



**2010**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı**

**AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDA FONKSİYONEL  
PROGNOZUN BELİRLENMESİNDE SERUM FERRİTİN VE YÜKSEK  
HASSASİYETTE C-REAKTİF PROTEİN (hs-CRP)  
DÜZEYLERİNİN DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Aslıhan KUŞVURAN ÖZKAN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nur TURHAN**

**Ankara, 2010**

## TEŞEKKÜRLER

Bizlere bu imkanı sağlayan hocamız, Başkent Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a, Başhekim Prof. Dr. Ali HABERAL'a,

Asistanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nur TURHAN ve Uzm. Dr. Sacide Nur COŞAR SARAÇGİL'e,

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Metin KARATAŞ başta olmak üzere; FTR Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Seyhan SÖZAY'a, Doç. Dr. Şehri AYAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Nuri ÇETİN'e, Uzm. Dr. Oya ÜMİT YEMİŞÇİ'ye, Uzm. Dr. Pınar ÖZTOP'a, sekreter Sibel ÖZAVCI'ya,

Asistanlığımın ilk yıllarında çalışma fırsatı bulduğum hocalarım Prof. Dr. Nafiz AKMAN ve Doç. Dr. Meral BAYRAMOĞLU'na,

Adana Başkent Hastanesi FTR Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Selda BAĞIŞ'a, Doç. Dr. Berrin LEBLEBİCİ'ye ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet ADAM'a, sekreter Yeşim ALDIRMAZ ÖZKAN ve sekreter Kadriye ÜNEN'e,

Asistanlığım boyunca büyük desteğini gördüğüm değerli arkadaşlarım Dr. Gamze AKIN MUMCU'ya, Dr. Selçuk GÜZEL'e ve diğer doktor arkadaşlarıma,

Tezimin veri toplama aşamasında desteğini esirgemeyen Adana Başkent Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Semih GİRAY, Nöroloji Yoğun Bakımı'nda çalışan arkadaşlarım Dr. Hakan GERGİN, Süleyman YENİOCAK ve ekibine, Nöroloji Kliniği'nde çalışan hemşire arkadaşlarıma, Nöroloji Anabilim Dalı'nda çalışan asistan arkadaşlarıma,

Bu güne gelmemde en büyük katkıyı sağlayan annem Sunay, babam Şahin KUŞVURAN'a,

Dostum Agah ATICI ve ailesine, arkadaşım Tuğba ÖZDEMİR'e,

Her zaman yanımda olan ve desteklerini hiç esirgemeyen eşim Umut ÖZKAN'a, kardeşlerim Çağlayan ve Nihat KUŞVURAN'a, kuzenim Berna KARATAŞ'a,

Tez çalışmasına başladığımda henüz karnımda olup şu anda dünyamın merkezi olan yeterince ilgilenemediğim biricik kızım Asya ÖZKAN'a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

İskemik inmenin akut fazında inflamasyon, iskemi ile başlayan beyin hasarına olumsuz yönde katkıda bulunur. Bu inflamatuvar yanıtın şiddeti inmenin erken ve geç klinik son durumu ile ilişkilidir. İskemik inmeli hastalarda uzun ve kısa dönem fonksiyonel prognozu tahmin etmede yeni biyokimyasal ajanların tanımlanması uygun tedavi programının planlanması açısından klinisyen için çok yararlı olacaktır. İskemik inmede, akut serebral iskemi sonrasında hs-CRP ve ferritin fonksiyonel dizabilyiteyi tahmin etmedeki değerleri yeterince açıklanmamıştır. Bizim çalışmamızın amacı, akut iskemik inmeli hastalarda fonksiyonel prognozla hs-CRP ve ferritin düzeylerinin ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmaya akut iskemik inme tanısı almış toplam 62 hasta dahil edildi. Tüm hastalar ilk olarak semptomların başlangıcının ilk 48 saatinde değerlendirildi. Ferritin ve hs-CRP ölçümleri girişte ve 3.ay kontrol muayenesinde elde edildi. Fonksiyonel dizabilyiteyi değerlendirmede Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (FBÖ) ve Fonksiyonel Ambulasyon Sınıflandırması (FAS) kullanıldı. İnme şiddeti Amerikan “Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği” (NIHSS) ile değerlendirildi. Bu değerlendirme ölçekleri girişte ve 3. ay kontrolde uygulandı. Hastalar hs-CRP değerlerine göre; düşük hs-CRP ( $\leq 0,5$ mg/dl) ve yüksek hs-CRP ( $>0,5$  mg/dl) diye gruplandırıldılar. Oxfordshire Topluluğu İnme Projesi (OCSP) sınıflamasına göre hastalar; total anterior sirkülasyon infarktı (TACI), parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI), laküner infarkt (LACI) ve posterior sirkülasyon infarktı (POCI) şeklinde klinik alt gruplara ayrıldılar. İstatiksel analizde; kortikal tutulumlarına göre LACI ve LACI olmayan, TACI ve TACI olmayan şeklinde ana gruplara ayrılan hastalar hs-CRP, ferritin, inme şiddeti, fonksiyonel düzey açısından karşılaştırıldılar. Bu çalışmanın sonuçları; girişteki hs-CRP düzeylerinin yalnızca giriş FBÖ skorları ile ilişkili olduğunu fakat 3.ay kontrol FBÖ skorlarıyla ilişki olmadığını gösterdi. Ne hs-CRP ne de ferritin düzeyleri FAS ve NIHSS skorlarından hiçbirleriyle ilişkili değildi. Ferritin düzeyleri ile FBÖ skorları arasında da belirgin ilişki bulunamadı. 3 aylık takip süresince 7 hasta öldü. Ölen ve ölmeyen hastalar arasında hs-CRP ve ferritin açısından belirgin fark bulunmadı. En kötü fonksiyonel son durum TACI grubundaki hastalarda iken en iyi LACI grubundaki hastalarda idi. Yüksek ve düşük hs-CRP grupları arasında fonksiyonel son durum açısından belirgin fark yoktu. Sonuç olarak; akut dönemde ölçülen hs-CRP düzeyleri ile yalnızca aynı dönem FBÖ skorları arasında korelasyon

saptanırken, bu dönemde ölçülen hs-CRP ve ferritin değerleri ile iskemik inmeden 3 ay sonraki fonksiyonel son durumu ölçmede kullandığımız fonksiyonel skalalar arasında ilişki bulunamadı. Ayrıca FBÖ, FAS ve NIHSS skorları, bu çalışmada kullanılan laboratuvar ölçümlerine göre hem iskemik inmeden 3 ay sonraki fonksiyonel son durumu tahmin etmede hem de iskemik alt gruplar arasında fonksiyonel farklılıkları göstermede daha faydalı bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** İnme, hs-CRP, ferritin, OCSP, FBÖ, FAS, NIHSS



## ABSTRACT

In the acute phase of ischemic stroke, inflammation adversely affects the brain damage initiated by ischemia. The severity of this inflammatory response is related to early and late clinical outcomes of stroke. It would be very helpful to the clinician to identify new biochemical markers which may predict the early and late functional prognosis in terms of planning adequate rehabilitation programme of ischemic stroke patients. In regard to ischemic stroke, the predictive values of high sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) and ferritin for functional disability after acute cerebral ischemic stroke is poorly defined. The aim of our study was to investigate the relationship between the levels of hs-CRP and ferritin with functional prognosis in acute ischemic stroke.

A total of 62 patients with a diagnosis of ischemic stroke were included in this study. All the patients were examined initially within 48 hrs of after symptom onset. Ferritin and hs-CRP measurements were obtained on admission and at the 3 months control examination. Functional disability was evaluated using the Functional Independence Measure (FIM) and Functional Ambulatory Scale (FAS). Stroke severity was assessed by using American "National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)". These assessment scales were applied at initial and three months control evaluations. Patient population was grouped to hs-CRP levels as low hs-CRP levels ( $\leq 0,5$ mg/dl) and as high hs-CRP levels ( $>0,5$  mg/dl). According to Oxfordshire Community Stroke Project Classification (OCPS), patients were subdivided into four clinical subgroups; total anterior circulation infarcts (TACI), partial anterior circulation infarcts (PACI), lacuner infarcts (LACI) and posterior circulation infarcts (POCI). For statistical purposes, patients as grouped to the cortical involvement LACI and non-LACI and also TACI and non-TACI were compared in terms of hs-CRP, ferritin, stroke severity and functional prognosis. Results of this study pointed out that hs-CRP levels on admission were correlated with only the FIM scores on admission but not the 3 months controls. Neither the hs-CRP nor the ferritin levels were correlated to any of FAS and NIHSS scores. We could not find out any significant correlations between ferritin levels and FIM scores. Seven patients have died in the 3 months follow-up period. When the patients who died and who survived were compared, no significant differences were found by means of hs-CRP and ferritin levels . Patients in the TACI group had the most deleterious functional outcome while patients in the LACI group had the most favourable. There were no significant differences between high hs-CRP and low hs-CRP groups in

regard to their functional outcome. Consequently; only the correlation between acute phase levels of hs-CRP and FIM scores was confirmed. Other correlations between the levels of hs-CRP and ferritin and other functional scales either studied initially or at 3 months time could not be revealed. Furthermore, FIM, FAS and NIHSS scores were more useful either to predict the functional outcome at 3 months after or to reveal the functional differences between the ischemic subgroups than the laboratory measures used in this study were.

**Keywords:** Stroke, hs-CRP, ferritin, OCSP, FIM, FAS, NIHSS



# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜRLER</b>	ii
<b>ÖZET</b>	iii
<b>ABSTRACT</b>	v
<b>İÇİNDEKİLER</b>	vii
<b>KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ</b>	viii
<b>ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ</b>	ix
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. İskemik İnme	3
2.1.1. İnme Epidemiyolojisi	3
2.1.2. İnme Fizyopatolojisi	4
2.1.3. Risk Faktörleri	5
2.1.4. Kalıtım ve İnme	10
2.1.5. İskemik İnmede Etiyolojik Sınıflama	10
2.1.6. İnmede Lezyon Lokalizasyonuna Göre Klinik Bulgular	15
2.1.7. İnmede Prognoz	20
2.2. İnflamasyon, Ateroskleroz ve İnme	25
2.2.1. Akut Faz Reaktanları	28
<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	32
3.1. Çalışma Grubu	32
3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri	32
3.3. Temel Değerlendirme	32
3.4. Takip	36
3.5. İstatiksel analiz	36
<b>4. BULGULAR</b>	37
<b>5. TARTIŞMA</b>	50
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>	57
<b>7. KAYNAKLAR</b>	60
<b>8. EKLER</b>	66
EK 1. FONKSİYONEL BAĞIMSIZLIK ÖLÇEĞİ (FBÖ)	
EK.2. FONKSİYONEL AMBULASYON SINIFLANDIRMASI (FAS)	
EK.3. ULUSAL SAĞLIK ENSTİTÜSÜ İNME ÖLÇEĞİ (NIHSS)	

## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

C-Reaktif Protein (CRP)  
Yüksek Hassasiyette CRP (hs-CRP)  
Geçici İskemik Atak (GİA)  
Hipertansiyon (HT)  
Diabetes Mellitus (DM)  
Hiperlipidemi (HL)  
Atriyal Fibrilasyon (AF)  
Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY)  
Miyokard İnfarktüsü (MI)  
Koroner Arter Hastalığı (KAH)  
Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)  
Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL)  
Trigliserid (TG)  
İntrasellüler Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1)  
Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1 (VCAM-1)  
Lipoprotein (a) [Lp(a)]  
Oxfordshire Topluluğu İnme Projesi (OCSP)  
Total Anterior Sirkülasyon İnfarktleri (TACI)  
Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktleri (PACI)  
Posterior Sirkülasyon İnfarktleri (POCI)  
Laküner İnfarktler (LACI)  
Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)  
Ekokardiyografi (EKO)  
Ultrasonografi (USG)  
Bilgisayarlı Tomografi (BT)  
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)  
Tümör Nekroz Faktör (TNF)  
İnterlökin (IL)  
Serum Amiloid A (SAA)  
Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (FBÖ)  
Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği (NIHSS)  
Fonksiyonel Ambulasyon Sınıflandırması (FAS)

## ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Orta Serebral Arter Sendromları	17
Tablo 2.2. Anterior Serebral Arter Sendromları	18
Tablo 2.3. Posterior Serebral Arter Sendromları	19
Tablo 2.4. Kardiyak olaylar ve iskemik inme ile ilişkili bulunmuş inflamasyon ajanları	27
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve iskemik inme için risk faktörleri	37
Şekil 4.1. Hastaların OCSP sınıflamasına göre yüzdeler dağılımı	38
Tablo 4.2. Hastaların giriş ve 3.aydaki serum hs-CRP, ferritin ölçümleri ile FIM ve NIHSS skorlarının ortalamaları	38
Şekil 4.2. Hastaların giriş ve 3.ay serum hs-CRP ve ferritin ölçümleri	39
Şekil 4.3. Hastaların giriş ve 3.ay NIHSS skorları	39
Şekil 4.4. Hastaların giriş ve 3.ay FBÖ skorları	40
Şekil 4.5. Hastaların giriş ve 3.ay FAS evrelerinin yüzdelerine göre dağılımı	40
Tablo 4.3. Kullanılan klinik ölçütler ile serum hs-CRP ve ferritin düzeyleri arasında Spearman's korelasyon testine göre korelasyon katsayıları	41
Tablo 4.4. Ölen ve ölmeyen hastalar arasında kullanılan klinik ölçüt sonuçlarının, serum hs-CRP ve ferritin değerlerinin karşılaştırması	42
Tablo 4.5. TACI ve TACI olmayan grupların demografik özellikler ve vasküler risk faktörleri açısından karşılaştırılması	43
Tablo 4.6. TACI ve TACI olmayan gruplar arasında serum hs-CRP ve ferritin düzeylerinin, FBÖ ve NIHSS skorlarının karşılaştırılması	44
Tablo 4.7. LACI ve LACI olmayan grupların demografik özellikler ve vasküler risk faktörleri açısından karşılaştırılması	45
Tablo 4.8. LACI ve LACI olmayan gruplar arasında serum hs-CRP ve ferritin düzeylerinin, FBÖ ve NIHSS skorlarının karşılaştırılması	46
Tablo 4.9. Yüksek ve düşük hs-CRP gruplarının demografik ve vasküler risk faktörleri açısından karşılaştırılması	47
Tablo 4.10. Yüksek ve düşük hs-CRP grupları arasında serum hs-CRP ve ferritin düzeyleri ile kullanılan klinik ölçüt sonuçlarının karşılaştırılması	48
Tablo 4.11. Girişteki FAS evrelerinin gruplara göre dağılımı	49
Tablo 4.12. 3.ay FAS evrelerinin gruplara göre dağılımı	49

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ani başlangıçlı, vasküler nedene bağlı fokal nörolojik defisit olarak tanımlanan inme, gelişmiş ülkelerde kalp hastalığı ve kanserlerden sonra üçüncü; dünya genelinde ise ikinci ölüm nedenidir (1,2). Ayrıca inme erişkinlerde önemli bir morbidite ve disabilite sebebidir. İnsan gücü kaybına neden olmasının yanında tedavi ve rehabilitasyon maliyeti de çok yüksektir (3). Uygun tedavi planının belirlenmesi için prognoz ile ilgili bilgilere sahip olunmalıdır. İyi bir prognoz tahmini ile tedavinin amacı ne kadar net belirlenirse uygulanan tedavi o kadar etkili ve verimli olur. Böylece tedavi ve rehabilitasyon maliyetini de düşürmek mümkün olacaktır. İnme sonrası iyileşmede fonksiyonel prognoz tahmini konusunda çok kesin bilgiler yoktur. Uzun ve kısa dönem fonksiyonel prognozu göstermede yeni biyokimyasal ajanların tanımlanması uygun tedavi programının planlanması açısından son derece yararlı olacaktır.

Son yıllarda serebral iskemik patofizyolojisinde, iskemiye eşlik eden inflamasyon elemanları ve inflamasyon son ürünleri sonucu oluşan doku hasarının serebrovasküler iskemik olaydaki rolüne ilişkin çalışmalar oldukça fazla önem kazanmıştır (4). Artmış lokal sitokinler, adezyon molekülleri, akut faz proteinleri, makrofajlar ve lökositler inflamatuvar kaskada aracılık ederler. Bu inflamatuvar cevabın şiddeti, inmenin erken ve geç dönem sonuçları ile ilişkilidir. Temel akut faz proteinlerinden biri olan ve inflamasyonun izlenmesinde kullanılabilen C-reaktif protein (CRP)'in iskemik inmenin erken döneminde yüksek konsantrasyonda olması serebral hasarın miktarını ve ciddiyetini gösterebilir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, yüksek konsantrasyonda CRP'in lezyon büyüklüğü ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bazı klinik çalışmalarda da, CRP değeri ile iskemik inmenin ciddiyeti ve nörolojik kötüleşme arasında pozitif ilişki rapor edilmiştir (5). Ancak literatürde fonksiyonel prognozla CRP ilişkisini inceleyen çalışma sayısı azdır. Bazı araştırmacılar CRP'nin inme sonrası prognozu gösterdiğini ileri sürseler de (6,7), prognozu belirlemeyeceğini, hatta bazı hastalarda normal bulunduğunu bildiren çalışmalar da vardır (8). Akut iskemik inmede inflamasyonun rolünü araştırmak üzere akut faz reaktanı olan CRP'in akut ve subakut dönemdeki değişimini izlemek prognoz ve tedavi açısından yararlı olabilir (4). Mevcut çalışmalar incelendiğinde iskemik inmeli hastalarda CRP'in prognoz açısından belirleyici olarak kullanılabilmesi için elde edilen bilgilerin yetersiz olduğu ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır (5).

Ferritin dokularda yüksek oranda bulunan majör hücre sel demir depo prote inidir. Sitokrom gibi demir içeren proteinlerin sentezi için gerekli olan demiri sağlar (9). Plazmadaki ferritin aynı zamanda orta dereceli bir akut faz reaktanıdır. İnfeksiyon ve diğer stres hallerinde düzeyi artabilir. Bu durumlar dışında serum ferritin konsantrasyonu direk olarak doku demir deposuyla orantılıdır (10). Beyin dokusunda non-heme demirin çoğu ferritin şeklinde astrosit ve mikroglialarda bulunur. Serebrovasküler olayda oksijen süperoksit radikalleri, ferritinden demir salınımına neden olarak sitozoldeki demir miktarını artırır. Demir, membran hasarı ve hücre ölümüyle sonlanan lipid peroksidasyonunun başlamasına ve artmasına neden olur (9). Geçtiğimiz yıllarda inme ile demir metabolizması ve ferritin düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran birkaç çalışma yapılmıştır. Deneysel modellerde demirden fakir beslenme veya demir bağlayıcı ajanlarla, iskem i sonrası beyin ödemi ve metabolik hasarın azaltıldığı gösterilmiştir (11). Klinik çalışmalarda akut iskemik inmede yüksek serum ferritin seviyesi ile erken dönem nörolojik kötüleşme arasında ilişki bulunmuştur (12). Literatürde serum ferritin düzeyinin nörolojik kötüleşmeyi göstermediği yönünde çalışmalar da mevcuttur (13). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda serum ferritin düzeyi ile inme sonrası erken dönem prognoz arasındaki ilişki araştırılmış ancak uzun dönem fonksiyonel sonuç ile ilişkisi fazla araştırılmamıştır.

İskemik inmeli hastalarda yüksek hassasiyette CRP (hs-CRP) ve ferritinin fonksiyonel prognozla ilişkisi hakkında yapılan çalışma sayısı azdır. Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar prognozda daha çok tekrarlayan inme ve mortaliteye odaklanmışlardır fakat bizim çalışmamızda esas olarak fonksiyonel prognoz değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı iskemik nedenli inme geçiren hastalarda ilk 48 saatte ve 3. ayda bakılan serum ferritin ve hs-CRP düzeylerinin fonksiyonel prognozu tahmin etmedeki önemini belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Dünya Sağlık Örgütü inmeyi “24 saatten uzun süren veya ölümlü sonuçlanan, vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın, fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesiyle karakterize klinik bir sendrom” olarak tanımlar (14). İnme olgularının yaklaşık % 85’ i iskemik, % 15’ i ise hemorajik nedenlerle ortaya çıkar (1). İskemik kökenli olduğu düşünülen ve bir damar sahasına lokalize edilebilen semptomların 24 saatten daha kısa bir sürede tamamen düzelmesi halinde ise tablo geçici iskemik atak (GİA) olarak tanımlanır (14). İskemik olduğu düşünülen semptomların 24 saatten uzun süre devam edip genellikle 3 hafta içinde tamamen düzelmesi durumunda ise tablo reversibl iskemik nörolojik hasar olarak adlandırılır (15).

