivasküler nedenlerle de kayıp edilebileceği gözönünde bulundurulmalıdır. Fibrinojende olduğu gibi CRP polimorfizmleri de vasküler riski belirleme açısından önemli olup, CRP genotipleri ile iskemik inme riski arasında bir ilişki olabilir.

Serebral iskemi, nöronlar ve astrositlerden IL-6 salınımını indükler. Hastalarda inmeyi takip eden birkaç gün içerisinde IL-6 düzeyi artar. Hem beyin omurilik sıvısında hemde kanda yüksek IL-6 düzeyleri, iskemik inme hastalarında erken nörolojik kötüleşmenin varlığı ve kötü fonksiyonel sonuçla ilişkilidir⁹⁸. Serimizde ölen hastaların başvuru anında ölçülen ortalama IL-6 değeri 51.6±86.9, yaşayan hastaların başvuru anında ölçülen ortalama IL-6 değeri 35.5±104 olup mortalite ile IL-6 arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (p=0,296).

IL-6'nın yanı sıra bakılan IL-8 ve TNF- α 'nın prognozla ilişkisi irdelenmiştir. Ölen hastaların başvuru anında ölçülen ortalama IL-8 değeri 10.7 ± 21.4 , yaşayan hastaların başvuru anında ölçülen ortalama IL-8 değeri 91.3 ± 248 ($p=0.417$). Ölen hastaların başvuru anında ölçülen ortalama IL-10 değeri 3.7 ± 2.6 , yaşayan hastaların başvuru anında ölçülen ortalama IL-10 değeri 12.3 ± 86.6 ($p=0.005$). Ölen hastaların başvuru anında ölçülen ortalama TNF- α değeri 4 ± 2.6 , yaşayan hastaların başvuru anında ölçülen ortalama TNF- α değeri 12.5 ± 46.5 ($p=0.299$) olarak bulunmuş olup her üç parametrenin prognozla anlamlı bir ilişkisi olduğu saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda IL-6 ve TNF- α yanı sıra ICAM-1 düzeyleri ile infarkt hacmi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Serimizde infarkt hacminin inflamatuvar süreçlerden bağımsız bir belirteç olduğu, infarkt hacmi ne kadar büyük ise mortalite oranının o kadar yüksek olduğu belirlenmiştir. İnflamatuvar süreçler ile hacim arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca yaş ve cins ile akut faz reaktanları arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır. Klasik literatür bilgilerine uygun olarak GKS ve NIHSS ölçeği ile de prognoz arasında doğru bir ilişki olduğu gözlenmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; bu çalışmada iskemik inmede akut faz reaktanlarının prognoz, yaş, cins ve lezyon hacmi ile ilişkisi irdelenmiş ve aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. Serimizde iskemik inmeli hastalarda, CRP ile prognoz arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.
2. CRP dışında TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, fibrinojen, lökosit gibi diğer akut faz reaktanları arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır.
3. Lezyon hacmi ile prognoz arasında doğru ilişki olduğu saptanmıştır.
4. Yaş ve cinsiyet ile akut faz reaktanlarının korele olmadığı belirlenmiştir.
5. Hastanın fonksiyonel durumunu değerlendiren GKS ve NIHHS ölçeği gibi skalaların günlük pratiğimizde prognozu belirleyen en iyi göstergeler olduğu saptanmıştır.
6. Akut faz reaktanları ile iskemik inme arasındaki ilişkiyi netleştirecek daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Zira inflamasyonu önleyecek medikal ve girişimsel radyolojiye (antiinflamatuvar maddelerle kaplı stentler gibi) yönelik tedavi metodları bu hastalıktaki mortalite yanı sıra ciddi disabileyi oranını azaltacaktır.
7. Akut faz reaktanları ile ilişkili polimorfizmlerin belirlenmesi hastalıktan korunmada ve/veya tedavide önemli bir rol oynayacaktır. Bu bağlamda bu hastalarda ayrıntılı genetik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. **Weinberger J.** *Stroke*. 2nd, Pennsylvania; Handbooks in Health Care Co., **2002**.
2. **Sarıbaş O, Topçuoğlu MA, Arsava EM.** Akut İskemik İnmelelerde Tedavi Yaklaşımları. In: Balkan S (edt). *Serebrovasküler Hastalıklar*. Güneş Kitapevi, Antalya, **2005**: 289-311.
3. **Kutluk K.** *İskemik inme*. İn: Kutluk K. Epidemiyoloji. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, **2004**:1-4.
4. **Kumral E.** İnme epidemiyolojisi. Edt Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Güneş Kitapevi, Antalya, **2005**, 39-56.
5. **Kutluk K.** *İskemik inme*. İn: Kutluk K. Patogenez. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, **2004**:19-35.
6. **Ay H, Dalkara T.** İskemik penumbra. Edt Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Güneş Kitapevi, Antalya, **2005**, 29-37.
7. **Demirkaya Ş, Vural O.** Serebral kan akımı ve serebral metabolizma. Edt Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Güneş Kitapevi, Antalya, **2005**, 15-27.
8. **Orbist WD, Thompson HK Jr, Wang HS, et al.** Regional cerebral blood flow estimated by 133-Xenon inhalation. *Stroke*, **1975**; 6:245.
9. **Astrup J, Siejko BK, Symon L.** Thresholds in cerebral ischemia in the ischemic penumbra. *Stroke*, **1981**;12:723.
10. **Salford LG, Plum F, Berierley JB.** Graded hypoxia-oligemia in rat brain. II. Neuropathological alterations and their implications. *Arch Neurol*, **1973**;29:234.
11. **Özbay G.** Hemodinamik bozukluklar, tromboz ve şok. In: *Kumar V, Cotran RS, Robins SL (eds). Temel Patoloji*. 6th, İstanbul: Nobel Kitabevleri, **2000**: 60.
12. **Touzani O, Young AR.** Progressive impairment of brain oxidative metabolism reversed by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in anaesthetized baboons. *Brain Res*.**1997**:767: 17-25.
13. **Sharp FR, Lu A, Tang Y, Millhorn DE.** Multiple molecular penumbras after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. **2000** : 20:1011-1032.
14. **Fishman RA.** Brain edema. *N Engl J Med*, **1975**;293:706.
15. **Rothman S.** Synaptic release of excitatory amino acid neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. *J Neurosci*, **1984**; 4: 1884.
16. **Muir KW, Less KR.** Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. *Stroke*, **1995**; 26: 503. 15
17. **Siejko BK.** Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II, Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg*, **1992**; 77:337.
18. **Slivka A, Brannan TS, Weinberger J, et al.** Increase in extracellular dopamine in the striatum during cerebral ischemia: a study utilizing cerebral microdialysis. *J Neurochem*, **1988**;50:1714.
19. **Weinberger J, Nieves-Rosa J, Colen G.** Nerve terminal damage in cerebral ischemia: protective effect of alpha-methyl-paratyrosine. *Stroke*, **1985**;16:864.
20. **Weinberger J, Nieves-Rosa J.** Monoamine neurotransmitters in the evolution in infarction in ischemic striatum: morphologic correlation. *J Neurol Trans*, **1988**;71:133.
21. **Eliasson MJ, Sampei K, Mandir AS, et al.** Poly (AD ribose) polymerase gene disruption render mice resistance to cerebral ischemia. *Nat Med*, **1997**; 3:1089.
22. **Siejko BK.** Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurgery*,**1992**;77:169.
23. **Brown AW, Brierly JB.** The earliest alterations in ratneurons and astrocytes and after anoxia-ischemia. *Acta Neuropathol (Berl)*, **1973**;23:9.