### 2.1. İskemik İnme

#### 2.1.1. İnme Epidemiyolojisi

İnme, gelişmiş ülkelerde kalp hastalığı ve kanserlerden sonra üçüncü; dünya genelinde ikinci ölüm nedenidir (1). Erişkin dönemdeki morbidite ve disabilitenin ise en önemli sebebidir. Hastalar, aileleri ve sağlık kurumları için çok büyük emosyonel ve sosyoekonomik problemlere yol açar.

Dünyada değişik bölgelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ırk, cinsiyet ve yaşa göre farklı inme oranları ve tipleri gözlenmiştir. Sosyoekonomik faktörler, genetik farklılıklar, çevresel koşullar, diyet ve yaşam şekli insidanstaki bu farklılığı açıklayabilir.

Ülkemizde inme insidansına ve prevalansına dair sağlıklı veriler bulunmadığından bugünkü epidemiyolojik bilgilerimiz daha çok batı kaynaklarına dayanmaktadır. Buna göre yılda ortalama her bin kişide iki yeni inme meydana gelirken bu oran yaşlı popülasyonda (45-84 yaş) binde dörde yükselmektedir (14). Birleşik Devletlerde ortalama her 40 saniyede bir kişi inme geçirmektedir (16). Tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 15’ inden önce hastalar GİA geçirirler (16). GİA sonrası inme riski ilk 30 gün içinde en yüksek iken 90 gün içindeki inme riski % 3-17,3 arasında değişir (16). İnme insidansı genç yaşlarda kadınlara oranla erkeklerde daha yüksek iken; yaş ilerledikçe bu fark kaybolur (16). Siyah ırkta inme insidansı beyaz ırkın yaklaşık iki katıdır (16).

Ortalama her 3-4 dakikada inme nedeniyle ölüm gerçekleşmektedir. Birleşik Devletlerde 2005 yılındaki her 17 ölümden birinden inme sorumludur (16). Kadınların yaşam süresinin erkeklerden daha fazla olması nedeniyle; her yıl inme nedeniyle ölen

kadın sayısı erkeklerden daha fazladır (16). Siyah ırkta inme nedeniyle gerçekleşen ölüm oranları da beyaz ırktakinden daha yüksektir (16).

### 2.1.2. İnme Fizyopatolojisi

Beyin, iskekiye toleransı oldukça sınırlı olan bir organdır ve 100 gr beyin dokusu için ortalama serebral kan akımı 50 ml/dk'dır. Beyin mikrodolaşımına sağlanan kan akımının kritik değerlerin altına inmesiyle serebral iskekiye ortaya çıkar. İskeminin geri dönüşlü ya da geri dönüşsüz olması iskekiye derecesine ve süresine bağlıdır. Kardiyak arrest gibi global iskekiye yaratan durumlarda beyinde iskekiye hassas olan bölgelerde dakikalar içinde kalıcı hasar meydana gelir. Fokal iskemide ise beyin kan akımının kollaterallerle kısmen sürdürülebilmesi nedeniyle geri dönüşsüz hasar daha uzun bir sürede ortaya çıkar.

Serebral infarkt gelişiminde iki fizyopatolojik süreç rol oynar. İlki, vasküler tıkanıklık sebebiyle beyin oksijen ve glukozdan mahrum kalması iken; ikincisi enerji üreten süreçlerin çökmesi nedeniyle başlayan ve hücre membranının parçalanmasına kadar giden bir dizi metabolizma değişikliğidir (17).

Serebral iskekiye saniyeler-dakikalar içinde kompleks biyokimyasal olaylara yol açan bir kaskadı tetikler. İskekiye nedeniyle beyinde enerji metabolizması etkilenir, aerobik glikoliz yapılamaz, hücre içine sodyum ve kalsiyum iyonlarının akümüasyonu gerçekleşir, egzitotoksik nörotransmitterler salınır, laktat seviyesindeki yükselme nedeniyle asidoz gelişir, serbest radikaller açığa çıkar, hücre şişer, lipaz ve proteazların aktivasyonu hücre ölümüyle sonuçlanır (18).

İskemik inme patofizyolojisini farklı mekanizmalar oluştursa da son yıllarda iskekiye sonrası inflamasyonun akut fazda beyin hasarına katkıda bulunduğuna dair fazlaca kanıt bulunmuştur. Fokal serebral iskekiye hemen sonrasında periferik kandan beyin parankimine lökosit akışı ve endojen mikrogliaların aktivasyonu ile karakterize güçlü bir inflamatuvar yanıt olur. Serebral kan akımının durmasıyla enerji azalır ve nöron ölümü gerçekleşir bu da inflamatuvar hücrelerin aktivasyon ve infiltrasyonu ile sonuçlanan immün cevabı tetikler. Oklude damarların bir şekilde reperfüze olmasıyla veya beyin ve immün hücrelerde üretim sonucunda reaktif oksijen radikalleri oluşur. Bunlar iskemik hücreleri hatta iskemik nöronları inflamatuvar sitokin ve kemokinler salgılaması için uyarırlar. Salgılanan sitokin ve kemokinler serebral damarlarda sırasıyla adezyon moleküllerin up-regülasyonuna ve periferik lökositlerin yığılmasına neden olur. Aktive olan lökositler daha fazla sitokin ve

serbest oksijen radikalleri, metalloproteinaz, nitrik oksit gibi değişik sitotoksik ajanlar salgırlar. Bu maddeler kan-beyin bariyerini ve extraselüler matrixin bozulmasıyla birlikte hücre zedelenmesini artırır. Bozulan kan-beyin bariyeri sonucunda beyin dokusuna giren kan ve serum elemanlarına sekonder iskemik beyin dokusu hasarı artar. Beyin ödemi, iske mi sonrası mikrovasküler staz, vazomotor/ hemodinamik defisitler sonucunda gelişen sekonder hasar beynin hipoperfüzyonuna ve post-iskemik inflamasyonuna neden olur, böylece mikroglialar aktive olur ve beyin dokusu periferik inflamatuvar hücrelerle infiltre olur. Periferal kanda dolaşan lökositlerin beyin dokusuna migrasyonu sonucu inflamatuvar sinyal kaskadı başlatılır bu da hasarı artırır. Bu süreç özellikle tıkalı damarların reperfüzyonu sonrasında beyin dokusuna çok fazla serbest oksijen radikali ve lökosit akışı sonrasında belirgindir. Deneysel oluşturulmuş inmele rde inflamatuvar kaskadın herhangi bir yerinde durdurulması hasarı azalttığı gösterilmiş. Son yıllarda post iskemik inflamasyonun başlamasında ve gelişiminde önemli rol oynayan inflamatuvar hücreler, moleküller ve proteinler tanımlamak çok önemli olmuştur(19).

İskemik beyin hasarının metabolik ve moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ile nöroprotektif ilaçlar geliştirilebilecek ve kullanımı yaygınlık kazanabilecektir.

### 2.1.3. Risk Faktörleri

Akut inme tedavisindeki büyük gelişmelere rağmen, inme tüm dünyada morbidite ve mortalite açısından halen önemini korumakta ve büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu nedenle inme risk faktörlerinin belirlenmesi ve önlenmesi oldukça önem kazanmaktadır. İnme risk faktörleri; risk faktörlerinin değiştirilebilirliği ve inme ile ilişkisinin kesinliği dikkate alınarak sınıflandırılabilir (20).

**Değiştirilemeyen, kesin risk faktörlerinden** en önemlisi yaştır. İnme riski 55 yaşından sonra; her dekada iki kat artmaktadır. Erkeklerde inme daha sık görülürken, inme ilişkili ölümler kadınlarda daha fazladır (16). Siyah ırkta, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı beyazlardan daha yüksektir (21). İnme için pozitif aile hikayesi olanlarda da inme riski artmıştır.

**Değiştirilebilen kesin risk faktörleri**, inme riskinde artışa yol açtığı kanıtlanmış fakat modifiye edilebilen nedenleri içerir. Tüm yaş gruplarında ve her çeşit inme için en önemli değiştirilebilir risk faktörü hipertansiyondur (HT). Hipertansif hastalarda yaşam

boyu inme geçirme riski; kan basıncı 120/80 mmHg'nın altında seyreden bireylerin yaklaşık iki katı kadardır (16).

Diabetes Mellitus (DM) tüm yaş gruplarında iskemik inme insidansını arttırırken; bu etki siyahlarda 55 yaş öncesinde, beyazlarda ise 65 yaş öncesinde belirgindir (16). DM bir yandan ateroskleroz için önemli bir risk faktörü iken diğer yandan HT, obezite, hiperlipidemi (HL) gibi aterojenik risk faktörlerinin de görülme sıklığını arttırır (14).

İskemik inmelerin yaklaşık % 20' sinden karyak emboliler sorumludur. Atriyal fibrilasyon (AF) inme riskini yaklaşık 5 kat arttıran bağımsız bir risk faktörüdür. Risk artışı hem valvuler hem de non-valvuler AF'lu hastalar için geçerlidir. Artan yaşla birlikte AF kaynaklı inme riski de artar. AF'si olan bireylerde 50-59 yaşta inme riski % 1,5 iken 80-89 yaşta % 23,5' tir (22). Persistan veya paroksizmal AF'si olanlarda hasta yaşının 75' in üstünde olması, GİA/inme/sistemik emboli öyküsü, HT öyküsü, konjestif kalp yetmezliği (KKY)/sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu ve DM öyküsü inme riskini arttıran faktörlerdir (23).

Miyokard infarktüsü (MI); özellikle apikal, anterolateral veya geniş infarktlardan sonra embolik inme riski taşır. Çoğu olguda inme ilk hafta içinde görülürken; risk yaklaşık 2 ay kadar devam eder (24). KKY, sol ventrikül disfonksiyonu, mural trombus, AF ve eski emboli hikayesi olanlarda emboli riski artmıştır (24). Sol atrial dilatasyonun ve sol ventrikül hipertrofinin de paroksizmal AF'ye yol açarak iskemik inme riskini arttırdığı düşünülür (25). İnme riskini arttıran diğer kardiyak sebepler arasında; romatizmal kapak hastalıkları, protez kapaklar, mitral valv prolapsusu, mitral anuler kalsifikasyon ve endokardit gibi kapak hastalıkları; patent foramen ovale, atrial septal defekt gibi konjenital kalp hastalıkları; ailesel atriyal miksomal, herediter kardiyomiyopatiler ve herediter kardiyak iletim bozuklukları gibi kalıtsal kalp hastalıkları sayılabilir.

Geçici iskemik atak öyküsü inme riskini yaklaşık 3 kat arttırır ve inme geçiren hastaların % 10-15' inde GİA öyküsü bulunur (18). Diabetes Mellitus, kuvvetsizlik şeklinde veya konuşmanın etkilendiği fokal semptomlar, 10 dakikadan uzun süren GİA' lar ve 60 yaş üstünde olmak GİA sonrası inme habercisi olan faktörlerdir (16).

Asemptomatik karotis darlığı inme riskindeki artışla birliktelik gösterir. Darlık düzeyi % 75' in altında olan bireylerde yıllık inme riski % 1,3 iken; karotis arterde % 75' in üstünde darlık gözlenmesi durumunda risk % 3,3 olarak tanımlanmıştır (26). Özellikle hızlı progresyon gösteren darlıklarda inme riski artmıştır.

Sigara, inme için bağımsız bir risk faktörüdür. Ekstrakraniyal karotis arterde ateroskleroza yol açar, koagulasyon eğilimini ve kan viskozitesini arttırır, kan basıncını

yükseltir, trombosit agregasyonunu hızlandırır. Bütün diğer risk faktörleri kontrol altına alındığında sigaranın iskemik inme riskini yaklaşık 2 kat arttırdığı saptanmıştır (16). Artan risk, sigaranın bırakılmasından 5 yıl sonra içmeyenlerin düzeyine iner.

Orak hücreli anemi; daha sık çocuklarda inmeye neden olmakla birlikte, yaşam tarzına bağlı olmayan modifiye edilebilir bir risk faktörüdür.

**Potansiyel risk faktörleri** arasında yer alan önemli bir faktör HL' dir. HL' nin koroner arter hastalığı (KAH) ile birlikteliği iyi bilindiği halde; iskemik inmeyle olan ilişkisi kesin olarak ortaya konamamıştır. 28 randomize, kontrollü çalışmanın meta-analizinde; Hidroksimetilglutaril koenzim-A redüktaz inhibitör tedavisiyle kolesterol düzeylerindeki düşmenin fatal ve non-fatal inmeyi azalttığı gösterilmiştir (27). Ancak 450000 kişinin katıldığı ve 13000 inme hastasının dahil edildiği 45 prospektif çalışmanın meta-analizindeyse serum kolesterol düzeyleri ve inme insidansı arasında ilişki saptanamamıştır (28). Öte yandan; Honolulu Heart Program çalışmasında, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol düzeylerinin tromboembolik inme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29). Benzer şekilde; HDL-kolesterol ile inme arasındaki ilişkiyi inceleyen 18 çalışmanın meta-analizinde sekiz çalışmada HDL düzeyleri ile inme riski arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmış, beş çalışmada ise HDL' de her 10 mg/dl artışta inme riskinin % 11-15 azaldığı belirtilmiştir (30).

Dislipidemi ile inme ilişkisi net olarak ortaya konulamamış olsa da serum total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol seviyelerinin ekstrakraniyal karotid arter aterosklerozu derecesi ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir. HDL' nin koruyucu etkisi burada da söz konusudur; yüksek HDL-kolesterol düzeylerinin karotis arterde plak progresyonunu azalttığı ve plak morfolojisini değiştirdiği gösterilmiştir (31). Yüksek trigliserid (TG) seviyesi genellikle metabolik sendromun bir parçası olup iskemik inme gelişiminde özellikle düşük HDL düzeyleri eşlik ediyorsa risk faktörü olarak görünmektedir (32).

Alkol tüketimi ve iskemik inme arasında "J" şeklinde ilişki olduğu kabul edilmektedir. Günlük iki kadehe kadar olan ılımlı alkol tüketiminin HDL düzeylerindeki artış, trombosit agregasyonunda ve fibrinojen düzeylerinde azalma yoluyla iskemik inme riskinin azalttığı düşünülmektedir. Ancak fazla miktarda alkol tüketimi inme riskini arttırmaktadır (18). Yasa dışı madde kullanımı her tür inmeye neden olabilir. Vaskülit gelişimi, vazokonstriksiyon, enfektif endokardit, yabancı madde partiküllerinin intravenöz embolizasyonu gibi sebepler madde kullanımında iskemik inme oluşum mekanizmalarından bazılarıdır (33).

Obezite; vücut kitle indeksinin 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olmasıdır. Özellikle abdominal tipte obezite inme ve kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturur. Bel/kalça oranının arttığı bireylerde 65 yaş altında etki daha belirgin olmakla birlikte tüm ırklarda iskemik inme için riskin arttığı saptanmıştır (34).

Diyetteki yağ miktarı ve çeşidi, balık tüketimi ile KAH arasındaki ilişki tanımlanmış olmakla birlikte; inme ile olan ilişki çelişkilidir. Bazı prospektif çalışmalarda diyetdeki sodyum miktarının azaltılıp potasyum miktarının artırılmasıyla inme riskinin azaldığına dair ipuçları mevcutsa da bu etkinin HT kontrolünden bağımsız olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır (32,35).

Çeşitli çalışmalarda düzenli fiziksel aktivitenin inme riskini azalttığına dair veri elde edilmiştir. Düzenli egzersiz ile HDL kolesterol seviyesi artarken HT, hiperglisemi ve obezite gibi faktörlerin de modifikasyonu sağlanmış olur.

Homosistein, düzeyi genetik ve çevresel faktörler tarafından belirlenen bir aminoasittir. Açlıkta bakılan homosistein düzeylerinin yüksek olması (Normal = 5-15 mikromol/L) inme ve trombotik olay riskinde artışla ilişkili bulunmuş. Hiperhomosisteinemi olan bazı bireylerde sistatyonin  $\beta$  sentetaz enziminde genetik defekt bulunur. Bu enzimde homozigot defekti bulunan hastaların yarısında venöz tromboz ya da prematür ateroskleroz nedeniyle ölüm gözlenirken; heterozigot defekt bulunan bireylerde de prematür ateroskleroz riski mevcuttur (36). Vitamin B12, folik asit ve vitamin B6 düzeylerinin edinsel eksikliği homosistein metabolizmasını etkileyerek dolaşımdaki homosistein düzeylerini yükseltir. Bu vitaminlerin replasmanı ile de homosistein seviyeleri düşürülebilir. Hiperhomosisteineminin inme üzerine etkisi ılımlı olsa da yaygın görülmesi ve kolay tedavi edilebilir olması nedeniyle önem taşımaktadır (36).

Oral kontraseptif kullanımı kadınlarda inme riskini arttıran bir faktördür. On altı çalışmanın metaanalizinde 50 mikrogramdan fazla östrojen içeren ilk jenerasyon ilaçlarda bu riskin daha belirgin olduğu saptanmıştır (37). Bu risk 35 yaş üstündeki sigara içen, diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine sahip, migreni ve HT' si olan kadınlarda daha belirgindir. Altı çalışmanın metaanalizinde ise yalnız progesteron içeren preparatların inme riskini arttırmadığı saptanmıştır (38). Hormon replasman tedavisinin inme ile ilişkisini araştıran çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar mevcuttur.

İnflamasyon iskemik inmenin önemli bir nedeni olan aterosklerozun patogeneğinde rol oynar. Aterosklerozun belirgin olduğu bölgelerde ve aterom plağının gelişmesi sürecinde çeşitli uyaranlar nedeniyle endotel hücrelerinden P-selektin, E-selektin,

intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) eksprese edilir. Bu maddeler lökosit adezyonunu başlatırlar. Monositler ve T hücreleri de bu adezyon moleküllerine bağlanarak damar hasarını arttıracak olan sitokinleri ve proteolitik enzimleri sekrete ederler. Sonuçta aterosklerotik plağın fibröz kapsülünde ayrışma ve plak rüptürü ile plak destabilizasyonu gerçekleşir (39).

Yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyon pek çok çalışmada inmeli olgularda gösterilmiştir. Bunun yanında karotis plaklarında Chlamydia pneumoniae saptanmakla birlikte bu bakterinin tek başına varlığı serebrovasküler semptomları açıklamadığı düşünülmektedir (40).

Migrenli hastalarda yapılan birçok çalışmada özellikle auralı migrenin iskemik inme için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır; öte yandan yaş ilerledikçe migrenin oluşturduğu inme riskinin azaldığı da gösterilmiştir (41).

**Olası yeni risk faktörleri** son yıllarda yapılan araştırmaların odağındadır. Hematolojik hastalıkların birçoğunda iskemik inmeye yatkınlık vardır. Bu nedenle bazı hematolojik hastalıklar ve koagulasyon defektleri inme için potansiyel risk faktörü olarak değerlendirilir. Hiperkoagulabilitenin gözlemlendiği edinsel ya da herediter durumların çoğu serebral infarktten çok venöz trombozlarla ilişkilidir. Ancak antifosfolipid antikörlerinin özellikle genç kadınlarda arteriyel trombozla ilişkili olduğu düşünülmektedir (35). İnme ile ilişkisi olduğu düşünülen diğer hematolojik hastalıklar arasında esansiyel trombositoz, polisitemia vera ve antikardiyolipin antikör pozitifliği sayılabilir. Hiperkoagulabiliteye yol açan trombofililerden olan Protein C, Protein S ve Antitrombin III eksiklikleri, Faktör V Leiden mutasyonu, aktive protein C rezistansı ve protrombin 20210 mutasyonu gibi durumlar ise öncelikle venöz trombozlara yol açarlar. Diğer risk faktörleri elimine edildiğinde iskemik inme için risk oluşturdukları kuşkuludur (18,32,35).

Yüksek doku plazminojen aktivatörü, fibrin, D-dimer, von Willebrand faktör ve faktör VIIIc düzeylerinin inme risk faktörü olduğuna dair bazı çalışmalar bulunmakla birlikte bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (32).