24. **Park CK, Nehls DG, Graham DI, et al.** The glutamate antagonist MK-801 reduces focal ischemic brain damage in the rat. *Ann. Neurol*, **1988**;24:543.
25. **Linnik MD, Miller JA, Sprinkle-Cavolla J, et al.** Apoptotic DNA fragmentation in the rat cerebral cortex induced by permanent middle cerebral artery occlusion. *Brain Res Mol*, **1995**;32:116.
26. **Weinberger J, Cohen G, Nieves-Rosa J.** Nerve terminal damage in cerebral ischemia: greater susceptibility of catecholamine nerve terminals relative to serotonin nerve terminals. *Stroke*, **1983**;14:986.
27. **Utku U, Çelik Y.** Strokta Etiyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. *Serebrovasküler Hastalıklar*, Edt. Balkan S. Güneş Kitapevi, Antalya, **2005**. 57-71.
28. **Kutluk K.** *İskemik inme*. İn: Kutluk K. Klinik yaklaşım ve sınıflama. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, **2004**:61-73.
29. **Bougousslavsky J, Regli F, Besson G, et al.** Early clinical diagnosis of stroke subtypes. *Cerebrovascular Disease* .**1993**; 3:39-44.
30. **Adams Jr HP, Bendixen BH, Capelle J, and TOAST investigators.** Classifications of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke*, **1993**;24:35.
31. **Bakaç G.** Kardiyoembolik inme. Edt Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Güneş Kitapevi, Antalya, **2005**, 117-127.
32. **Dora B, Balkan S.** Laküner infarktlar. Edt Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Güneş Kitapevi, Antalya, **2005**, 103-115.
33. **Steinke W, Ley SC.** Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits. *Stroke*. **2002**; 33: 1510-1516.
34. **Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al.** Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: The systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*, **1997**;350:757.
35. **Curp 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. Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA*, **1996**;276:1886.
36. **Kagan A, Poper JS, Rhoads GG.** Factors related to stroke incidence in Hawaii, Japanese man: The Honolulu Heart Study. *Stroke*, **1980**;11:14.
37. **UK prospective diabetes study group:** Tight blood pressure control risk of macrovascular and microvascular complications in Type-II diabetes: *UKPDS*, 38. *BMJ*, **1998**;317:703.
38. **Benfante R Yano K, Hwang LJ, et al.** Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian, Japanese man: Implications of shared risk. *Stroke*, **1994**;25:814.
39. **Bakar M, Erhan O.** Tıkaıcı Tıp Serebrovasküler Hastalıklar. Balkan S edt. *Serebrovasküler Hastalıklar; Güneş Kitabevi, Antalya, 2005*:83-101.
40. **The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group:** Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **1995**;333:1581-1587.
41. **Taetsdale G, Jennet B:** Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* **1974**;2:81-84.
42. **Kannel WB, Gordon T, Wolf PA, et al.** Hemoglobin and the risk of cerebral infarction: The Framingham study. *Stroke*, **1972**;3:409.
43. **Silverstein A.** Thrombotic thrombocytopenic purpura. The initial neurological manifestations. *Arch. Neurol*, **1968**;18:358.
44. **The APASS Group:** Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology*, **1993**;43:2069.