Plazma fibrinojen düzeylerinin yüksekliği serebral infarkt gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak düşünülür. Bununla birlikte serum fibrinojen düzeylerindeki yükseklik aterogenezin ilerlediğinin göstergesi olabilir. Yüksek hematokrit ve hemoglobin seviyelerinin ise kan viskozitesini arttırarak inme riskini arttırdığı düşünülür (18).

Lipoprotein (a) [Lp(a)]; apoprotein(a)' ya disülfid bağıyla bağlanmış apoprotein B-100 partikülü içeren LDL' ye benzeyen bir moleküldür. Apoprotein(a)' nın plazminojen ile yapısal benzerliği vardır. Lp(a)' nın fibrinojen ve fibrine bağlanmasıyla plazminojenin bu

substratlara bağlanması engellenir. Bununla birlikte Lp(a), plazminojen ile plazminojen reseptörleri için de yarışır. Sonuçta plazmin formasyonu azalır, pıhtı erimesi gecikirken tromboza eğilim olur. Aynı zamanda Lp(a) aterosklerotik plaklarda bulunan makrofajların yüzeyindeki plazminojenin yerine de geçebilir. Bu durumda latent haldeki Transforming Growth Factor- $\beta$  aktivasyonu azalır. Transforming Growth Factor- $\beta$  yokluğunda düz kas hücre proliferasyonu indüklenir ve böylece bu hücreler daha aterojenik bir forma dönüşür (42). Serum Lp(a) düzeylerindeki yükseklik artan prematür kardiyovasküler hastalık ve iskemik inme riski ile korelasyon gösterir (42).

#### **2.1.4. Kalıtım ve İnme**

İnme patogenezinde kalıtımın da rol oynadığı düşünülmektedir; birinci derece akrabalarında inme hikayesi olan bireylerde inme riskinde artış söz konusudur (18). İkizlerle yapılan çalışmalar da inmenin ailesel geçişini desteklemektedir. İnme riski monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlerden 5 kat daha yüksektir (39). Bunun dışında inmeye yol açabilen bazı kalıtsal hastalıklar da mevcuttur. Herediter dislipoproteinemiler ateroskleroza hızlandırır. Ehler-Danlos sendromu (özellikle tip IV), Marfan sendromu, Rendu-Osler-Weber hastalığı ve Sturge-Weber sendromu gibi kalıtsal hastalıklar aterosklerotik olmayan vaskülopatiyle ilişkili olmaları sebebiyle inmeye neden olabilirler. Fabry hastalığı ve homosistinüri gibi nadir görülen kalıtsal metabolik hastalıklar da inmeye neden olabilirler. Ailesel atriyal miksomal, herediter kardiyomyopatiler ve herediter kardiyak iletim bozuklukları ise inmeye eğilim yaratan kalıtsal kalp hastalıklarıdır (18). Ondokuzuncu kromozomda yer alan Notch 3 genindeki mutasyonlar sonucu oluşan Serebral otozomal dominant arteriopati ile subkortikal infarkt ve lökoensefalopati ise tek gen hastalığı için örnektir (33).

#### **2.1.5. İskemik İnmede Etiyolojik Sınıflama**

Serebral infarktlarda etiyolojik sınıflandırma yapılarak inme alt tipinin tanımlanması; akut iskemi tedavisinin, prognozunun ve sekonder koruma stratejilerinin belirlenmesi açısından önemlidir. Bamford ve arkadaşları 1991 yılında klinik bulguları ön planda tutarak aşağıdaki sınıflandırmayı yapmışlardır (43,44).

- 1- Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI)
- 2- Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI)

3- Posterior sirkülasyon infarktları (POCI)

4- Laküner infarktlar (LACI)

### **1. TACI (Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları)**

Akut gelişen hemiparezi (duyu kusuru ile birlikte veya değil), yeni gelişen kortikal defisit (örneğin afazi, ihmal) ve homonim hemianopsi bulgularının tümünün bir arada olduğu orta serebral arterin büyük bir bölümünün tutulduğu bir tabloyu ifade eder. Bilinç bozukluğu nedeniyle yeterince test edilemeyen bir bulguda ise var olarak kabul edilir. Bu derecedeki geniş bir infarkt orta serebral arterin proksimalinde ya da internal karotis arterdeki bir tıkanıklık sonucu gelişir.

### **2. PACI (Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfaktları)**

Daha sınırlı bir tablo olan bu sendrom TACI sendromunun komponentinden yalnız ikisi varsa (afazi ve sağ hemiparezi, ihmal ve sol hemiparesi gibi); ya da motor/duyusal bulguların bir vücut parçasında sınırlı kalması (monoparezi gibi); veya yeni gelişmiş izole kortikal disfonksiyon bulgusu (izole afazi gibi) kliniği ile tanınır. Genellikle orta serebral arterin dallarından biri, nadiren de anterior serebral arter tıkanması sorumludur.

### **3. LACI (Laküner İnfarktlar)**

Kortikal bulgular ve hemianopsinin olmadığı; motor ve/veya duyuusal bulguların yüz, kol ve bacağın hepsini ya da en azından ikisini içerdiği durumlardır. Penetran arterlerin birinin tıkanıklığına bağlı küçük, derin infarktlara işaret eder.

### **4. POCI (Posterior Sirkülasyon İnfarktları)**

Vertebrobaziller sistemin suladığı oksipital loblar, beyin sapı ve serebellum tutulumuna bağlı olarak hemianopsi, beyin sapı bulguları ve serebellar bulguların değişik kombinasyonlarının görülmesiyle tanınırlar. Vertebrobaziler sistemi oluşturan arterlerin tıkanıklığına işaret ederler.

Günümüzde en çok kabul gören ve en yaygın kullanılan sınıflama TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasıdır. TOAST sınıflamasına göre iskemik inme 5 ayrı kategoriye ayrılır (45).

İskemik inme alt tipleri (TOAST, 1993)

1. Büyük damar hastalığı (tromboz veya emboli)

2. Küçük damar hastalığı
3. Kardiyoembolizm
4. Belirlenebilen diğer etiyolojiler
5. Etiyolojisi belirlenemeyen inme
  - a. İki veya daha fazla neden
  - b. Negatif değerlendirme
  - c. Tamamlanamayan değerlendirme

İskemik inmesi olan hastalar; muayene bulguları, yapılan elektrokardiyografi, ekokardiyografi (EKO) gibi kardiyolojik tetkikler, ekstrakraniyal arterlere yönelik yapılan doppler ultrasonografi (USG) bulguları, kan sayımı ve nöroradyolojik görüntüleme bulgularıyla bu alt gruplardan birine dahil edilebilir.

### **1. Büyük Damar Aterotrombotik İnfarktları**

Bu tip infarktlar, hemen daima serebrovasküler ateroskleroz için belirgin risk faktörü olan hastalarda görülür. Aterotrombotik infarktlar iskemik inmelerin en sık nedenidir. Büyük damar aterosklerozunda; ya varolan arteriyel stenozun üzerinde trombüs oluşmasıyla veya aterosklerotik plağın ülserasyonu sonucu arterden artere embolizasyon ile inme meydana gelir. Arterden artere embolide; ana serebral arterlerin proksimalindeki ateromatöz lezyondan kopan parçacık daha distalde yer alan dallardan birinin tıkanmasına yol açarak serebral infarkta neden olur.

Büyük damarlarda ateroskleroz sonucu oluşan bu tip inmeleri, diğer alt gruplardan klinik olarak ayırt etmek oldukça zordur. Klinikte; serebral korteksin tutulduğunu düşündüren muayene bulgularının olması, beyin sapına ve serebelluma ait bulguların intermittan klidikasyo ve tek damar sahasına uyan GİA öyküsü ile karotis üfürümü ve nabızların zayıf alınması gibi büyük damar aterosklerozunu düşündüren muayene bulgularıyla desteklenmesi halinde bu alt gruptan şüphelenilir. Beyin parankiminin Bilgisayarlı Tomografi (BT) ya da Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile değerlendirilmesi sonucunda serebral kortikal veya serebellar lezyon, beyin sapı ve subkortikal bölgede ise 1,5 cm' den büyük lezyonun olması büyük damar aterosklerozuna işaret eder. Doppler veya arteriyografi ile uygun intrakraniyal ya da ekstrakraniyal arterde % 50' den fazla darlığın bulunması tanıyı destekler. Ayrıca diğer tanısal tetkiklerle de kardiyak emboli kaynağının olmadığı ispatlanmalıdır.

## 2. Küçük Damar (Penetran Arter) Hastalığı

“Laküner infarkt” olarak da isimlendirilen bu alt gruptan beynin ana arterlerinden 90 derecelik bir açıyla ayrılan penetran arterlerin tıkanıklığına bağlı gelişen küçük iskemik lezyonlar sorumludur. Genellikle uzun süreli arteriyel HT, DM ve sigara içme öyküsü bulunan hastalarda meydana gelir ve tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 20’ lik bir kısmından sorumludur. Lakün terimi infarkt alanının makrofajlar tarafından ortadan kaldırılmasından sonra geriye kalan küçük boşluğu tanımlar.

Laküner infarktlar beyinde subkortikal yapılar ve beyin sapında lokalize olabilir. En sık tutulan bölgeler; putamen, basis pontis, talamus, internal kapsülün arka bacağı ve kaudat nukleustur. Lakünler asemptomatik kalabileceği gibi; bilinç bozukluğu, görme alan defekti ve serebral korteks tutulumuna ait bulgular (afazi, ihmal gibi) olmaksızın sadece motor ve/veya duysal belirtilerle giden tipik sendromlara yol açabilirler. Klasik laküner sendromlar; saf motor inme, saf duysal inme, ataksik hemiparezi, dizartri-beceriksiz el sendromu ve sensorimotor inme olarak tanımlanır.

Multipl lakünlerin arteriyel HT ve DM ile kuvvetli ilişkisi bulunur. Arteriyel HT serebral vasküler yatakta fibrinoid anjiyopati, lipohyalinozis ve mikroanevrizma formasyonu ile karakterize yapısal değişikliklere neden olur. Bunun dışında bir penetran arterin ostiumunda mikroaterom, arteriyel veya kardiyak emboli ya da hemoreolojik değişiklikler de patofizyolojide rol oynayabilir. Ancak laküner sendrom ile başvuran, DM ve HT hikayesi olan bir hastada tanı koymak için bu ilişki yeterli değildir.

TOAST sınıflamasına göre laküner infarkt tanısı koyabilmek için; serebral kortikal disfonksiyon göstermeyen, klasik laküner sendromlardan birisiyle başvuran hastada HT veya DM bulunmalı, beyin BT veya MRG’ de 1,5 cm’ den küçük beyin sapı ya da subkortikal hemisferik lezyon görülmelidir. Ayrıca kardiyak emboli ile emboli ya da tromboza yol açacak büyük damar ateroskleroza ekarte edilmelidir.

## 3. Kardiyembolik İnfarkt

Değişik kardiyak hastalıklarda, serebrovasküler olaylar ciddi bir komplikasyon olarak görülür. Kalp kaynaklı emboliler tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 15-20’ sini oluşturur. Kardiyembolik inmeler genellikle daha ağır bir kliniğe sahiptir. Diğer inme alt tiplerine göre uzun dönem rekürrens ve mortalite oranları daha yüksektir.

Kardiyak emboli bileşiminde; trombositler, fibrin, trombosit-fibrin, kalsiyum, mikroorganizmalar veya neoplastik fragmanlar bulunabilir. Yaşlılarda serebral embolilerin en sık nedeni AF olup, kardiyak orijinli embolilerin yarısı ile üçte ikisinden sorumludur.

Yüksek emboli potansiyeline sahip diğer kardiyak sebepler arasında akut MI, enfektif endokardit, romatizmal mitral darlık, mekanik protez kalp kapakçıkları, dilate kardiyomyopati ve kardiyak tümörler sayılabilir. Emboli potansiyeli daha düşük ya da belirsiz olan durumlar arasında ise mitral valv prolapsusu, mitral anuler kalsifikasyon, aort kapak kalsifikasyonu, kalsifik aort darlığı, sessiz MI, sol ventriküler anevrizma, hipertrofik kardiyomyopati, Patent foramen ovale, atriyal septal anevrizma, valvüler ipliksi yapılar (strands) ve Chiari ağı sayılabilir.

Kardiyoembolik serebral infarktlar sıklıkla geniş, multipl, bilateral ve kama şeklindedir. Ani başlangıç tipiktir. Başlangıçta genellikle bilinç bulanıklığı olur, maksimum defisit 5 dakika gibi kısa sürede yerleşir. Farklı damar sahaları eş zamanlı veya ardışık olarak etkilenir. Tıkanmış damarın erken rekanalizasyonu ve iskemik lezyonun hemorajik transformasyonu sık görülür. Kardiyoembolik iskemik inmelerde Wernicke afazisi, hemiparezinin ya da hemisensoriyel semptomların eşlik etmediği homonim hemianopsi ve ideomotor apraksi sık görülen klinik tablolardır; posterior dolaşımda ise Wallenberg sendromu, serebellar infarktlar, baziler tepe sendromu ve posterior serebral arter infarktlarına yol açabilir.

Potansiyel kardiyak emboli kaynağının saptanması, tabloyu kardiyoembolik olarak sınıflandırmak için yeterli değildir. Çünkü pek çok kardiyak problem serebrovasküler ateroskleroz ile birliktelik gösterebilir, parietoinsüler ve beyin sapı gibi aritmojenik lezyonlar kardiyak aritmiyi tetikleyebilir, serebral infarktların beyin BT ile kardiyoembolik ve aterosklerotik olarak ayrılması her zaman güvenilir değildir ve EKO ile değerlendirilen kontrol gruplarında kardiyak değişikliklere sık rastlanır.

TOAST sınıflamasına göre serebral kortikal, beyin sapı veya serebellar semptomları olan bir hastada bir vasküler alandan daha fazla bölgede geçirilmiş inme veya GİA olması kardiyoemboliyi akla getirir. Beyin BT veya MRG' de serebral kortikal veya serebellar lezyonlar ile beyin sapı ve subkortikal alanda 1,5 cm' den büyük lezyonların varlığı tanıyı destekler. En az bir tane emboli potansiyeli yüksek kardiyak kaynak gösterilmeli, büyük damar aterosklerozu ve arterden artere emboli ekarte edilmelidir. Kardiyoemboli için orta riskli hasta grubunda inme için başka risk faktörü saptanamazsa muhtemel kardiyoembolik inme olarak sınıflandırılmalıdır.

#### **4. Diğer Tanımlanmış Nedenlere Bağlı İskemik İnmeler**

Klinik ve görüntüleme yöntemleriyle iskemik inme tanısı alan, ancak diğer 3 grubun tipik özelliklerini taşımayan olgularda ender görülen bazı hastalıklar nedeniyle

ortaya çıkan tablolardır. Tüm iskemik inmelerin yaklaşık % 5' ini oluşturan bu alt grup daha çok çocuklarda ve genç erişkinlerde ortaya çıkan inmelerden sorumludur. Bu grupta primer ve sekonder santral sinir sistemi vaskülitleri, serebral amiloid anjiyopati, moyamoya, fibromüsküler displazi, radyasyon vaskülopatisi, mitokondriyal hastalıklar, travma ve servikosefalik arteriyel diseksiyonlar yer alır. Hematolojik hastalıklar ve hiperkoagulasyona yol açan durumlar da bu grup içinde değerlendirilir. Hastalar ancak kardiyembolizm ve büyük damar ateroskerozu dışlandıktan sonra infarktın lokalizasyonuna ve boyutuna bakılmaksızın bu gruba dahil edilebilirler.

## **5. Nedeni Belirlenemeyen İskemik İnmeler (Kriptojenik İnfarktlar)**

Yapılan tüm tanısal tetkiklere rağmen inmenin nedeninin belirlenemediği durumları tanımlar. En temel nedenlerinden biri uygun laboratuvar çalışmasının ya yapılmaması ya da uygun zamanda gerçekleştirilmemesidir. Ancak uygun zamanda, uygun tetkikin yapılmasına rağmen etiyojinin belirlenemediği olgular da azımsanamaz düzeydedir. Bununla birlikte; birden fazla etiyojik faktör bulunduran vakalar da bu gruba dahil edilmelidir. Kriptojenik infarktlarda inmenin tekrarlama riski diğer iskemik inme alt tiplerine göre kısmen daha azdır (18).

### **2.1.6. İnmede Lezyon Lokalizasyonuna Göre Klinik Bulgular:**

#### **1. İnternal Karotid Arter Sendromu**

İnternal karotid arter iskemisi ile ilişkili en sık görülen minör klinik defisit internal karotid arter veya diğer büyük damarlardan köken alan mikroembolik trombosit agregantları ile oluşan geçici iskemik ataklardır. Oftalmik arterin retinal dallarındaki geçici ani bir tıkanıklık, amorozis fugaks sendromu denilen bir gözde ani, geçici görme kaybı ile sonuçlanır. Bir internal karotid arterin tam tıkanıklığı eğer yeterli kollateral dolaşım varsa klinik bir defisitle sonuçlanmaz. Eğer yeterli kollateral dolaşım yoksa anterior ve orta serebral arter sulama alanında masif serebral infarkta neden olur. Transtentoriyal herniasyon ile birlikte genellikle serebral ödem mevcuttur ve ölümle sonuçlanır. Daha küçük enfarktlar orta serebral arter dağılımında parsiyel veya total lezyon ile sonuçlanır. Anterior serebral dolaşım anterior komminikan arter aracılığı ile karşı taraftaki akım ile korunabilir. Eksternal karotid arterden orbitaya yeterli kollateral akım yoksa retinal iskemi ile lezyon tarafında ipsilateral körlük ve karşı tarafta hemipleji gelişir (46). Daha önce

internal karotis arterlerden biri tıkalı hastalar diğeri de tıkanınca kuadripleji, koma ve devamlı horizontal (metronomik) göz hareketleri ile kısa sürede ölürlür.

## 2. Orta Serebral Arter Sendromları

Orta serebral arter, kökünde verdiği lentikülostriat arterler aracılığı ile hemisfer derinliğindeki kapsüla interna ve eksterna, nukleus kaudatus, putamen ve klaustrumu kanlandırır. Silvian fissurda dallanarak frontal, paryetal ve temporal konveksitelerle oksipital lobun ön kısımlarını besler (46,47). Orta serebral arter başlangıç noktasında tıkanığında tüm bu bölgelerde geniş bir enfakt alanı oluşur. Bu geniş infarkt alanına eşlik eden ödem ve oluşan şift nedeniyle başlangıçta hastada deprese bilinç, baş ve gözlerde lezyon tarafına deviasyon, karşı tarafta hemipleji, hipoestezi ve homonim hemianapsi mevcuttur. Dominant hemisfer tutulumunda global afazi vardır. Hastanın mental durumu düzeldikçe disfaji, kontr lateral hemianopsi ve dominant olmayan hemisfer lezyonlarında görülen algısal defisitler ve neglekt gibi diğer belirtiler ortaya çıkar.

Lentikülostriat arterler dışında orta serebral arter tıkanması genellikle embolik kaynaklıdır ve sıklıkla eşlik eden infarkt daha küçük, daha periferdedir. Orta serebral arterin üst dalı Rolandik ve pre-Rolandik bölgeleri sular, bu bölgedeki bir enfarkt karşı taraf yüz, kol ve bacakta, bacak daha az etkilenmiş olarak yoğun duyu ve motor defisite neden olur. Hasta iyileştikçe, genellikle spastik ve hemiparetik yürüyüş başarılabilir. Kolun motor fonksiyonunda iyileşme daha az görülür. Sol hemisfer tutulumunda önce genellikle ağır afazi olur. Üst kısmın küçük dallarının tıkanmasıyla, kontrlateral kol ve yüzde pür motor güçsüzlük, apraksi veya ekspresif afazi gibi daha sınırlı defisitler gelişir. Orta serebral arter alt dalı paryetal ve temporal lobları beslerken, sol taraftaki lezyonlar duysal afazi ile sonuçlanır. Optik radyasyon tutulumuna bağlı karşı tarafta parsiyel veya tam homonim hemianopsi oluşur. Sağ hemisferi etkileyen lezyonlar sıklıkla vücudun sol tarafının ihmal edilmesi (neglekt) ile sonuçlanır. Başlangıçta görülen ağır neglekt yavaş yavaş yerini kontitüsyonel apraksi, giyinme apraksisi veya algılama bozuklukları gibi kalıcı bozukluklara bırakabilir. Orta serebral arter kökünden ayrılan lentikülostriat dallar subkortikal bölgeye penetre olur ve bazal ganglionlar ile post. internal kapsülün perfüzyonunu sağlar. Fokal lezyonlar olduğunda çeşitli karakteristik ve izole sendromlar oluşur ve bunlara laküner inme denir. En sık lezyon internal kapsül tutulumunun neden olduğu saf motor hemiplejidir. İnternal kapsül ön bacağındaki lezyon, elde beceriksizlik ile birlikte dizartriye neden olur. Talamus veya internal kapsül komşuluğundaki lezyon güçsüzlük ile birlikte veya tek başına karşı tarafta duyu kaybı ile sonuçlanır. Bu

lezyonlardaki nörolojik defisitler genellikle erken ve hızlı iyileşme ile seyreder. Diyabet ve hipertansiyon hastaları tekrarlayan laküner inmeler için risk taşırlar. Multipl küçük lezyonlar kortikobulbar yolu da kapsayacak şekilde her iki internal kapsül ön bacağına etkilediğinde psödobulber palsi denilen bir sendrom oluşur. Bu sendrom aşırı emosyonel labilite ve dizatri, disfazi, disfoni ve yüzde güçsüzlük gibi spastik bulber (psödobulber) paraliziyi içerir. Bu hastalarda uygun stimuluslar dışında ani kontrol edilemeyen gülme ve ağlama atakları vardır. Psödobulber terimini kullanmanın amacı bu sendromu bir üst motor lezyonu olarak medulladaki alt motor lezyonlarından ayırt etmektir. Daha yaygın posterior subkortikal laküner enfaktlar ise sıklıkla multiinfarkt demans denilen demanslara neden olurlar (46).

**Tablo 2.1.** Orta Serebral Arter Sendromları

Hemipleji	Motor korteks, internal kapsülün arka kolu veya korona radiata
Saf motor hemipleji	Kapsüla internada lakün
Hemikore-Hemibalizm	Striatum lezyonu
Hemihipoestezi	İnternal kapsülün arka kolu, duysal radyasyon veya paryetal korteks lezyonu
Hemianopsi	Paryetal lobda optik radyasyon lezyonu veya neglekte bağlı
Afazi	Dominant hemisfer lezyonu
Motor Afazi	Broca alanı (44) lezyonu
Duysal Afazi	Wernicke alanı (22) lezyonu
Kondüksiyon Afazisi	Arkuat fasikül lezyonu
Yürüyüş Apraksisi	Bifrontal veya diffüz kortikal lezyon
Anasognozi	Dominant olmayan paryetal lob lezyonu
Ekstinksiyon	Paryetal lob lezyonu
Neglekt	Dominant olmayan posterior paryetal lob lezyonu

### 3. Anterior Serebral Arter Sendromları

Anterior serebral arter kök kısmında verdiği dallarla internal kapsülün ön kolunu, kaudat nukleusun başını ve putameni besler (47). Bu arterin oklüzyonu sık değildir; geliştiğinde, bacakta el ve yüze göre daha belirgin güçsüzlüğün olduğu kontrilateral hemiparezi vardır. Sol tarafı etkileyen lezyonlarda ( Heubner arteri) sadece kelimeleri tekrar yeteneğinin olduğu transkortikal afazi görülür. Anlama normaldir, fakat spontan konuşma tutuktur (46,47). Emme refleksi ve paratonik rijidite (gegenhalten) ile birlikte yakalama refleksi de vardır. Üriner inkontinans sıklıkla görülür. Frontal lobu etkileyen

geniş lezyonlarda davranış değişiklikleri sıktır. Hastaların muhakeme yeteneği azalmıştır (46).

**Tablo 2.2.** Anterior Serebral Arter Sendromları

Hemiparezi	Medial motor homonkulus, korana radiata lezyonu
Hemihipoestezi	Medial duysal homonkulus veya duysal radyasyon lezyonu
İdrar inkontinansı	Üst frontal girusun posteromedial kısmı veya parasantral lobül lezyonu
Yakalama, emme refleksleri, frontal rijidite, tremor	Posterior frontal lobun medial yüzeyi
Abuli, akinetik mutizm, amnezi	Lokalizasyonu şüpheli
Yürüme Apraksisi	İnferomedial frontal- striatal lezyon

#### 4. Posterior Serebral Arter Sendromları

Posterior serebral arter, arteria bazilarisin terminal dalıdır. Bu arter özellikle talamus olmak üzere mezensefalon ve diensefalonu besler. Asıl ana gövde temporal ve oksipital lobların inferior ve medial kısımlarını kanlandırır (47).

Posterior serebral arterin oklüzyonu sıklıkla kalkarin kortekste hasara yol açarak kontrateral homonim hemianopsiye neden olur. Maküler görme orta serebral arterden aldığı kollateral destek ile korunma eğilimindedir. Bazı hastalar baktıkları bir nesnenin görüntüsünün, nesne görme alanından çekildikten sonra dakikalarca devam ettiğini söylerler. Palinopsi denen bu paroksizmal olay oksipital veya paryetal lezyonlarda görülebilir. Korpus kallozum ile dominant oksipital lobda görme yolları lezyonu olan hastalarda agrafisiz aleksi olur. Bu hastalarda dominant olmayan oksipital korteksten anguler girusa görsel bilgi ulaşamamaktadır. Bilateral oksipital korteks infaktlarında kortikal körlük ortaya çıkar. Bu hastalar görmezler, bir kısmı görmediğini farkında değildir ve inkar eder (Anton belirtisi). Bilateral paryetooksipital lezyonlarda istemli optik fiksasyon yapamama, bakarak nesnelere dokunma ve tutmada beceriksizlik, yani el-göz eşgüdümünde bozukluk (optik ataksi) ve periferik görme alanında vizüel kayıp Balint Sendromu olarak anılır. Bilateral veya inferomedial temporal infaktlarda bellek bozuklukları oluşabilir. Yakın bellek bozukluğu, retrograd amnezi ve konfobülasyon birlikte ise Korsakow' un amnestik durumundan söz edilir. Eğer posterior serebral arter oklüzyonu proksimalde ise interpedinküler, paramediyen, talamoperforan ve talomogenikulat dalların suladığı talamus ve orta beyin etkilenebilir. Ventral posterior

nukleus infarktında karşı tarafta duyu modalitelerinde ağır kayıp olabilir. Etkilenen tarafta duyu geri dönse de kalıcı ağrı ve hiperpati olabilir (Talamik ağrı). Posterior serebral arterin perforan dallarının tek olarak tıkanması ile talamus, subtalamus veya striatumda ortaya çıkan laküner infarktlar hemikore ve hemiballizme neden olabilir. Weber Sendromu ipsilateral okülomotor paralizi ve kontralateral hemipleji ile karakterizedir. Benedikt sendromu ipsilateral okülomotor paralizi ve kontralateral serebellar belirtiler ile nitelidir. İnfarkt biraz daha genişse bu klinik tabloya hemipleji de eklenir ve Claude sendromundan söz edilir. Mezensefalunun dorsal kısmının (tektum) infarktı yukarı bakış paralizisi, pupil anormallikleri ile giden Parinaud sendromuna neden olabilir (46,47).

**Tablo 2.3.** Posterior Serebral Arter Sendromları

Homonim Hemianopsi	Optik radyasyon lezyonu
Saf Aleksi ( Agrafisiz)	Dominant oksipital lob ve korpus kallozum lezyonu
Kortikal Körlük	Oksipital korteks lezyonu
Vizüel Agnozi	Geniş oksipital lezyon
Balint sendromu	Paryetooksipital lezyon
Bellek bozukluğu	İnferomedial temporal lezyon
Dejerine- Roussy Sendromu	Talamus lezyonu
Hemikore- Hemiballizm	Talamus, subtalamus veya striatal lezyon
Weber Sendromu	III. kranial sinir ve serebral pedinkül lezyonu
Benedikt Sendromu	III. kranial sinir ve nukleus ruber lezyonu
Parinaud Sendromu	Tektum lezyonu
Mezensefalik arter sendromu	Bilateral üst mezensefalon ve diensefalon lezyonu

## 5. Vertebrobaziler Sistem

İki vertebral arter medulla pons bileşkesinde biraraya gelerek baziler arteri oluştururlar. Vertebral ve baziler arterler birlikte paramedian ve kısa sirküferansiyal dallar ile beyin sapını, uzun serebellar dallar ile serebellumu beslerler. Baziler arter orta beynin üst seviyelerinde iki posterior serebral arteri oluşturarak sonlanır. Posterior komminikan arter orta ve posterior serebral arteri birbirine bağlayarak Willis çokgenini tamamlar. Pons ve medullayı tutan vertebrobaziler sistem lezyonları genellikle orta hattı geçer ve bilateral bulgu verir. Motor bozukluk varlığında klinik sıklıkla bilateraldir ve asimetric kortikospinal bulgulara genellikle serebellar bulgular eşlik eder. Kranial sinir lezyonları çok siktir ve ana lezyon ile aynı tarafta oluşur, karşı tarafta da kortikospinal bulgular mevcuttur. Dissosiyeye duyu kaybı (dorsal kolonun korunması ile birlikte

spinotalamik yolun tutulması), dizartri, disfaji, denge bozukluğu, vertigo ve Horner sendromu oluşabilir. Afazi ve kognitif bozukluklar gibi kortikal defisitler yoktur. Görme alanı kaybı ve uzaysal görme defisitleri beyin sapı lezyonlarında görülmezken posterior serebral arter tutulumunda oluşabilir. Kranial sinir tutulumunun belirlenmesi lezyonun anatomik lokalizasyonunu belirlemede yardımcı olur. Lateral medüller sendrom (Wallenberg Sendromu), posterior inferior serebellar arterin oklüzyonu ile oluşur. Klasik olarak disfaji, dizartri, vertigo, bulantı, kusma, nistagmus, diplopi ile başlar. Muayenede ipsilateral Horner sendromu, serebellar ataksi, yüz yarısında hipoestezi saptanır. Kontrateral ekstremiteler ve gövde yarısında hipoestezi bulunur. Hıçkırık ve vokal kord paralizisine bağlı disfoni olabilir.

Baziler arter tıkanıklığı iyileşmenin kötü olduğu komplet motor ve duyu kaybı, kranial sinir bulgularının olduğu ağır defisit ile sonuçlanır. Hastalar sıklıkla komadadır. Daha az ağır olan lezyonlar yaşamla bağdaşabilirse de locked-in sendromu denilen ve ara sıra görülen karakteristik sendrom gözlenebilir. Bu vakalarda üst ventral pons etkilenmiştir. Bilateral kortikospinal ve kortikobulber yollar tutulurken, retiküler aktive edici sistem ve çıkan duyu yolları korunur. Hastalar normal duyuya sahiptir, görür, duyar fakat konuşamaz ve hareket edemez. Çok az da olsa iletişimine izin verecek kadar göz kırpması ve yukarı bakış yeteneği korunmuştur. Hasta uyanık ve tam oryantedir. Bazı hastalar hayatta kalmaz, hayatta kalanlarda ise ağır sakatlık ve bağımlılık görülür.

### **2.1.7. İnmede Prognoz**

İnme ile uğraşan sağlık görevlileri, inmeli hasta ve yakınlarının hastanın gelecekteki durumu ile ilgili sorularını yanıtlama, kendi tedavilerine yön verme, akılcı bir tedavi planı belirleyebilme için inme prognozu ile bilgilere sahip olmalıdır. İyi bir prognoz tahmini ile yanlış tedavi yönlendirmeleri azaltılacak, eldeki olanakların en iyi şekilde kullanımı ile maliyeti de düşürmek mümkün olacaktır. Fakat inme sonrası iyileşmede prognoz tahmini konusunda çok kesin bilgiler yoktur; bunun en önemli nedeni bu grup hastalarla yapılan çalışmalarda karşılaşılan güçlüklerdir. İnmeli hastalardaki patolojiler farklıdır; hastalığın şiddeti değişkendir, bazı hastalarda geçici bulgular ortaya çıkarken bazı hastalarda kalıcı ve ciddi bulgular ortaya çıkar. Çalışmalarda hasta grupları birbirinden farklı özelliklerde olduğundan çalışma sonuçları birbirleri ile karşılaştırılamaz. Ayrıca özellikle 1990 yılından önce yapılan çalışmalarda prognostik göstergelerin iyi belirlenmemiş olması da bu çalışmaların sonuçlarını kısıtlamıştır. İnme prognozu

konusundaki çalışmalar hemorajik olaylara göre çok daha sık görülmesi nedeni ile sıklıkla iskemik inmelilerde yapılmıştır.

İnmeli hastalarda prognoz konusu inme sonrası hastalarda yaşam tahmini, inmeli hastalarda özürlülük ve fonksiyonel durumun tahmini ve inme rehabilitasyonunda prognoza etkili faktörler alt başlıkları altında incelenebilir(48).

### **i. İnme Sonrası Hastalarda Yaşam Tahmini**

İnme sonrası yaşam tahmininde en önemli faktörler lezyon tipi, şiddeti, yeri ve koma olmasıdır. İnme sonrası erken dönemde ölüm genellikle altta yatan patolojiye ve lezyonun şiddetine bağlıdır. İnfarktlı hastalarda ilk 30 gün içinde yaşam oranı %85 iken kanamalarda bu oran %20-52 arasında değişiklik gösterir. Erken dönemde ölümler sıklıkla kanamalı hastalarda iken ileriki dönemde daha sık görülen iskemik olgulardadır. Lezyonun hayati önem taşıyan yerlerde özellikle beyin sapı, supratentoriyel bölge ve insula bölgesinde olması daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Yaşam beklentisinde bir diğer önemli belirteç de lezyon şiddetidir. Çeşitli çalışmalarda şiddetli lezyonlarda yaşam beklentisinin düşük olduğu gösterilmiştir. Erken dönemde lezyon şiddetini belirlemek için en sık kullanılan ölçek Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği skorlarıdır (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS). Akut dönemde kullanılabilecek diğer ölçekler Orpington prognostik skalası, Kanada nörolojik skalası, Glasgow koma skalası, İskandinavya inme skalası, Rankin skalası ve Kısa Kognitif Durum Değerlendirme testidir. Yaşam tahmini için çalışmalarda değerlendirilen bir diğer faktör de yaştır. İleri yaşlar daha yüksek ölüm oranları ile ilişkilidir. Bir başka söz edilen faktör de cinsiyet ve etnik özelliklerdir; kadın cinsiyetin olumsuz faktör olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Etnik gruplardan Afrika ve Latin kökenli Amerikan'larda yaşam beklentisi daha düşüktür. Ayrıca birçok çalışmada kötü sosyoekonomik durumun inme hastalarında mortaliteyi arttırdığı sonucuna varılmıştır. Yaşam tahmininde etkili diğer faktörler eşlik eden hastalıklar özellikle diyabet, hipertansiyon, atriyel fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, eski inme ve inme öncesi özürlülük durumudur. İnmeli hastalarda kardiyak komorbidite ölümlerin %20'sinden sorumlu bulunmuştur; bu nedenle akut iskemik inmede anamnez ve fizik muayenede kardiyak patoloji düşünülen hastalarda troponin düzeyi bakılması önerilmektedir. İnmeli hastada gaita ve idrar inkontinansı olması 1 yılda yüksek mortalite ile ilişkilidir. Hastalarda erken dönemde ateş yüksekliğinin de mortalite ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yaşam tahmininde klinik özellikler

yanında radyolojik incelemeler de yol göstericidir. Lam ve ark.'nın çalışmasında NIHSS skorları yanında bilgisayarlı tomografi özellikleri ve infarktın yaygın olmasının yaşam tahmininde önemli olduğu bildirilmektedir. Ülkemizden hs-CRP ile yapılan bir çalışmada yüksek CRP düzeyleri ve ilk 3 ay içinde mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Wang ve ark. son yıllarda akut iskemik inme hastalarında 1 yıllık mortalite için tahmin modeli geliştirmeye yönelik bir çalışma yapmışlardır. Hastada mevcut bazı klinik bulgular ve özgeçmiş özelliklerinin puanlanması ile hastalar yüksek ve düşük risk grubu olarak sınıflandırılmaya çalışılmıştır. İleriki yıllarda pratik ve geçerli tahmin modellerinin geliştirilmesi klinisyenlerin işini kolaylaştıracaktır(48).

## ii. İnme Hastalarında Özürsüzlük ve Fonksiyonel Durum Tahmini

İnme hastalarında nörolojik iyileşmenin büyük kısmı ilk 1-3 ay içinde olmaktadır; bazı çalışmalarda iyileşmenin daha yavaş olarak 6 aya kadar devam ettiği, %5 hastada ise 12. aya kadar ölçülebilir iyileşme olduğu bildirilmektedir. Motor gücün geri dönüşü fonksiyonun iyileşmesi ile eş anlamlı değildir; fonksiyon beceri isteyen ince koordinasyon hareketlerinin yapılamaması, apraksi, duysal defisitler, iletişim bozuklukları ve kognitif bozukluklar nedeni ile kazanılamayabilir. Bunun yanında fonksiyonel iyileşme nörolojik iyileşme olmadan da olabilir veya nörolojik iyileşme tamamlandıktan sonra da aylarca devam edebilir. Birçok çalışmada yaşayanların %47-76'sının tam ya da kısmi bağımsızlığa ulaştığı bilinmektedir. Hastaların demografik özelliklerinden prognoz üzerine en etkili olanları yaş, cinsiyet ve etnik özelliklerdir. İskemik inme gençlerde uzun süreli prognoz yaşlılara göre daha iyidir. Yaşla birlikte inme öncesi fonksiyonel durum, rehabilitasyon süre ve yoğunluğu, eşlik eden hastalıklar da önemlidir. Demografik özelliklerden bir diğeri kadın cinsiyettir. Kadınların yaşam boyu inme geçirme sıklığı daha düşüktür; fakat genelde daha ileri yaşta inme geçirir ve inme öncesi fonksiyonel durumları daha kötü, hastanede kalma süresi daha uzundur. Kadın cinsiyet prognoz için olumsuz bir gösterge olarak bildirilmiştir. İnme prognoz tahmininde etnik özellikler önemli olabilir; yapılan çalışmalarda siyah ırk ve Latin kökenli hastalarda inmenin daha sık ve siyah ırkta daha şiddetli olduğu bildirilmektedir. İnme prognoz tahmininde eşlik eden medikal durumlardan özellikle kan basıncı değişiklikleri, kalp damar hastalıkları ve diyabet ile hiperinsülinemi araştırılmıştır. Hipertansiyon inmenin etyolojik faktörlerinden biri olmakla birlikte kan basıncı değişikliğinin prognoza etkisi konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Erken dönemde kan basıncının düşük olmasının iyi prognoz göstergesi olduğunu bildiren

çalışmalar olmakla birlikte yüksek olmasının iyi prognoz göstergesi olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Her iskemik hasta için kan basıncının düşürülmesinde zamanlama konusunda yeni çalışmalar gerekli olduğu düşünülmektedir. İnme öncesi anjiotensin konverting enzim inhibitörü ve statin kullanımının daha iyi prognoz ile ilişkili olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur; fakat yine bu konuda daha güvenilir bilgiler için randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastalarda eşlik eden diyabet veya inme anında saptanan hiperinsülineminin daha büyük lezyon ile birlikte olduğu, klinik iyileşmenin daha az görüldüğü ve erken dönem mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. İnme prognozuna etkili bir diğer önemli faktör de lezyon şiddetidir. Küçük laküner lezyonlar genellikle iyi prognoz ile ilişkili, intrakranial hacmin %10'dan büyük lezyonlar ise kötü prognozludur. Lezyon şiddeti ile ilgili olarak başvurudaki NIHSS skoru, fonksiyonel durum değerlendirmesi ile prognoz ile ilgili tahmin yapılabilir. Lezyon şiddetini değerlendirme ve prognoz tahmini için radyolojik incelemelerden de yararlanılabilir. Bunun için özellikle son yıllarda difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme ile ilgili çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Tedavi özellikleri ve prognoz ilişkisine bakıldığında tedavi yoğunluğu, başlangıç zamanı, özel tedavi uygulamaları ile ilgili çalışmalara rastlanmaktadır; bunun yanında son yıllarda sadece inme hastalarının deneyimli ekip tarafından tedavi edildiği özelleşmiş inme ünitelerinin hem mortalite hem morbidite için daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu ve bu iyilik halinin uzun yıllar sonra bile devam ettiği bildirilmektedir. Psikososyal değişkenlerde ise sosyoekonomik durum, premorbid kişilik ve aile desteği önemlidir (48).