45. **D'Angelo A, Viggano-D'angelo S, Esmon CT, et al.** Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease, and in disseminated intravascular coagulation. *J. Clin Invest*, **1988**;81:1145.
46. **Kohler J, Kasper J, Witt L, et al.** Ischemic stroke due top protein C deficiency. *Stroke*, **1990**;21:1077.
47. **Hart FG, Miller VT.** Cerebral infarction in young adults. A Practical approach. *Stroke*, **1983**;14:110.
48. **Woo J, Lam CW, Kay R, et al.** The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on in mediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch Neurol*, **1990**;47:1174.
49. **Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, et al.** Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke. The Framingham Study. *Neurology*, **1978**;28:973.
50. **Weinberger J, Rothlauf E, Materese E, et al.** Noninvasive evaluation of the extracranial carotid arteries in patients with cerebrovascular events and atrial fibrilations. *Arch Intern Med*, **1998**;148:1785.
51. **Dimanth J, Grop D.** Electrocardiographic changes and myocardial damage in patients with acute cerbrovascular accidents. *Stroke*, **1977**;8:448.
52. **Hatano S:** Variability of the diagnosis of stroke by clinical judgment and by a scoring method. *Bull World Health Org.* **1976**;54:533.
53. **Bamford J.** Clinical examination in diagnosis and subclassification of stroke. *Lancet*, **1992**; 339:400.
54. **Önal MZ, Fisher M, Bogousslavsky J.** Current Review Of .Cerebrovascular Disease Fourth Edition, edt. Fisher M, Bogousslavsky J, *Current Medicine Inc*, Philadelphia, **2001**, Clinical Evaluation Of Stroke, , 101.
55. **International Stroke Trial Collaborative Group.** The International Stroke Trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19.435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*, **1997**;349:1569.
56. **CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaboratice Group.** CAST: Randomized placebo control trial of early aspirin use in 200.000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*, **1997**;349:668.
57. **Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-1) Group.** Randomized control trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of ischemic stroke. *Lancet*, **1995**;346:1509.
58. **Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al.** Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the stroke council of the American stroke association. *Stroke*. **2003**;34:1056.
59. **Cerebral Embolism Study group.** Immediate anticoagulation of embolic stroke: A randomized trial. *Stroke*, **1983**;14:668
60. **Cerebral Embolism TASK Force.** Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol*, **1986**;43:7
61. **Kay R, Wong KS, Yu YL, et al.** Low molecular weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Eng J Med*, **1995**;333:1588.
62. **The Publications Committee for the trial of ORG 10.712 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators.** Low molecular weight heparinoid, ORG 10.172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. *JAMA*, **1998**;279:1265.
63. **Kutluk K. İskemik inme.** İn: Kutluk K. Akut Dönemde Antikoagulan Tedavi. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, **2004**:165-171.
64. **Kutluk K. İskemik inme.** İn: Kutluk K. Trombolitik Tedavi. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, **2004**:173-190.
65. **Kutluk K. İskemik inme.** İn: Kutluk K. Nöroprotektif Tedavi. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, **2004**: 201-211.
66. **Işıkay CT, Mutluer N.** Strok Komplikasyonları. Edt Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Güneş Kitapevi, Antalya, **2005**, 345-361.