### **iii. İnme Rehabilitasyonuna Etkili Faktörler**

İnme ile ilgili kaynaklarda rehabilitasyonuna etkili faktörleri gösteren uzun tablolara rastlanmaktadır. Burada söz edilen faktörler içinde en çok araştırılmış olanlardan biri yaşıdır. Genç olma inme rehabilitasyonu için iyi prognoz göstergesidir. Bunun yanında bu sonuçların aksine yaşın fonksiyonel bağımsızlık ölçüt skorlarındaki değişiklik için gösterge olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. İnme rehabilitasyonuna etkili faktörlerden yine araştırılmış olanlardan biri inme ile rehabilitasyona başlama arasında geçen süredir; bu sürenin uzun olası kötü prognoz göstergesidir. Hastanın tıbbi durumu stabil olur olmaz rehabilitasyona başlanması önerilmektedir. Rehabilitasyon prognozuna etkisi konusunda en çok üzerinde durulan diğer iki önemli faktör ise hastanın başvurudaki lezyon şiddeti ve fonksiyonel durumudur. Daha iyi durumdaki hastaların taburculuk

hedefleri daha yüksektir. Lezyon tipinin inme rehabilitasyonuna etkisi konusunda yapılmış çalışmalarda ise kanamalı hastaların genelde daha kötü fonksiyonel skorlarla başladıkları fakat rehabilitasyon esnasında daha fazla kazanım sağlayarak iskemik lezyonlarla benzer durumlarda taburcu oldukları veya aynı skorlarla başlayan hastalarda kanamalı lezyonlarda daha fazla iyileşme olduğu bildirilmektedir. Uzun dönem kötü prognoz belirteçlerinden değiştirilebilir olması nedeni ile üzerinde durulan faktörlerde inme öncesi düşük aktivite seviyesi ve tekrarlayan inmedir; yaşlılarda aktivite seviyesinin artırılması ve tekrarlayan inmelerin engellenmesi önerilmektedir. Ülkemizde yapılan iskemik inme sonrası 1 yıllık mortalite ve fonksiyonel sonucu etkileyen faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada mortalite için okur-yazar olmama, bekar veya boşanmış olma ve idrar inkontinansı, bağımlılık için ise yaş, başlangıçta koma olması ve idrar inkontinansı etkili faktörler olarak bulunmuş; prognozda lezyon şiddetinin yanında sosyoekonomik faktörlerin de etkili olduğu sonucuna varılmıştır. İdrar inkontinansı ile ilgili yapılmış bir çalışmada inkontinansın daha çok kötü prognostik faktörler olarak belirtilen geniş lezyonlar ve koma ile birlikte görüldüğü, eşlik eden depresyonun da etkili olabileceği ve inkontinansın özellikle taburculuk yeri tahmininde önemli olduğu bildirilmektedir. Bu faktörlerin dışında kognitif bozukluklar, depresyon ve ihmal sendromunun kötü prognozla ilişkisini bildiren çalışmalar mevcuttur. Meijer ve ark.'nın inme sonrası yürüme ve günlük yaşam aktivitelerinde prognostik faktörleri belirlemek için 2003 yılında yaptıkları bir sistematik derleme sonucunda mevcut literatürün kanıta dayalı tahmin için yetersiz olduğunu sonucuna varılmıştır. İnme prognozunda laboratuvar yöntemlerinden elektrofizyolojinin rolü ile ilgili az sayıda çalışmada somatosensoriyel ve motor uyarılmış potansiyellerin subakut dönemde yararlı olabileceğine ait sonuçlar bildirilmektedir. William Osler 1892'de inmeden söz ederken "hastalığın seyri duruma ve lezyonun boyutuna bağlı" demiştir. Bundan yaklaşık 115 yıl sonra bugün bu konudaki tüm araştırmalara rağmen prognoz tahmininde çok ileri bir noktaya gidilememiştir. Bugünkü bilgilerimizle inme prognoz tahmininde en etkili faktörler başvurudaki lezyon şiddeti ve yaşıdır. Bunun dışında araştırılmış birçok etken bulunmaktadır. Etkili olabilecek diğer etkenlerin de iyi planlanmış çalışmalarla değerlendirilmesi ve yeni tahmin modellerinin geliştirilmesi yararlı olacaktır. Prognoz tahmininde demografik özellikler, risk faktörleri, fizik muayene bulguları, klinik ölçekler, laboratuvar testleri ve sinir sistemi görüntülemesi yararlıdır. Prognoz tahminini en iyi başarabilecek kişi hastanın medikal, nörolojik, fonksiyonel, psikososyal ve radyolojik değerlendirmesini yapan hekimidir.(48)

## 2.2. İnflamasyon, Ateroskleroz ve İnme

Son yıllarda ateroskleroz ve inmede inflamasyonun rolüne çok fazla dikkat çekilmiştir. Son iki dekada kadar aterosklerozun patogeneğinde kolesterolün rolünün yoğun bir şekilde araştırılması ile birlikte inflamasyonun rolü üzerindeki çalışmalar kısıtlı kalmıştır (49). Sir Russell Ross tarafından ileri sürülen aynı zamanda günümüzde de kabul görmüş teoriye göre ateroskleroz daha çok doku hasarına karşı inflamatuvar yanıt zemininde oluşur (49). Sigara, homosistein, oksidize LDL gibi birçok toksik uyarılar endotelial hasara neden olurlar, bunun sonucunda immünolojik olaylar kaskad şeklinde gelişir. İlk olarak monosit ve lenfositler endotel yüzeye tutunurlar, endotel yüzeyin altına göç ederek subendotelial yerleşirler. Daha sonra makrofajların lipid fagozite etmesiyle köpük hücreleri oluşur, bunlar ve diğer makrofajlar aktive olurlar, sitokin ve büyüme faktörleri salgırlar. Bu da düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve fibröz plak oluşumuna neden olur (49). İnflamasyonun aterosklerotik süreçteki rolü üç fazda incelenebilir. Bunlar sırayla erken ateroskleroz, aterosklerotik plak oluşumu ve plak rüptürüdür. Erken dönemlerde yağlı damarlarda monosit-makrofaj ve T lenfositlerin bulunması lezyonun gelişmesinde immün süreçlerin başlatıcı veya erken role sahip olduğunu göstermektedir. Tüm evrelerde ateromatöz lezyonlarda sitokinler, interlökinler, interferonlar, tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$ , bazı büyüme ve koloni stimüle edici faktörler bulunurlar (49). İmmün cevabın başlangıçtaki sebebi monositler aracılığıyla toksik maddelerin temizlenmesiyle endoteli korumak olmakla birlikte aktive makrofajlar sitokin ve büyüme faktörleri salarak inflamasyonun yayılmasına neden olurlar (49). Bu süreçte ateromlarda kandan gelen ve lezyonun kendisinde de çoğalan inflamatuvar hücrelerde artış olur. Endotelial kaynaklı lökointegrinler monosit ve T lenfositlerin bağlanmasına neden olurlar, özellikle türbülansın fazla olduğu damar dallanma bölgelerinde daha belirgindir. Bu bölgelerdeki 'shear stress' değişiklikleri immün moleküllerin üretilmesinden sorumlu genlerin up-regülasyonuna neden olur (49). Farelerde artmış TNF- $\alpha$  ve interlökin (IL)-1 $\beta$  düzeylerinin aterosklerotik lezyonlarda monositlerin artışına neden olduğu gösterilmiş. Bununla birlikte adezyon moleküllerinden yoksun bırakılmış farelerde lipid yüklenmesine rağmen daha küçük aterosklerotik lezyonlar görülmüş (49). Aterosklerotik plaklardaki makrofaj, T hücreleri, endotel hücreleri tarafından eksprese edilen CD40 ligandı gibi immünmodülatörlerin blokajı lezyon oluşumunu azaltabilir (49). Aterosklerotik plaklardaki metalloproteinaz ve benzeri moleküller adezyon moleküllerini bölerek klinik ve subklinik aterosklerotik hastalıkta bunların serum parametresi olarak ölçülmesini sağlar (49). Büyük

damar aterosklerozu ile ilişkili klinik olayların yaklaşık % 50'sinde akut presipitan olay plak rüptürüdür. Rüptür makrofajların katılımıyla fibröz plak bölgelerinde oluşur, buna ek olarak aktive T hücrelerinin makrofajları stimüle etmesi sonucu proteolitik enzimlerle fibröz başın dektrüksiyonu görülür (49). Endarterektomi örneklerinden alınan ileri evre lezyonlarda inflamatuvar sitokin profili proinflamatuvar T hücre cevabı ağırlıklı olduğu gösterilmiştir. Plaktaki bazı sitokinler akut plak instabilitesi ile korele olabilirler. Anstabil anjinal hastalardaki plaklarda P-selektin ekspresyonu daha fazla bulunmuş ve stabil ve anstabil anjinal hastalarda sitokin profilinin farklı olduğu gösterilmiş (49). Serebrovasküler hastalıklarda da farklı sitokinler görülmüş olup semptomatik karotid darlıklı hastalardan alınan endarterektomi örneklerinde asemptomatiklerden farklı artmış makrofaj ve T hücreleri, interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve TNF-  $\alpha$  düzeyleri saptanmıştır (49). Yapılan başka çalışmalarda da plaklarda oldukça heterojen inflamatuvar profiller gösterilmiştir (49). Ateroskleroz oluşumundaki mekanizmalarda hangi sitokinlerin sorumlu olduğu hala tam olarak bilinmese de inflamasyonun önemli olduğuna dair ortak görüş hakimdir. Klinikte vasküler hastalıklarda inflamasyonun santral rolünün anlaşılmasıyla inme ve/veya koroner arter hastalığı gibi durumlarda risk faktörlerinin iyi belirlenmesine ve buna göre tedavi stratejileri belirlenmesi mümkün olacaktır. İnflamasyonla ilgili moleküler parametreler kardiyak olaylarda ve bazı inme vakalarında hastalığın oluşumu ve rekürrensini tahmin etmede önemlidirler. Örneğin lökosit sayımının aterosklerotik kalp hastalığı ve inmede karotid plak kalınlaşması ve karotid intima-media kalınlaşmasıyla ilişkili olarak bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bir (Northern Manhattan Study) çalışmada yaşlı kişilerde yaklaşık 3 yıl önce bakılan kan lökosit sayımı ilk iskemik inme için prediktif bulunmuştur(49,78).

Epidemiyolojik çalışmalarda bazı inflamatuvar parametreler ateroskleroz, koroner arter hastalığı ve muhtemelen de inme ile ilişkili bulunmuşlardır(Tablo 2.4). Bunların seviyelerindeki rölatif artış, normal sınırlar içinde olsalar bile risk belirleyicisi olabilirler. Hs-CRP bunların arasında en çok bilinenidir. Serum Amiloid A (SAA), IL-6, CD40L ve diğerleri de prediktör olabilirler (49).

**Tablo 2.4.** Kardiak olaylar ve iskemik inme ile ilişkili bulunmuş inflamasyon ajanları(28)

Akut faz reaktanları	Sitokinler	Çözünür adezyon molekülleri	Diğer
CRP	IL-1 $\beta$	E-selektin	Lökosit sayısı
Hs-CRP	IL-2	P-selektin	Trombosit sayısı
SAA	IL-6	ICAM-1	ESH
Fibrinojen	IL-8	VCAM-1	Myeloperoksidaz
Haptoglobin	IL-10	CD40 Ligand	
	TNF- $\alpha$		
	TNF reseptörleri		

İnmede inflamasyonun önemi fark edildikten sonra risk durumuna göre tedaviyi de 3 farklı yolla etkileyebileceği vurgulanmıştır.

i. İnflamasyon parametrelerinin seviyesindeki artışlar hastaları rekürren vasküler olaylar açısından ‘yüksek mutlak risk’ şeklinde tanımlanmasını sağlayabilir. Böylece bu hastalarda tedavi antiplatelet ilaçlar, statinler ve antihipertansif ilaçlar gibi geleneksel ikincil korunmaya hedeflenir. Bu şekilde kardiak olaylardan sonra birincil ve ikincil koruma belirli risk faktörü olan hastalar dışında düşük riske sahip hastalarda da yeni gelişebilecek vasküler olayları azaltmak için etkili ilaçların kullanılmasını sağlayacaktır.

ii. İnflamasyon parametrelerinin düzeyi spesifik tedavi yöntemlerine cevabı iyi olacak hastaları tanımlamamızı sağlayabilecektir. Yapılmış bazı kardiak çalışmalarda hs-CRP ve CD40L seviyeleri aspirin, klopidoğrel, absiximab gibi antiplatelet ajanlara hastaların cevabının iyi olacağına dair sonuçlar bulunmuştur. Örneğin bir (Physicians Health Study) çalışmada en yüksek CRP çeyreğindeki hastalar aspirinden daha çok fayda görmüşlerdir. Küçük bir çalışmada perkütan koroner işlemlerle tedavi edilen hastalarda bazal hs-CRP değerleri klopidoğrelle cevabı tahmin etmede anlamlı olduğu söylenmiş. Anjioplasti yapılan anstabil anjinalı hastalarda CD40L absiximaba cevabı değerlendirmede parametre olarak kullanılabileceği söylenmiş. CD40L’in akut iskemik inmeli hastalarda up-regüle olduğu ve bu durumun en az 3 ay sürdüğü söylenmiş. Böylece CD40L inmeli hastalarda rekürren kardiovasküler olayların riskini ve antiplatelet tedaviye cevabı değerlendirmede iyi bir parametre olabilir(49).

iii. İnflamasyon parametrelerinin düzeylerinin yükseldiği hastalar düşük doz statin tedavisine aday olabilirler böylece risk azaltılabilir. Bazı çalışmalarda statin’in inflamatuvar parametreleri azalttığı gösterilmiş bu da azalmış vasküler hastalık riski şeklinde yorumlanmış. Bir çalışmada (Pravastatin Inflammation/CRP evaluation) 24 hafta günlük 40mg pravastatin dozunun plaseboya göre hs-CRP düzeyini %17 azalttığı gösterilmiş,

etkisi 12 hafta sonunda görülmüş, lipid seviyeleriyle hs-CRP düzeyleri arasında korelasyon saptanmamış, bu da statin'in bu etkileri farklı yollardan yaptığı şeklinde söylenmiş. Hiperkolesterolemili 785 hastada cerivastatin 8 hafta üzerinde hs-CRP düzeyini lipid seviyesinden bağımsız %25 azalttığı bildirilmiştir(49). 2005'te yapılan bir çalışmada hs-CRP düzeylerinin azaltılması hedeflenerek kardiyak iskemik olayların azaltılabileceği sonucuna varılmıştır (49).

İskemik inmeli tüm hastalarda henüz hs-CRP'in ölçülmesi gerektiği söylenmemektedir. Gelecekte statin veya diğer ilaç tedavilerinin başlanmasında hs-CRP ve diğer inflamatuvar parametreler ölçüt olarak kullanılabilirler(49).

### **2.2.1. Akut Faz Reaktanları**

Doku hasarı ve enfeksiyonun her tipine cevap olarak vücudumuz bu hasarı düzeltmek için çeşitli mekanizmaları devreye sokar. Bu mekanizmalardan en önemlisi akut faz cevabıdır. Akut faz proteinleri en yaygın kullanılan inflamasyon göstergeleridir. Akut faz proteinlerinin uyarılara karşı duyarlılıkları, sentez hızları, molekül büyüklükleri serum konsantrasyonları ve katabolizmaları büyük farklılıklar gösterir. Akut olaylarda serum düzeylerindeki artışlar genellikle inflamasyonun şiddetine ve yaygınlığına paralellik gösterirken; kronik inflamasyonlarda sentezde baskılanma veya tüketimde artışa bağlı olarak değişen dengeler oluşur ve akut faz cevabı, inflamasyon aktivitesini ve yaygınlığını tam olarak yansıtmayabilir. Akut faz cevabında çeşitli proteinler üretilir ve genelde bu üretim yeri karaciğerdir. Karaciğerde enfeksiyona ve doku hasarına yanıt olarak üretilen bu proteinler, pozitif veya negatif faz reaktanı olarak isimlendirilir. Negatif faz reaktanlarının başlıcaları; albümin, transferrin, kortikosteroid bağlayıcı protein. Pozitif akut faz reaktanlarından ise CRP ve SAA başlıcalarıdır. Ayrıca fibrinojen, seruloplazmin, IL-6 ve TNF-  $\alpha$  gibi akut faz reaktanı sitokinler, plazminojen aktivatör inhibitör-1, haptoglobulin, alfa-1 asit glikoprotein, hemopeksin, alfa-2 makroglobulin, doku faktörü, ferritin, C3, C4 gibi kompleman bileşenleri pozitif akut faz reaktanlarıdır (50).

### **1. Hs-CRP**

CRP, molekül ağırlığı 118.000 d olan pentraxin ailesinin bir üyesi olan inflamasyon belirteci bir proteindir. Akut faz proteinlerinin prototipini oluşturur. Pnömonokok C polisakkaridi ile presipitin reaksiyonu verdiği için bu ismi almıştır. Birbirlerine kovalan olmayan bağlarla bağlı 5 eş globüler subünitten oluşur. Karaciğerde fosfoester halkasına

kalsiyum bağlanması ile sentezlenir. Monosit, makrofaj ve yağ dokusunda da bulunur. Sitokinlerden en çok IL-6 karaciğerdeki reseptörlerine bağlanarak CRP sentezini uyarır. Yakın zamanda CRP'nin vasküler hücrelerdeki rolüyle ilgili yapılan çalışmalarda, CRP'nin damar duvarındaki düz kas hücrelerinde de üretilebileceğine dair kanıtlar bulunmuştur (50,51)

Hs-CRP uzun yarılanma ömrüne (yaklaşık 19 saat) sahip stabil bir proteindir, kanda hızlı artar, ölçümü serumun dondurulması ve çözülmesinden çok fazla etkilenmez, diüurnal varyasyonu çok azdır, aç olunmasına gerek yoktur, FDA onaylı standardize bir değere sahiptir, ucuzdur, genellikle her yerde bakılabilir. Bu avantajlarının yanında dezavantajı da; enfeksiyon ve diğer hastalıklarda görülebilen hs-CRP deki akut yükselmeler nonspesifiktir. CRP sağlıklı kişilerde ortalama 1mg/L konsantrasyonunda az miktarda bulunur. Enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında kanda 100 katına kadar artabilir. Aynı zamanda kronik inflamatuvar bozukluklarla da ilişkili olabilir. Orta düzeyde artmış plazma CRP konsantrasyonu sigara içimi, ateroskleroz, psikolojik stres, diabet, obezite ve yaşlılık gibi durumlarda görülebilir. Hs-CRP aterosklerozdaki inflamasyonu gösterebilir fakat direkt sorumlu olmayabilir. Artan kanıtlara dayanarak aterosklerozda direk ve nedensel bir role sahip olduğu veya risk faktörü olabileceği söylenmektedir. Invitro olarak CRP'nin bazı sitokinler ve büyüme faktörlerinin salınımını uyardığı ve potent vazodilatör olan nitrik oksiti azalttığı gösterilmiştir (5,49). CRP, vasküler hastalık progresyonunda çeşitli şekillerde etkili olmaktadır. Bu etkiler; kompleman bağlanması ve aktivasyonu, hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunun indüklenmesi, endotelial makrofajlar tarafından LDL alınımının sağlanması, arter duvarına monosit migrasyonu ve MCP-1 üretiminin arttırılmasıdır. CRP ölçümünün, akut myokard infarktüsülü hastalarda prognoz belirleyici rolünü savunan ilk hipotez 1940'lı yıllarda ortaya atılmıştır. Bu hipotezin en büyük dayanağı, iskemiyle ilgili akut faz yanıtının bir parçası olarak CRP düzeyindeki artışın tespit edilmesidir. CRP seviyeleri koroner arterlerdeki ateromatöz içerikle yakın ilişkilidir. Kararsız, stabil olmayan plak sayısını yansıtır. CRP seviyeleri, koroner olaylara ek olarak serebrovasküler hastalıklar, ani kardiyak ölüm ve periferik arter hastalıkları ile de yakın ilişkilidir (52). Aynı zamanda yüksek CRP seviyeleri, bozulmuş endotel vazoreaktivitesi ve endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesinde azalma ile korelasyon gösterir (53). Basit olarak CRP'nin gösterdiği etkileri özetleyecek olursak; kompleman aktivasyonunu arttırması, nitrik oksit sentezi ve nitrik oksit sentetaz enziminin aktivitesinin azaltılması, hücresel adezyon moleküllerinin üretiminin artışı ve son olarak da LDL kolesterolün direkt olarak oksidasyonunu arttırmasıdır. CRP'nin bu nitelikleri ile aterotromboz patogenezinin katılarak

iskemik hasarı büyüttüğü düşünülmektedir (54). Bu nedenlerden dolayı, CRP kardiovasküler riskin belirlenmesinde ek yarar sağlayan bir belirteç olarak önem kazanmıştır. Hs-CRP'nin bazı popülasyonlarda kardiovasküler olaylar için prediktör olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada (Women's Health Study) inmeyi de içine alan kardiovasküler olayları tahmin etmede hs-CRP, IL-6, ICAM-1 ve SAA anlamlı bulunmuştur (49). Ayrıca multivaryant modellerde, inflamasyon göstergesi olarak hs-CRP'nin bağımsız bir risk faktörü olduğu, lipid yüksekliği ve diğer risk faktörleri olan kadın ve erkeklerde bunların prediktif değerini artırdığı gösterilmiştir(49). Bir çalışmada (the Physicians' Health Study) hs-CRP ilk iskemik inme için klinik oluşmadan önce ölçüldüğünde (en yüksek çeyrektekilerde (CRP $\geq$  2.1) en düşük çeyrektekilere göre rölatif risk 1.9) bağımsız risk faktörü saptanmış (49). 85 yaş ve üstü kişilerde CRP artmış fatal inme riski ile ilişkili bulunmuş (49). Framingham çalışmasında en yüksek CRP çeyreğindeki erkeklerde inme riski iki kat artmış, kadınlarda da riskin üç kat arttığı gösterilmiş (49). Bu çalışmada erkeklerde CRP diğer risk faktörleriyle birlikte ele alındığında anlamlı bulunmamış. Amerikan-Japon erkeklerde 10-15 yıl izlem sonucunda bazal hs-CRP değerleri artmış inme riski ile ilişkili bulunmuş, fakat bu anlamlılık >55 yaş, diabet ve hipertansiyonu olanlarda belirgin bulunmamış.

İskemik inmede ilk 72 saat içinde bakılan hs-CRP  $\geq$ 10.1mg/l değeri 4 yıllık takip sonucunda artmış mortaliteyle uyumlu bulunmuş. Bir çalışmada ilk inme veya TIA sonrası en az 3 ay sonra bakılan hs-CRP en yüksek çeyrekte belirgin şekilde artmış rekürren inme veya MI riski saptanmış. Taburculukta hs-CRP>15mg/l ölçülen değer inmeli hastalarda bir yıl içinde yeni bir vasküler olay veya ölüm gelişmesi açısından anlamlı bulunmuş (49). Başka bir çalışmada inme hastalarında ilk 24 veya 48 saatte bakılan CRP prognoz için anlamlı bulunmuş (49).

## 2. Ferritin

Ferritin dokularda yüksek oranda bulunan majör hücresele demir depo proteindir. Sitokrom gibi demir içeren proteinlerin sentezi için gerekli olan demiri sağlar (9). Plazmadaki ferritin aynı zamanda orta dereceli bir akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon ve diğer stres hallerinde düzeyi artabilir. Bu durumlar dışında serum ferritin konsantrasyonu direkt olarak doku demir deposuyla orantılıdır (55). Son yıllarda yapılan klinik ve prelinik çalışmalarda beyindeki demir hemostazının bozulmasının iskemik inme sonrası nöronal hasara katkıda bulunduğu gösterilmiştir (55). Beynin normal fonksiyonlarını göstermesi için demir metabolizması anahtar bir role sahiptir. Demir normal nöronal fonksiyon ve

aktivite için gereklidir (55). Beyindeki demir hemostazı fonksiyonel, transport ve depo demiri şeklindeki halleri arasında sağlanır. Beyindeki demirin büyük çoğunluğu oksijen taşıyan heme proteinlerinde ve hemoglobinde bulunur. Geri kalan non-heme demir plazmadaki transferrine bağlı halde veya intraselüler depo demir proteini olan ferritin içinde depo halde bulunur. Beyindeki demirin büyük çoğunluğu (1/3-3/4) daha çok glial hücrelerde olmak üzere ferritin içinde depolanır. İskemi sonrası beyinde demir hemostazı bozulur ve serbest demir miktarı artar. Artan serbest demirin de süperoksit ve hidrojen peroksidin oldukça toksik reaktif hidroksil radikallere dönüşmesini katalizleyerek nöron hasarı yaptığı düşünülmektedir. Demir ayrıca hücre membranında lipid peroksidasyonuna neden olarak nöron ölümüne katkıda bulunur. İskemik inme sonrasında beyinde demir depolanmasının arttığı bunun sonucunda da ferritin ekspresyonunun indüklendiği gösterilmiştir. Muhtemelen iskemik-hipoksik nöronlar kendilerini lipid peroksidasyonundan ve hücre ölümünden korumak için artmış serbest demiri depolamak için ferritin miktarını artırır. Ayrıca deneysel iskemik beyin modellerinde nöronal hasara paralel olarak transferin ve ferritin pozitif fagositlerin arttığı gösterilmiştir (55).

İskemik inmeli hastalarda demir ve onun toksik etkilerini gösteren klinik çalışma sayısı yetersizdir. Gelecekte iskemik inmede nöron hasarını azaltmaya yönelik demir ve onun aracı olduğu toksik mekanizmaları engelleyecek tedavilerin planlanması açısından daha çok klinik çalışma yapılmasına gereksinim vardır (55).

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Çalışma Grubu**

Bu çalışmaya, Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Kliniği'ne Nisan 2009 – Ağustos 2009 tarihleri arasında Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre (Vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmaksızın fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize bir klinik sendromdur. Semptomlar yirmi dört saatten uzun sürer veya ölümlle sonlanabilir.) akut iskemik inme tanısı ile yatırılan, inme semptomlarının başlangıcının ilk 48 saatinde olan, belirlenen dışlanma kriterlerini taşımayan 62 hasta alındı. Deneklere ve/veya denek yakınlarına çalışmanın amacı ve nasıl yapılacağı hakkında bilgi verilerek yazılı onayları alındı. Çalışmaya katılmak için kendisi veya yakınları tarafından rıza alınamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamız için, 19/02/2009 tarihinde 09/25 sayılı kurul kararı ile etik kurul onayı alındı.

#### **3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri**

Geçici iskemik atak veya hemorajik inme tanısı konulan, son 2 hafta içinde infeksiyon öyküsü olan, malignite, sistemik inflamatuvar hastalık ve immünsüpresif hastalığı olan veya immünsüpresif ilaç kullanan, karaciğer yetmezliği veya böbrek yetmezliği olan, son 1 ay içinde majör travma veya cerrahi geçiren, hemokromatozisi olan ve tiroid disfonksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmamışlardır.

#### **3.3. Temel Değerlendirme**

Tüm hastaların serebral lezyonlarının yeri ve tipi ilk 48 içerisinde bilgisayarlı tomografi ve/veya magnetik rezonans görüntüleme yöntemiyle belirlendi.

Hastaların çalışma için ilk klinik değerlendirmesi Nöroloji kliniğinde yatarken yapıldı. İnmeden sonraki 3. ayda aynı hekim tarafından hastalar kontrole çağırılarak tekrar değerlendirildi. Üçüncü ayda çağırıldığı halde kontrole gelmeyen ya da ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İlk değerlendirmede hastaların yaş, cinsiyet, daha önce geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü, inme açısından risk faktörlerinin (DM, HT, KKY, HL, MI) varlığı, sigara, alkol ve ilaç kullanımını içeren anamnez bilgileri elde edildi. Bilinci yerinde olmayan

hastaların anemnez bilgileri hasta yakınlarından alındı. Tüm hastaların ayrıntılı nörolojik ve sistemik muayenesi yapıldı. Rutin laboratuvar tetkik (tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, lipid profili, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP) sonuçları, hastaneye yatışının ilk saatindeki sistolik-diastolik kan basıncı, ateş ölçümü sonuçları kaydedildi. Etyopatogeneze yönelik ileri tetkik gerekli görülen hastalarda yapılan transtorasik EKO, karotis-vertebral arter doppler USG, boyun MRG anjiyografileri, kranial MRG, vaskülit testleri sonuçları hastaların dosyalarından kaydedildi. KKY, HT ve kalp kapak hastalıkları iskemik inme için risk faktörüdürler. Bu hastalıklara anormal EKO bulguları (sol ventrikül hipertrofisi, ejeksiyon fraksiyonu  $<55\%$ , protez kapak, kardiomegali) eşlik eder (56). Biz de çalışmamızda bu bulgulara sahip hastaları EKO pozitif (EKO+) olarak tanımladık. Çalışmamızda ayrıca iskemik inme için yüksek risk faktörü sayılan ağır karotis darlığı (karotiste  $\geq 70\%$  darlık) (57,58) varlığı hasta grupları arasında karşılaştırmak amaçlı kaydedildi.

### **Kullanılan Klinik Ölçütler**

İnme semptomlarının başlangıcının ilk 48 saatinde ve 3. ay kontrollerde tüm hastaların inme şiddeti ve nörolojik durumu, Amerikan “Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği” (NIHSS) ile değerlendirildi.

Hastaların fonksiyonel bağımsızlık durumlarını değerlendirmede kullanılan Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği ve Fonksiyonel Ambulasyon Sınıflandırması, taburculuk öncesinde ve 3.ay kontrollerde olmak üzere 2 kez değerlendirildi.

### **Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (FBÖ)**

Günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmedeki fiziksel ve bilişsel yetersizlikleri, yardım ihtiyacını ve bakım yükünü ölçmektedir. Altı fonksiyon alanını değerlendiren (kendine bakım, sfinkter kontrolü, mobilite, hareket, iletişim ve sosyal bilişsellik) 18 maddeden oluşmaktadır. Bu maddeler motor-FBÖ (13 madde) ve bilişsel-FBÖ (5 madde) olmak üzere iki kısımda incelenmektedir. Motor-FBÖ Barthel İndeksi esas alınarak hazırlanmıştır, bilişsel maddeler; sosyal etkileşimi, problem çözme ve hafızayı değerlendirmektedir. Her madde yardım miktarını belirten 7-puanlı Likert skalasında değerlendirilir (1=tam bağımlılık, 7=tam bağımsızlık). Değerlendirme gözleme dayalıdır, yaklaşık 20 dakika sürmektedir. Toplam skor 18 ile 126 arasında değişmektedir. FBÖ'nin Türkçe uyarlaması mevcuttur (59).

### **Fonksiyonel Ambulasyon Sınıflandırması (FAS) :**

Yürümeyi değerlendirmede kullanılır. Bu sınıflandırma hastanın düzgün veya düzgün olmayan zeminde, yokuş veya merdivende yürümesini, yardımcı cihaz kullanımını, yardım eden kişi sayısı ve yardımın derecesini sorgular. Yürümeyi 1-5 arasında 5 evrede değerlendirir (60,61).

### **Amerikan “Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği” (NIHSS):**

İNme şiddetini belirlemek amaçlı kullanılır. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından oluşturulan ayrıntılı klinik ve ilaç çalışmalarında kullanılmak üzere tasarlanmış bir ölçektir. Amaca yönelik olarak, inmeli hastanın izleminde kullanılan ve inme şiddetini belirleyen bir klinik ölçektir. Bu ölçek; bilinç düzeyi, sorulara bilinçli yanıtı, emirlere yanıt vermeyi, ekstraoküler kas hareketleri, görme alanı, yüz felci, kol ve bacak motor hareketleri, ekstremitate ataksisi, duyu kaybı, afazi, dizartri ve nörolojik ihmali araştıran ve olası sorunları, soruya göre 1 puanlık artışlarla 0-4 puan arası derecelendiren, değerlendirilemeyen sorunlarda değerlendirilemedi şeklinde belirtilen biri üç alt madde içeren toplam 11 maddeden oluşan bir ölçektir. En fazla alınabilecek puan 38 puandır. NIHSS'te alınan puanın az olması inme sonrası klinik durumun daha iyi olduğu anlamına gelir (62).

### **Oxfordshire Topluluğu İnme Projesi (OCSP) Sınıflaması**

Bu çalışmada hastaları alt gruplara ayırmak amaçlı Bamford ve arkadaşlarının 1991 yılında klinik bulguları göz önünde bulundurarak yaptıkları Oxford Topluluğu İnme Projesi (OCSP; The Oxfordshire Community Stroke Project) sınıflaması kullanıldı.

Hastalar sadece klinikleri göz önünde bulundurularak 4 alt gruba ayrılır (43,44).

- i. LACI (Laküner infarkt); en az iki bölgede izole motor, veya izole duyu, veya motor-duyu defisit, veya ataksik hemiparezisi olan hastaları içerir. Kortikal disfonksiyon ve hemianopsi yoktur.
- ii. POCI (Posterior sirkülasyon infarkt); ipsilateral kranial sinir paralizisi ile birlikte kontralateral motor ve/veya duyu defisit, veya bilateral motor ve/veya duyu defisit, konjüge göz hareketlerinde bozulma, veya ataksik hemiparezi olmaksızın serebellar disfonksiyon, veya izole homonim hemianopsisi olan hastaları içerir.
- iii. TACI (Total anterior sirkülasyon infarkt); yeni oluşan yüksek kortikal disfonksiyon (disfazi, diskalküli, uzaysal algılamada bozulma), homonim görme alanı defekti, ipsilateral kol-bacak veya yüzden en az ikisinde motor ve/veya duyu defisit bulunan hastaları içerir.

Hastalarda bu üç bulgunun hepsi olmak zorundadır. Bilinç bozukluğu nedeniyle yüksek kortikal fonksiyonlar veya görme alanı değerlendirilemiyorsa defisit var kabul edilir.

iv. PACI (Parsiyel anterior sirkülasyon infarktı); TACI'deki üç komponentten ikisinin olması, veya yalnızca yüksek kortikal disfonksiyonun bulunması, veya tek extremitede sınırlı motor-duyu defisiti olan hastaları içerir.

Anlaşılması kolay, gözlemcilerarası güvenilirliği yüksek, iyileşmeyi, özür lülüğü, rekürren inmeye gidişatı tahmin etmede yararı olan ve etiyo lojiyi açıklamada rehberlik eden bir sınıflamadır. Akut durumlarda lezyonun görüntülemesinin mümkün olmadığı durumlarda lezyon tarafını ve lezyon büyüklüğünü tahmin etmede yararlıdır, ayrıca etiyo lojiye yönelik uygun tedavi seçimini yapmada ve prognozu tahmin etmede klinisyene yardımcı olur. Yapılan çalışmalar da OCSP sınıflamasını klinik pratikte uygulanmasını desteklemiştir. Bir çalışmada OCSP sınıflaması hastaların MRG veya BT bulgularıyla karşılaştırılmış ve hastaların dörtte üçünde lezyon tarafını ve büyüklüğünü tahmin ettiği gösterilmiştir (43,44).

OCSP sınıflamasına göre klinik alt gruplara ayrılan hastalar istatistiksel incelemede kortikal tutulumlarına göre TACI (kortikal tutulum kesin var) ve TACI olmayan, LACI (kortikal tutulum kesin yok) ve LACI olmayan şekilde gruplara ayrıldı. Gruplar arasında fonksiyonel dizabilite, inme şiddeti, serum hs-CRP ve ferritin değerleri, yaş, cinsiyet ve vasküler risk faktörleri açısından istatistiksel karşılaştırma yapıldı.

### **Serum hs-CRP ve Ferritin değerlendirilmesi**

Hastaların yatışının ilk 48 saatinde ve 3.ay kontrolünde antekübital venden alınan venöz kan örnekleri biyokimya tüpüne alındı. Alındıktan en fazla 1 saat sonra 3000 rpm devirde 10 dakika satrifüj edilip serumları ayrıldı ve - 25 derecede analiz edilene kadar saklandı. Hs-CRP, Abbott Architect C8000 cihazında, lateks-dayalı ileri derecede hassas turbidimetrik bir metod ile, CRP Ultra reaktifi (Sentinel Diagnostics, Milan, İtalya) kullanılarak serumda ölçüldü. Tespit limiti 0,1 mg/L ve referans aralık 0,1-5mg/L olarak belirlendi. Ferritin Hitachi Modullar PP analizöründe, Roche ferritin kiti kullanılarak lateksle reaksiyonun geliştirildiği immünolojik aglütinasyon prensibine dayanan bir metod ile ölçüldü, ölçüm aralığı 5-400 ng /ml olarak belirlendi.

İstatistiksel incelemelerde hastalar serum hs-CRP değerlerine göre düşük ve yüksek olarak iki gruba ayrıldı. Hastanemiz biyokimya laboratuvarının serum hs-CRP için referans aldığı üst sınır 0.5mg/dl olduğu için bu değer ve altındakiler düşük, bu değer in üstündekiler yüksek hs-CRP diye tanımlandılar.

### 3.4. Takip

Hastalar 3.ayda telefonla kontrole çağrılarak aynı hekim tarafından sistemik ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Ferritin ve hs-CRP için kan alınıp fonksiyonel bağımsızlık düzeyi ve nörolojik durumu tekrar değerlendirildi. Yedi hasta ayakta, bir hasta da yatarak rehabilitasyon tedavisi gördü.

Bu çalışmanın amacına yönelik hastaların ilk 48 saatte (giriş) ve 3.ay kontrollerinde bakılan serum hs-CRP ve ferritin değerleriyle taburculuk öncesi (giriş) ve 3.ayda (3.ay) değerlendirilen FBÖ, FAS ve NIHSS ölçüt sonuçları arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelenmiştir.