67. **Dinçel A.S, Sepici V.** İnflamasyonun labaratuvar değerlendirilmesi. Çev. Edt. Arasıl T. *Kelley Romatoloji*. 7. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, **2006**, 720-725.
68. **Camcı C.** Granülositler ve monositlerin hastalıkları. Çev. Edt Sağlıker Y. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. Nobel tıp kitabevleri. 15. baskı, Adana, **2004**,366-374.
69. **Canataroğlu A, Güvenç B.** İmmün sistem hastalıkları. Çev. Edt Sağlıker Y. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. Nobel tıp kitabevleri. 15. baskı, Adana, **2004**,1805-1830.
70. **Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C.** Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* **1991**; 337:1521-1526
71. **Demir S.** Proteinler. Çev. Edt. Aslan T. *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler*. 5. baskı. Palme Yayıncılık, Ankara, **2005**, 325-351.
72. **Öztürk Ş.** İnmede biyolojik ve elektrofizyolojik tanı özellikleri. Edt Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Güneş Kitabevi, Antalya, **2005**, 263-288.
73. **Borman P.** Fibroblast fonksiyonu ve fibrozis. Çev. Edt. Arasıl T. *Kelley Romatoloji*. 7. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, **2006**, 189-202.
74. **Hakgüder A.** Sitokinler. Çev. Edt. Arasıl T. *Kelley Romatoloji*. 7. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, **2006**, 379-406.
75. **Marshall J.** Cerebrovascular disease. *Current opinion in neurology and neurosurgery* **1993**, 6: 49-50.
76. **Gorelick PB.** Stroke Prevention. *Arch Neurol* **1995**, 52: 347-355.
77. **Acalovschi D, Wiest T, Hartmann M,** et al. Multiple levels of regulation of the interleukin-6 system in stroke. *Stroke*. **2003**;34(8):1864-9.
78. **Oğuzhan Ç.** Beyin damar hastalıklarında tanımlar, sınıflama, epidemiyoloji ve risk faktörleri. In: Öge AE, editör. *Nöroloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; **2004**. 193-4.
79. **Yoneda Y, Okuda S, Hamada R, et al.** Hospital cost of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Japanese stroke centers. *Health Policy* **2005**;73:202-1.
80. **Reganon E, Vila V, Martínez-Sales V, et al.** Association between inflammation and hemostatic markers in atherothrombotic stroke. *Thromb Res* **2003**;112:217-21.
81. **Williams LS, Bruno A, Rouch D, Marriott DJ.** Stroke patients' knowledge of stroke. Influence on time to presentation. *Stroke* **1997**;28:912-5.
82. **Hakbilir O, Çete Y, Göksu E, et al.** İnme Popülasyonun Demografik Özellikleri ve Geç Acil Servis Başvurularının Yeni Tedavi Yaklaşımları Üzerine Etkisi. *Turk J Emerg Med* **2006**;6(3):132-138
83. **Gürger M, Bozdemir MN, Yıldız M, et al.** Acil Servise İskemik İnme Nedeniyle Başvuran Hastalarda Hastane İçi Mortalitenin Belirlenmesinde Kardiyak Belirteçlerin Rolü. *Turk J Emerg Med* **2008**;8(2):59-66.
84. **Kıyan S, Öz Saraç M, Ersel M, et al.** Acil Servise Başvuran Akut İskemik İnmeli 124 Hastanın Geriye Yönelik Bir Yıllık İncelenmesi, *Akademik Acil Tıp Dergisi*, **2009**; 8(3): 15-20
85. **Kidwell C, Chalela J, Saver JL, et all.** Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* **2004**;292:1923-1830.
86. **Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T.** Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* **2003**;3:CD000213.