### 3.5. İstatistiksel analiz

(Independent-Samples T testi), Çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama±standart sapma, ortanca, çeyrekler arası aralık ve yüzdeler olarak verildi. Olgulara ait verilerin normallik kontrolleri Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılım gösteren parametrik verilerin karşılaştırmasında bağımsız örneklem t-testi normal dağılım göstermeyen parametrik verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, kategorik verilerin değerlendirilmesinde chi-square testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi, korelasyon analizleri için Spearman testi kullanıldı. %95 güven aralığında  $P<0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

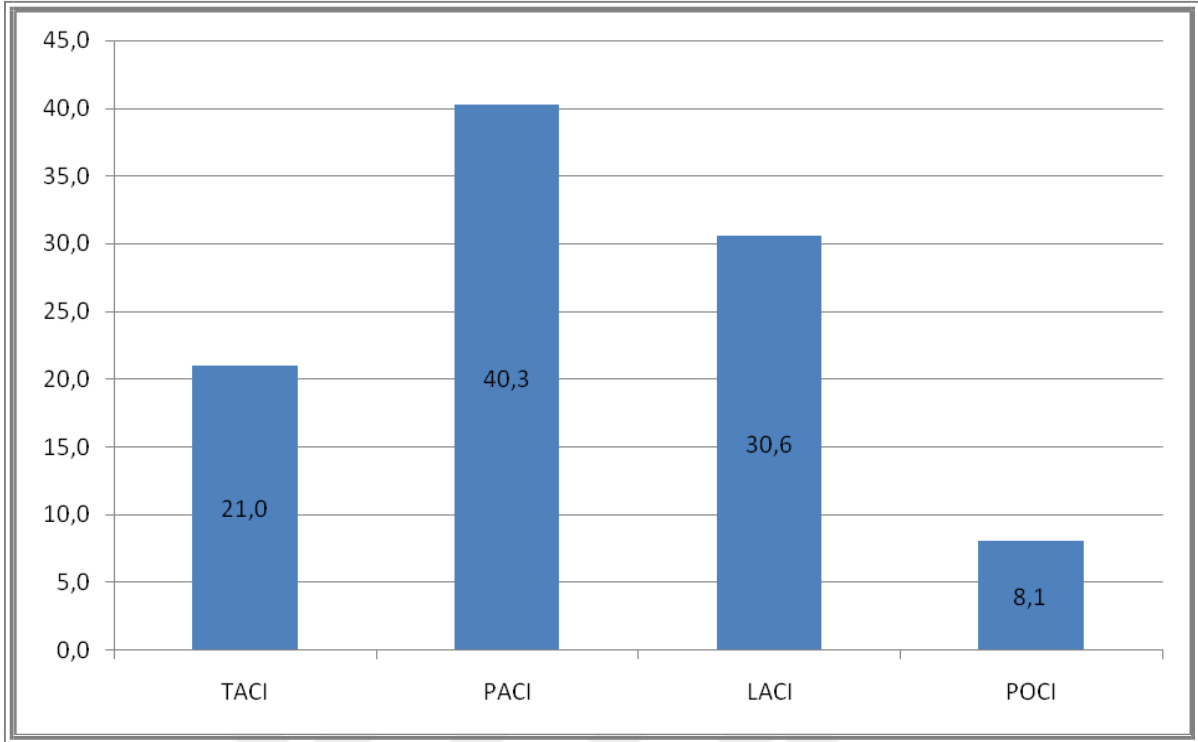
Çalışmaya, akut iskemik inme tanısı alan 24 kadın (%38,7), 38 erkek (%61,3) toplam 62 hasta alınmıştır. Hastaların yaşları 21 ile 89 arasında değişmekte olup ortalama yaş 61,41±15,03 yıldır. Hastaların demografik özellikleri ve iskemik inme için vasküler risk faktörleri Tablo 4.1.'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların demografik özellikleri ve iskemik inme için risk faktörleri

	Hastalar (n:62)	
Cinsiyet (K/E), N(%)	24(%38,7)/ 38(%61,3)	
Yaş (Yıl) (Ort±SD)	61,41±15,03	
	Var (n)	%
Sigara	28	45,2
Alkol	9	14,5
DM	26	41,9
HT	49	79,0
HL	22	35,5
MI	16	25,8
AF	8	12,9
KKY	13	21,0
EKO(+)	46	74,2
Karotis darlığı (≥%70)	10	16,1
İnme hikayesi	10	16,1

Hastalar OCSF sınıflamasındaki klinik alt gruplara göre; TACI:13(%21), PACI:25(%40.3), LACI:19(%30.6), POCI:5(%8.1) şeklinde dağıldı (Şekil 4.1.). İstatistiksel inceleme için hastalar TACI (kortikal tutulumun olduğu) ve TACI olmayan, LACI (kortikal tutulumun olmadığı) ve LACI olmayan şeklinde gruplara ayrılarak gruplar arasında inme şiddeti, fonksiyonel düzey, komorbidite, serum hs-CRP ve ferritin düzeyleri karşılaştırıldı.

**Şekil 4.1.** Hastaların OCSF sınıflamasına göre yüzdelik dağılımı



Çalışmaya alınan hastalarda, iske mi sonrası akut dönem (giriş) ve kontrolde (3.ay) bakılan serum hs-CRP ve ferritin düzeyleri, fonksiyonel bağımsızlık düzeylerini gösteren FBÖ skorları ve NIHSS puanı ile değerlendirilen inme şiddeti istatistiksel ortalamaları ile Tablo 4.2’de belirtilmiştir.

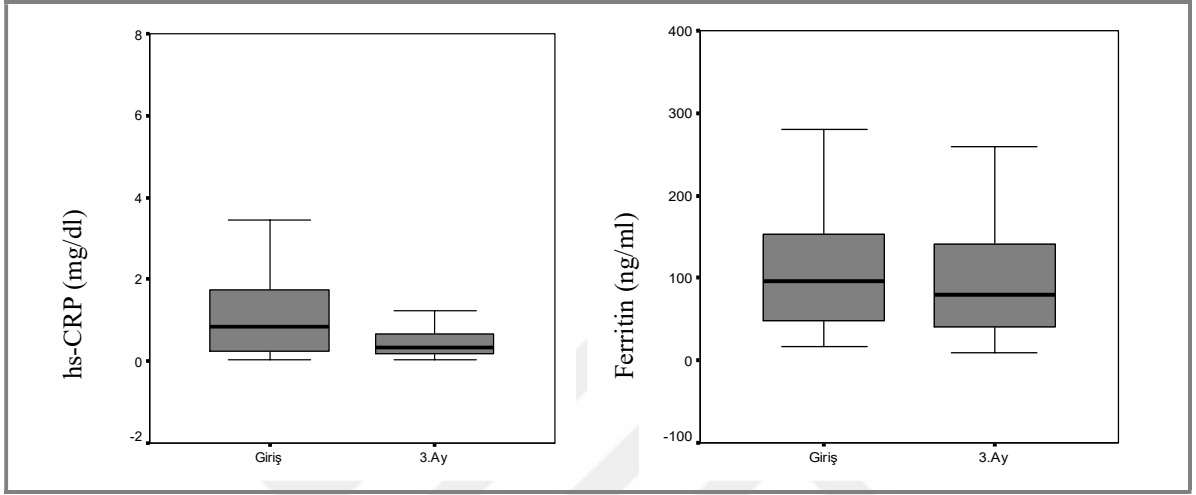
**Tablo 4.2.** Hastaların giriş ve 3.aydaki serum hs-CRP, ferritin ölçümleri ile FIM ve NIHSS skorlarının ortalamaları

	<b>Giriş</b> <b>Ort ± SD</b> <b>(n:62)</b>	<b>3.ay</b> <b>Ort ± SD</b> <b>(n:62)</b>	<b>P Değeri</b>
Hs-CRP (mg/dl)	2,14± 4,2	0,68± 0,95	0,000*
Ferritin (ng/ml)	125,7± 164,5	109,8±102,6	0,554
FIM	68,8±40,5	108,0±30,5	0,000*
NIHSS	11,9±7,4	2,6±4,6	0,000*

\*: p değeri <0,05

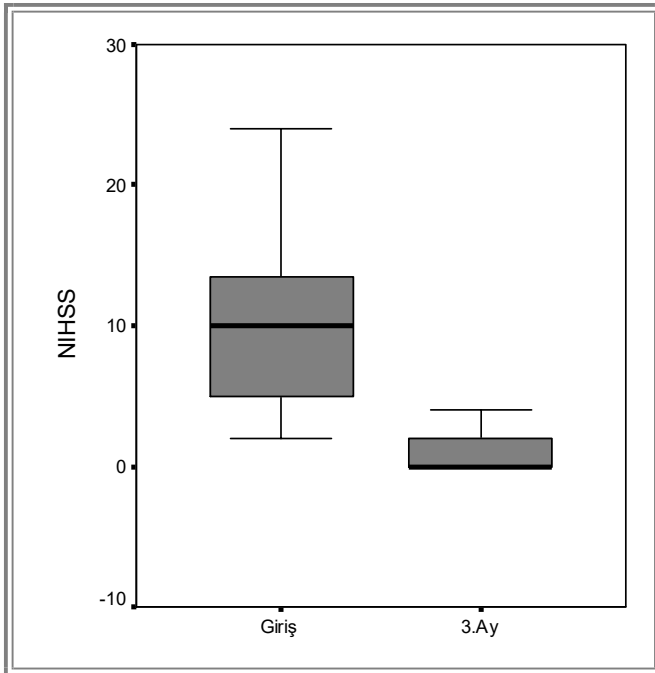
Hastaların akut dönemde ölçülen hs-CRP düzeylerinin (ortanca: 0,85 mg/dl), 3.aydaki hs-CRP değerlerine göre (ortanca: 0,35 mg/dl) daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0,000$ ). Hastaların akut dönemde ölçülen ferritin düzeyleri (ortanca: 100 ng/ml) ile 3.aydaki ferritin değerleri (ortanca: 100 ng/ml) arasında belirgin fark görülmedi ( $p=0,554$ ) (Şekil 4.2).

**Şekil 4.2.** Hastaların giriş ve 3.ay serum hs-CRP ve ferritin ölçümleri



Hastaların NIHSS ölçütü ile değerlendirilen inme şiddetinin derecesi, akut dönem ve 3.aydaki NIHSS puanlarına göre grafik şeklinde gösterilmiştir (Şekil 4.3).

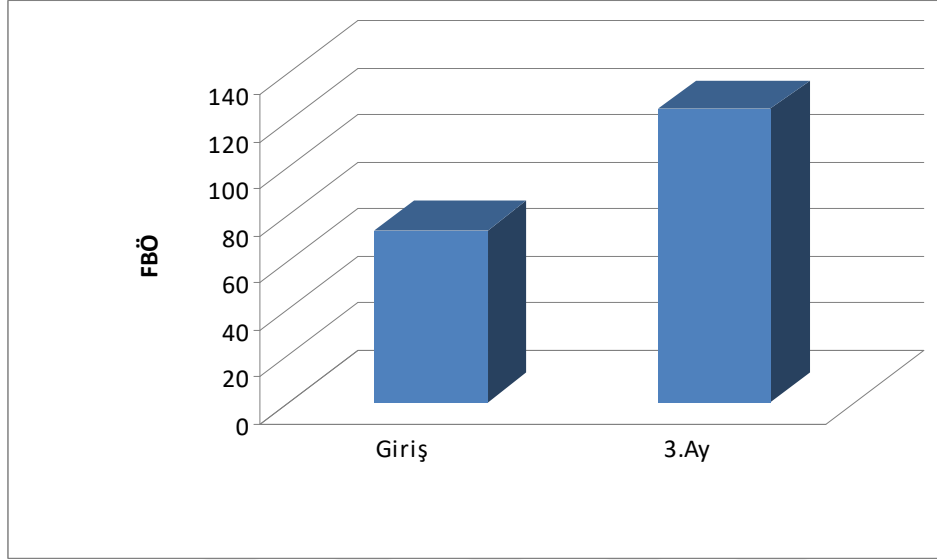
**Şekil 4.3.** Hastaların giriş ve 3.ay NIHSS skorları



NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

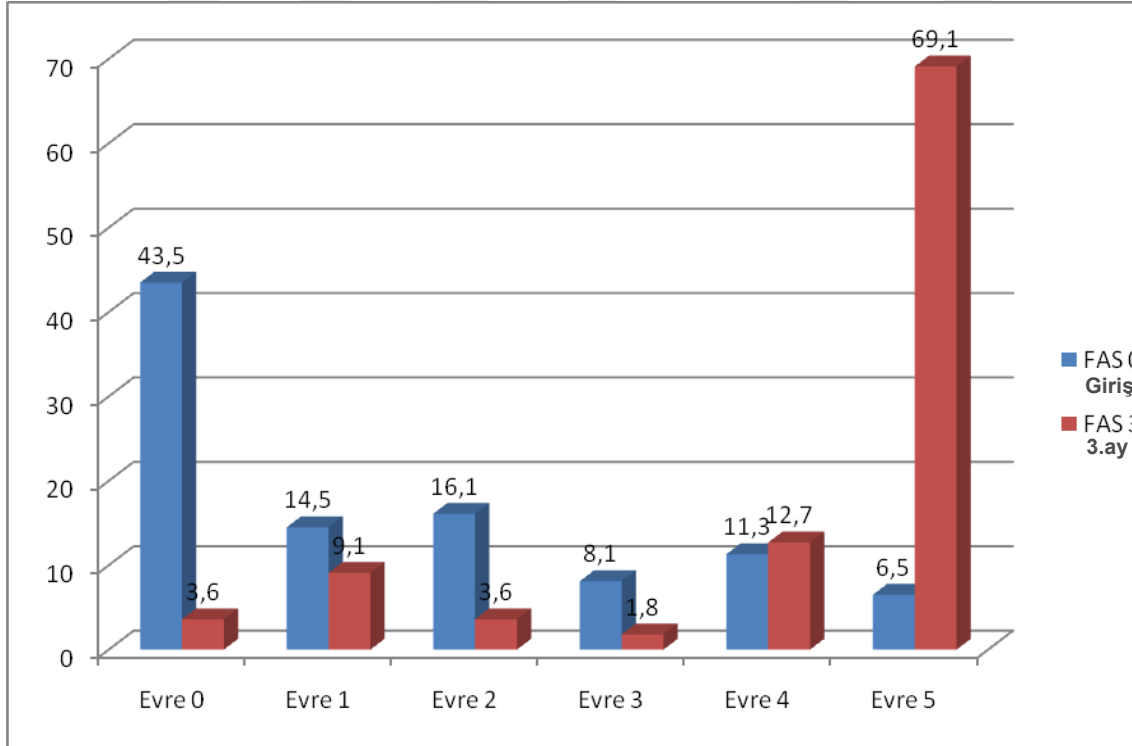
Hastaların fonksiyonel düzeyini gösteren FBÖ ve FAS ölçütlerinin giriş ve 3.ay sonuçları Şekil 4.4. ve Şekil 4.5.'da gösterilmiştir.

Şekil 4.4. Hastaların giriş ve 3.ay FBÖ skorları



FBÖ: Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği

Şekil 4.5. Hastaların giriş ve 3.ay FAS evrelerinin yüzdelere göre dağılımı



FAS: Fonksiyonel Ambulasyon Sınıflandırması

Hastaların serum hs-CRP ve ferritin ölçümleri Sperman's korelasyon testine göre fonksiyonel düzey ölçütlerinin sonuçları ile korele edildiğinde (Tablo 4.3.) sadece giriş hs-

CRP değerleri ile giriş FBÖ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki saptandı ( $p=0,028$ ). Giriş hs-CRP düzeyleri ile 3.ay klinik ölçüt sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı ( $p>0,05$ ). Tablo 4.3.'de görüldüğü gibi; serum ferritin değerleri ile klinik ölçütlerin hiçbiri arasında girişte ve 3.ayda anlamlı ilişki bulunmadı( $p>0,05$ ). Bu sonuçlara göre akut dönemde bakılan serum hs- CRP ve ferritin değerlerinin uzun dönem fonksiyonel prognozla ilişkisi saptanamamıştır.

Tablo 4.3.'de gösterilmemekle birlikte yaptığımız istatistiksel incelemelerde; akut dönemde bakılan FIM ve NIHSS skorları ile 3.ay klinik ölçüt sonuçlarının hepsi arasında anlamlı ilişki saptandı( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.3.** Kullanılan klinik ölçütler ile serum hs-CRP ve ferritin düzeyleri arasında Sperman's korelasyon testine göre korelasyon katsayıları

Klinik Ölçütler	hs-CRP giriş	hs-CRP 3.Ay	ferritin giriş	ferritin 3.Ay
FBÖ				
Giriş	-0,281*	0,063	-0,050	-0,101
3.ay	-0,217	0,116	-0,050	0,021
NIHSS				
Giriş	0,247	-0,192	0,136	0,160
3.ay	0,171	0,064	0,182	0,156
FAS				
Giriş	-0,141	0,124	-0,170	-0,238
3.ay	-0,164	0,040	-0,075	-0,048

\*:p değeri <0,05

Hastaların 7'si (%11,3) inme sonrası akut-subakut dönemde (ortalama 12,8 gün sonra) öldü. Ölümlerden 6'sı taburculuk öncesinde 1'i ise taburculuk sonrasında oldu. Bunlardan 1 hasta ürosepsis sonucu, diğer 6 hasta kardiyak ve solunum yetmezliği nedenleriyle kaybedildi. Ölen ve ölmeyen hastalar arasında hs-CRP ve ferritin değerleri karşılaştırıldığında Tablo 4.4.'de görüldüğü gibi istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Ölen hastalarda ölmeyenlere göre NIHSS skorları istatistiksel olarak anlamlı yüksek ( $p$  değeri=0,000 ), FBÖ skorları da anlamlı düşük ( $p$  değeri =0,000) saptandı. Ölen hastalardan; 4 hasta (%57,1) TACI grubunda, 2 hasta (%28,7) PACI grubunda, 1 hasta

(%14,2) POCI grubunda idi. Buna göre mortalite oranı en fazla TACI grubunda görüldü. Kortikal tutulumun olmadığı LACI grubunda ise ölen hasta olmadı.

**Tablo 4.4.** Ölen ve ölmeyen hastalar arasında kullanılan klinik ölçüt sonuçlarının, serum hs-CRP ve ferritin değerlerinin karşılaştırması

	<b>Ölen (n:7) (%11,3)</b>	<b>Ölmeyen (n:55) (%88,7)</b>	<b>P Değeri</b>
hs-CRP Giriş (Ortanca/IR)	1,19/4,1	0,84/1,59	0,179
Ferritin Giriş (Ortanca/IR)	111/85	100/109	0,913
NIHSS Giriş (Ort±SD)	25,2±4,3	10,1±5,92	0,000*
FBÖ Giriş (Ort±SD)	18,1±0,3	75,4±38,4	0,000*

\*:p değeri <0,05, IR: Çeyreklerarası aralık

Hastalar istatistiksel inceleme için TACI ve TACI olmayan şeklinde iki gruba ayrıldığında; TACI grubunda 13(%21) hasta, TACI olmayan grupta 49(%79) hasta görüldü. TACI ve TACI olmayan gruplarda demografik özellikler değerlendirildiğinde; gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5.).

Kortikal tutulumu olan TACI grubundaki hastalarla TACI grubunda olmayan hastalar arasında vasküler risk faktörleri yönünden karşılaştırma yapıldığında Tablo 4.5.'de görüldüğü gibi istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.5.** TACI ve TACI olmayan grupların demografik özellikler ve vasküler risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	TACI (n:13) (%21)		TACI OLMAYAN (n:49) (%79)		X <sup>2</sup> / P Değeri
Cinsiyet (K/E), N (%)	7(%53,8)/6(%46,2)		17(%34,7)/32(%65,3)		1,59/ 0,208
Yaş (Yıl) (Ort±SD)	61,7±9,2		61,3±16,3		0,899
	n	%	n	%	
Sigara	5	38,5	23	46,9	0,3/ 0,585
Alkol	2	15,4	7	14,3	1,000
DM	8	61,5	18	36,7	2,6/ 0,107
HT	12	92,3	37	75,5	1,75/ 0,186
HL	6	46,2	16	32,7	0,82/ 0,366
MI	6	46,2	10	20,4	3,56/ 0,059
AF	3	23,1	5	10,2	0,347
KKY	3	23,1	10	20,4	0,04/ 0,834
EKO(+)	9	69,2	37	75,5	0,21/ 0,646
Karotis darlığı(≥%70)	4	30,8	6	12,2	2,61/ 0,106
İnme hikayesi	4	30,8	6	12,2	2,61/ 0,106

TACI ve TACI olmayan gruplardaki hastalar arasında Tablo 4.6.'de görüldüğü gibi, girişte ve 3. ayda bakılan serum hs-CRP ve ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Gruplar arasında; FBÖ ve NIHSS skorları karşılaştırıldığında TACI grubundaki hastaların TACI olmayan gruptaki hastalara göre giriş ve 3.ay FBÖ skorları anlamlı düşük, giriş ve 3.ay NIHSS skorları anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.6.).

**Tablo 4.6.** TACI ve TACI olmayan gruplar arasında serum hs-CRP ve ferritin düzeylerinin, FBÖ ve NIHSS skorlarının karşılaştırması

	<b>TACI (n:13) (%21)</b>	<b>TACI OLMAYAN (n:49) (%79)</b>	<b>P Değeri</b>
hs-CRP			
Giriş (Ort±SD)	2,89±3,81	1,94±4,42	0,279
3.ay (Ortanca/IR)	0,75±1,13	0,67±0,93	0,949
Ferritin			
Giriş (Ort±SD)	97,8±78,5	133,1±180,4	0,258
3.ay (Ortanca±IR)	59±268	82±107,5	0,554
FBÖ			
Giriş (Ortanca/IR)	18,0/9,5	82,0/65,2	0,000*
3.ay (Ortanca/IR)	63,0/80,0	126/10,2	0,001*
NIHSS			
Giriş (Ort±SD)	21,6±5,2	9,3±5,5	0,000*
3.ay (Ortanca/IR)	10,0±11,5	0,0±2,0	0,000*

\*:p değeri <0,05, IR: Çeyreklerarası aralık

Hastalar LACI ve LACI olmayan şeklinde iki gruba ayrıldığında; LACI grubunda 19(%30.6) hasta, LACI olmayan grupta 43(%69.4) hasta görüldü. LACI ve LACI olmayan gruplarda demografik özellikler değerlendirildiğinde; gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.7.).