87. **Lacy CR, Suh DC, Bueno M.** Delay in presentation and evaluation for acute stroke: *Stroke Time Registry for Outcomes Knowledge and Epidemiology* (S.T.R.O.K.E.). *Stroke* **2001**;32:63-9.
88. **Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, et al.** Factors delaying hospital admission in acute stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Neurology* **1996**;47:383-7.
89. **Fogelholm R, Murros K, Rissanen A.** Factors delaying hospital admission after acute stroke. *Stroke* **1996**;27:398-400.
90. **Azzimondi G, Bassein L, Fiorani L, et al.** Variables Associated With Hospital Arrival Time After Stroke: Effect Of Delay On The Clinical Efficiency Of Early Treatment. *Stroke* **1997**;28:537-42.
91. **Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL.** Prehospital And In-Hospital Delays In Acute Stroke Care. *Neuroepidemiology* **2001**;20:65-76.
92. **Ferro JM, Melo TP, Oliveira V, et al.** An analysis of the admission delay of acute stroke. *Cerebrovasc Dis* **1994**;4:72-75.
93. **Keskin Ö, Kalemoglu M, Ulusoy E, et al.** Akut İnmeli Olgularda Hastane Öncesi Gecikme Nedenlerinin İrdelenmesi. *Nobel Medicus Online Dergi*.
http://www.nobelmedicus.com/contents/2005_11/14-17.htm
94. **Keskin Ö, Kalemoglu M, Ulusoy RE.** A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract* **2005**;14:408-412.
95. **Mosley I, Nicol M, Donnan G, et al.** The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke* **2007**;38:2765–2770.
96. **Ringleb PA, Boussier MG, Ford G, et al.** Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. **2008**;25(5):457-507.
97. **Wester P, Radberg J, Lundgren B.** Factors associated with delayed admission to hospital and in-hospital delays in acute stroke and TIA: a prospective, multicenter study. Seek- Medical-Attention-in-Time Study Group. *Stroke* **1999**;30:40–8.
98. **Yanez MR, Castillo J.** Beyin iskemisinde inflamasyon belirteçlerinin rolü. *Current Opinion in Neurology* **2008**;2(3): 175-180 (Türkçe baskı).
99. **Napoli M, Papa F, Bocola V.** C-Reactive Protein in Ischemic Stroke : An Independent Prognostic Factor *Stroke* **2001**;32:917-924.
100. **Beamer NB, Coull BM, Clark WM, et al.** Persistent inflammatory response in stroke survivors. *Neurology*. **1998**;50:1722–1728.
101. **Garcia JH, Liu KF, Yoshida Y, et al.** Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat). *Am J Pathol*. **1994**; 144: 188-189.
102. **Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, et al.** Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* **1987**; 257:2318– 2324.
103. **Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, et al.** Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke* **2004**; 35:1147–1152.
104. **Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, et al.** Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* **1984**; 311:501–505.

105. **Siegerink B, Rosendaal FR, Algra A.** Genetic variation in fibrinogen; its relationship to fibrinogen levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J Thromb Haemost.* **2009**;7(3):385-90.
106. **Di Napoli M, Papa F, Bocola V.** C-Reactive Protein in Ischemic Stroke an Independent Prognostic Factor American stroke association. *Stroke* **2000**; 31: 238-239
107. **Mullenix PS, Steele SR, Martin MJ, et al.** C-reactive protein level and traditional vascular risk factors in the prediction of carotid stenosis. *Arch Surg.* **2007** ;142(11):1066-71.
108. **Di Napoli M, Di Gianfilippo G, Sollectio A.** C-reactive protein and outcome after first-ever ischemic stroke. *Stroke* **2000**; 31: 238-239.
109. **DCorrado E, Rizzo M, Muratori I, et al.** Older age and markers of inflammation are strong predictors of clinical events in women with asymptomatic carotid lesions. *Menopause.* **2008**;15(2):240-7.
110. **Rizzo M, Corrado E, Coppola G, et al.** Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron Artery Dis.* **2009**;20(1):15-20.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mustafa ŞAHAN

Doğum Tarih ve Yeri : 14.02.1975 - ADANA

Medeni Durumu : Evli

Adres : İncirlik Kasabası Hürriyet Mh. 9 Sk.
No:2 Sarıçam / ADANA

Telefon : 0505 384 81 09
Faks :

E.Posta : mustafasahan@yahoo.com.tr

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : 1) Yaylakent Sağlık Ocağı ÇANKIRI
2) Orta Sağlık Ocağı ÇANKIRI
3) Çukurova Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

Dernek Üyelikleri :

Alınan Burslar :

Yabancı Dil(ler) : İngilizce

Diğer Hususlar :