Kortikal tutulumu olmayan LACI grubundaki hastalarla LACI grubunda olmayan hastalar arasında vasküler risk faktörleri yönünden karşılaştırma yapıldığında Tablo 4.7.'da görüldüğü gibi; alkol kullanımı, DM, HL, MI, KKY, EKO bulguları, inme hikayesi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı( $p>0,05$ ). Fakat LACI grubundaki hastalarda sigara kullanımı, HT, Karotis darlığı( $\geq$ %70) anlamlı derecede az saptandı ( $p<0,05$ ). AF LACI grubundaki hiçbir hastada görülmedi.

**Tablo 4.7.** LACI ve LACI olmayan grupların demografik özellikler ve vasküler risk faktörleri açısından karşılaştırması

	LACI (N:19) (%30,6)		LACI OLMAYAN (N:43) (%69,4)		X <sup>2</sup> / P Değeri
Cinsiyet (K/E), N (%)	8(%42,1)/11(%57,9)		16(%37,2)/27(%62,8)		0,13/ 0.715
Yaş (Yıl) (Ort±SD)	57,1±16.7		63.3±13.9		0,134
	N	%	N	%	
Sigara	5	26,3	23	53,5	3,93/ 0.047*
Alkol	2	10,5	7	16,3	0,35/ 0.553
DM	5	26,3	21	48,8	2,75/ 0.098
HT	12	63,2	37	86,0	4,17/ 0.041*
HL	9	47,4	13	30,2	1,7/ 0.194
MI	4	21,1	12	27,9	0,32/ 0.570
AF	0	0	8	18,6	4,06/ 0.044
KKY	3	15,8	10	23,3	0,44/ 0.506
EKO(+)	14	73,7	32	74,4	0,004/ 0.951
Karotis darlığı (≥%70)	0	0	10	23,3	5,27/ 0.022*
İnme hikayesi	1	5,3	9	20,9	2,39/ 0.122

\* : *p* değeri <0,05

Tablo 4.8.'de görüldüğü gibi; LACI grubundaki hastalarda girişteki hs-CRP ve ferritin düzeyleri belirgin düşüktü fakat iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı( $p>0,05$ ).

Gruplar arasında; FBÖ ve NIHSS skorları karşılaştırıldığında LACI grubundaki hastaların LACI olmayan gruptaki hastalara göre giriş ve 3.ay FBÖ skorları anlamlı yüksek, giriş ve 3.ay NIHSS skorları anlamlı düşük saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.8.).

**Tablo 4.8.** LACI ve LACI olmayan gruplar arasında serum hs-CRP ve ferritin düzeylerinin, FBÖ ve NIHSS skorlarının karşılaştırılması

	LACI (N:19)(%30,6)	LACI OLMAYAN (N:43)(%69,4)	P Değeri
hs-CRP			
Giriş (Ort±SD)	0,90±0,94	2,60±5,0	0,058
3. ay (Ortanca/IR)	0,35/0,65	0,25/0,51	0,704
Ferritin			
Giriş (Ort±SD)	98,8±70,5	137,6±191,5	0,364
3.ay (Ortanca±IR)	82/129	62/94,5	0,977
FBÖ			
Giriş (Ortanca/IR)	116/24	48/58	0,000*
3.ay (Ortanca/IR)	126/1,0	115,5/47,7	0,000*
NIHSS			
Giriş (Ort±SD)	5,8±2,9	14,5±7,3	0,000*
3.ay (Ortanca/IR)	0/0	1,5/6,7	0,002*

\*:p değeri <0,05, IR: Çeyreklerarası aralık

POCI grubunda az hasta olması nedeniyle diğer iskemik inme alt gruplarını fonksiyonel olarak kıyasladık. Buna göre TACI grubundaki hastaların PACI grubundaki hastalara göre giriş ve 3.ay FBÖ skorları istatistiksel olarak anlamlı düşük (sırasıyla p değerleri= 0,000- 0,015), giriş ve 3.ay NIHSS skorları anlamlı yüksek (sırasıyla p değerleri= 0,000- 0,000 ), FAS giriş evreleri de anlamlı kötü (p değeri= 0,042 ) saptandı. Aynı şekilde PACI grubundaki hastaların da LACI grubundaki hastalara göre giriş ve 3.ay FBÖ skorları istatistiksel olarak anlamlı düşük (sırasıyla p değerleri= 0,000-0,004), giriş ve 3.ay NIHSS skorları anlamlı yüksek (sırasıyla p değerleri= 0,000- 0,042) ve FAS giriş evreleri de anlamlı kötü (p değeri= 0,040) bulundu. TACI grubundaki hastalarda LACI grubundaki hastalara göre FAS 3.ay evreleri anlamlı kötü (p değeri= 0,000) görülmesine karşın, 3.ay FAS evreleri PACI ve LACI gruplarındaki hastalar arasında anlamlı fark göstermedi(p<0,05).

Bu sonuçlara göre inme şiddeti ve buna bağlı olarak da fonksiyonel düzey en kötü TACI grubundaki hastalarda, en iyi de LACI grubundaki hastalarda görüldü. Ayrıca PACI subgrubunda da fonksiyonel düzey LACI grubuna göre kötü bulundu.

Hastalar hs-CRP değerlerinin düşük ve yüksek olmasına göre 2 gruba ayrıldığında; yüksek hs-CRP (>0,5 mg/dl) grubunda 40 (%64,5) hasta, düşük hs-CRP (≤0,5 mg/dl)

grubunda 22 (%35,5) hasta saptandı. Yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımında gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). İki grup vasküler risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında DM yüksek hs-CRP ( $>0,5$  mg/dl) grubundaki hastalarda anlamlı yüksek bulundu ( $p= 0,023$ ) (Tablo 4.9).

Yüksek ve düşük hs-CRP gruplarındaki hastalar arasında TACI, PACI, LACI ve POCI dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.9.** Yüksek ve düşük hs-CRP gruplarının demografik ve vasküler risk faktörleri açısından karşılaştırması

	Yüksek hs-CRP ( $>0.5$ mg/dl) (n:40)(%64,5)		Düşük hs-CRP ( $\leq 0.5$ mg/dl) (n:22)(%35,5)		X <sup>2</sup> / P Değeri
Cinsiyet(K/E),n(%)	16(%) / 24(%)		8(%) / 14(%)		0,08/ 0,779
Yaş (Ort±SD)	60,5±14,8		62,9±15,5		0,555
	n	%	N	%	
Sigara	20	50	8	36,4	1,07/ 0,302
Alkol	7	17,5	2	9,1	0,81/ 0,368
DM	21	52,5	5	22,7	5,17/ 0,023*
HT	31	77,5	18	81,8	0,16/ 0,689
HL	16	40	6	27,3	1,01/ 0,316
MI	10	25	6	27,3	0,04/ 0,845
AF	5	12,5	3	13,6	0,02/ 0,898
KKY	7	17,5	6	27,3	0,82/ 0,366
EKO(+)	31	77,5	15	68,2	0,64/ 0,422
Karotis darlığı ( $\geq$ %70)	6	15	4	18,2	0,11/ 0,744
İnme hikayesi	7	17,5	3	13,6	0,16/ 0,692

\* $p$  değeri  $<0,05$

Yüksek ve düşük hs-CRP gruplarındaki hastaların 3.ay hs-CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı( $p<0,05$ ). Yüksek hs-CRP grubundaki hastalarda

3.ay hs-CRP değerleri (median:0,39, çeyrekler arası aralık: 0,65) anlamlı yüksek bulundu( $p= 0,047$ ). Bakılan fonksiyonel ölçütlerde ve inme şiddetinde hs-CRP düzeyi yüksek ve düşük olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Ayrıca yüksek ve düşük hs-CRP grubundaki hastaların giriş ve 3.ay ferritin ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.10).

Yüksek hs-CRP grubundan 5 hasta, düşük hs-CRP grubundan 2 hasta öldü. Mortalite açısından bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.10.** Yüksek ve düşük hs-CRP grupları arasında serum hs-CRP ve ferritin düzeyleri ile kullanılan klinik ölçüt sonuçlarının karşılaştırması

	Yüksek hs-CRP(n:40) (>0.5mg/dl)	Düşük hs-CRP(n:22) (<0.5mg/dl)	P Değeri
hs-CRP 3. ay (Ortanca/IR)	0,39/0,65	0,21/0,24	0,047*
Ferritin Giriş (Ortanca/IR) 3.ay (Ortanca /IR)	103/103 79,5/105	90/95,2 77,5/124	0,596 0,977
FBÖ Giriş (Ortanca /IR) 3.ay (Ortanca/IR)	51,0/85 123/28	93,5/85,5 126/13,7	0,338 0,363
NIHSS Giriş (Ort±SD) 3.ay (Ortanca /IR)	12,5±7,3 1,0/2,0	10,8±7,7 0/2,75	0,400 0,559

\* $p$  değeri <0,05

Giriş ve 3.ay FAS evrelerinin gruplara göre dağılımı Tablo 4.11. ve Tablo 4.12.'de özetlenmiştir. İstatistiksel sonuçlara göre TACI grubundaki hastaların TACI olmayan hastalara göre ambulasyon düzeyleri giriş ve 3.ayda anlamlı kötü saptandı(sırasıyla  $p$  değerleri= 0,000-0,000). LACI grubundaki hastaların LACI olmayan hastalara göre ambulasyon düzeyleri giriş ve 3.ayda anlamlı iyi bulundu (sırasıyla  $p$  değerleri= 0,000-0,006). Fakat yüksek ve düşük hs-CRP grubundaki hastaların ambulasyon düzeyleri arasında giriş ve 3.ayda anlamlı fark görülmedi( $p>0,05$ )

**Tablo 4.11.** Girişteki FAS evrelerinin gruplara göre dağılımı

	<b>TACI (n:13)</b>	<b>TACI olmayan (n:49)</b>	<b>LACI (n:19)</b>	<b>LACI olmayan (n:43)</b>	<b>Düşük hs-CRP (≤0,5mg/dl) (n:22)</b>	<b>Yüksek hs-CRP (&gt;0,5mg/dl) (n:40)</b>
Evre 0	13	14	1	26	9	18
Evre 1	0	9	3	6	3	6
Evre 2	0	10	4	6	4	6
Evre 3	0	5	3	2	3	2
Evre 4	0	7	5	2	2	5
Evre 5	0	4	3	1	1	3

**Tablo 4.12.** 3.ay FAS evrelerinin gruplara göre dağılımı

	<b>TACI (n:9)</b>	<b>TACI olmayan (n:46)</b>	<b>LACI (n:19)</b>	<b>LACI olmayan (n:43)</b>	<b>Düşük hs-CRP (≤0,5mg/dl) (n:20)</b>	<b>Yüksek hs-CRP (&gt;0,5mg/dl) (n:35)</b>
Evre 0	1	1	0	2	0	2
Evre 1	3	2	0	5	2	3
Evre 2	1	1	0	2	2	0
Evre 3	0	1	0	1	0	1
Evre 4	3	4	1	6	1	6
Evre 5	1	37	18	20	15	23

## 5. TARTIŞMA

İskemik inmenin akut fazında inflamasyon, iskemi ile başlayan beyin hasarına olumsuz yönde katkıda bulunur. Bu inflamasyon sürecinde lokal sitokinlerin, adezyon moleküllerinin, akut faz proteinlerinin, makrofajların ve lökositlerin artışı görülür. İskemi sonrası gelişen inflamatuvar yanıtın şiddeti erken ve geç dönem prognozla ilişkilidir(5). Buna karşın bu inflamasyonun derecesini saptamak önceden eşlik eden inflamatuvar ve/veya enfeksiyöz hastalıklar nedeniyle zor olabilir (63). Bu yüzden çalışmamıza inflamasyonu gösteren CRP gibi akut faz reaktanlarının artışına neden olabilecek enfeksiyon, malignensi, immun sistem hastalık v.s gibi durumları olan hastaları dahil etmedik. Akut iskemik inmede saptanan yüksek konsantrasyondaki CRP düzeylerinin serebral hasarın genişliğini ve şiddetini yansıtabileceğine dair hipotez klinik ve deneysel çalışmalarda test edilmiştir. Bununla birlikte, yüksek CRP düzeyleriyle inme şiddeti arasındaki ilişkinin sebebi tam olarak bilinmemektedir (5). CRP serebral doku hasarının derecesine bağlı inflamatuvar yanıt cevabı olarak yükselebileceği gibi şiddetli inmeye neden olabilen altta yatan inflamatuvar süreçlerin bir göstergesi olarak da yükselebilir (64). Klinik gözlemlerde geniş beyin infaktlarıyla yüksek CRP konsantrasyonlarının ilişkili olduğu görülmüştür. Buna ilaveten, CRP değerleriyle inme şiddeti ve nörolojik dizabilite arasında pozitif ilişki olduğu da belirtilmiştir (5). Canova ve ark yaptıkları bir çalışmada bunun aksi olarak, akut serebrovasküler olay geçiren 138 hastada ortalama 3 saat sonra baktıkları serum CRP değerlerinin prognostik değerinin olmadığını belirtmişlerdir, fakat çalışmalarında artan CRP düzeylerini daha hassas gösteren hs-CRP yerine daha kaba bir ölçüm olan CRP düzeyi kullanılmıştır.(8).

Bizim çalışmamızda iskemik inme geçiren hastalarda ilk 48 saatte bakılan serum hs-CRP değerleri ile akut dönemdeki fonksiyonel düzeyi gösteren giriş FBÖ skorları arasında anlamlı negatif ilişki bulundu fakat inmeden 3 ay sonra hastaların fonksiyonel durumları ile ne girişte ne de 3.ayda bakılan serum hs-CRP değerleri arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. Akut dönemde FBÖ ile hs-CRP arasında görülen bu anlamlı ilişki, hastaları merkez laboratuvarımızın referans aralığı baz alınarak yüksek ( $>0,5\text{mg/dl}$ ) ve düşük ( $\leq 0,5\text{mg/dl}$ ) hs-CRP düzeylerine göre ayırdıktan sonra da yüksek hs-CRP olan grupta devam ederken düşük hs-CRP grubunda böyle bir ilişki görülmedi. İlk 48 saatte bakılan hs-CRP değerleriyle 3. ayda bakılan NIHSS, FAS ve FBÖ skorları arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Bizim bulduğumuz bu sonuçlar iki şekilde yorumlanabilir. Birincisi; serebral iskemi sonrası ilk 48 saatte bakılan hs-CRP değerleri uzun dönem prognozu göstermez.

İkincisi de; akut dönemde saptadığımız yüksek hs-CRP değerleri iskemiyin indüklediği ve sonrasında kötü prognoza sebep olabilecek inflamasyondan çok inmenin gelişmesinde predispozan olabilen inme öncesi inflamasyonu göstermektedir. Hastalarımızın akut dönem ile 3.aydaki hs-CRP değerleri karşılaştırıldığında girişteki hs-CRP değerlerinin anlamlı yüksek olduğunun görülmesi ilk yaptığımız yorumu daha geçerli kılmaktadır. Hedley ve ark akut iskemik inmesi olan 36 hastada 12 ay takip süresi sonucunda semptomların başlangıcının ilk 12 saatinde baktıkları serum hs-CRP değerlerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar ve bu yüksekliğin 3 ay boyunca sürdüğünü belirtmişler (63). Bizim çalışmamızda da yüksek hs-CRP düzeylerine sahip grupta düşük hs-CRP değerlerine sahip olan gruba göre 3. ay hs-CRP düzeyleri anlamlı şekilde yüksek kalmaya devam etti. Song ve ark iskemik inmeli hastalarda 12 aylık takip süresi sonunda subakut dönemde bakılan serum hs-CRP değerlerini ilk 24 saatte bakılan hs-CRP değerlerine göre fonksiyonel prognozu göstermede daha anlamlı bulmuşlardır (65). Bizim çalışmamızda hastaların subakut dönemde hs-CRP değerleri bakılmadığı için bu sonuçla karşılaştırma yapılamamıştır. Tamam ve ark akut iskemik inmeli 53 hastada sık aralıklarla serumda hs-CRP değerlerine bakmışlar, kontrol grubuna göre hs-CRP değerlerini anlamlı yüksek bulmuşlar ve hs-CRP'nin 3.günde pik düzeyine ulaştığını bildirmişlerdir (66). Ryu ve ark iskemik inmeli 28 hastada 24 saat sonra bakılan yüksek ( $>0,5\text{mg/dl}$ ) hs-CRP değerlerini fonksiyonel skalalarla belirgin korele bulmuşlardır (67). Prospektif yapılan bir çalışmada (The 'Bergen stroke study') 498 iskemik inmeli hastada ilk 24 saatte bakılan yüksek serum CRP değerleri NIHSS ölçeği ile değerlendirilen şiddetli inme ve uzun dönem mortalite artışı ile ilişkili bulunmuş, fakat bu çalışmada inme şiddeti dışlandığında CRP ve fonksiyonel prognoz arasında ilişki görülmemiştir. Sonuçta CRP'nin tek başına fonksiyonel prognozu tahmin etmede yeterli olmadığı, inme şiddeti ile birlikte değerlendirildiğinde ancak anlam ifade ettiği belirtilmiştir (64).

Mevcut çalışmamızda laküner ve laküner olmayan hasta gruplarında giriş ve 3.ay hs-CRP değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Yüksek ( $>0,5\text{mg/dl}$ ) hs-CRP değerleri olan hastaların TACI, PACI, LACI grupları arasında dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Bu sonuçlarımıza göre hs-CRP değerleri ile iskemik inme alt tipleri arasında bir ilişki bulunamadı. Bu konuda yapılmış çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Montaner ve ark akut iskemik inmeli 707 hastada TOAST ve OCSP sınıflamalarına göre ayrılan inme alt tipleri arasında 12 saat sonra bakılan hs-CRP düzeylerinde belirgin farklılık bulamamışlar fakat NIHSS ölçeği ile değerlendirdikleri inme şiddeti ile korele bulmuşlar (68). Yine bizimle uyumlu olarak Song ve ark yaptıkları

çalışmada akut ve subakut dönemdeki hs-CRP düzeylerinde laküner ve laküner olmayan gruplar arasında anlamlı fark bulamamışlar(65). Van Dijk ve ark 1033 kişilik populasyon bazlı çalışmasında 60-90 yaş arası, MR bulgularında laküner infarkt ve beyaz cevher lezyonları olan kişilerde hs-CRP değerlerine bakmışlar ve yüksek hs-CRP düzeyleri ile serebral küçük damar hastalıkları arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır, bu çalışmanın sonucunda özellikle beyaz cevher lezyonları gibi serebral küçük damar hastalıklarının patogenezinde inflamatuvar süreçlerin rolü olabileceğine dair dikkat çekilmiştir (69). Wada ve ark 689 kişilik Japon popülasyonunda MR bulgularında küçük damar hastalığıyla ilişkili laküner infarkt ve beyaz cevher lezyonları olan yaşlılarda hs-CRP değerlerine bakmışlar ve anlamlı ilişki bulamamışlardır (70). Benzer şekilde Schmidt ve ark 700 kişilik community -based çalışmalarında Avusturalyalı, 50-70 yaş arası kişilerde serebral küçük damar hastalığı ile ilişkili laküner infarkt ve beyaz cevher lezyonları ile serum hs-CRP değerleri arasında ilişki saptamamışlardır (71).

Çalışmamızda hs-CRP düzeyleri ile NIHSS ölçeğine göre değerlendirdiğimiz inme şiddeti arasında korelasyon bulunamadı. Bununla birlikte inme şiddeti ve fonksiyonel durum inme alt tipleri arasında çok belirgin farklılık gösterdi. Kortikal yerleşimli lezyon grubunda (LACI olmayan) LACI grubuna göre FBÖgiriş, FBÖ3.ay, NIHSSgiriş, NIHSS3.ay, FASgiriş skorları belirgin kötü bulundu. Ayrıca inme şiddeti ve fonksiyonel durumun TACI grubunda en kötü, LACI grubunda en iyi olduğu görüldü. NIHSS skorları ile FBÖ ve FAS sonuçları arasında hem girişte hemde 3.ay kontrolde belirgin korelasyon bulundu. Ölüm en fazla TACI grubundaki hastalarda görüldü. LACI grubundaki hastalardan hiçbirinde ölüm görülmedi. Bizim sonuçlarımıza göre kötü fonksiyonel durum inme şiddeti ile belirgin korele bulundu. Sprigg ve ark benzer şekilde fonksiyonel prognozun başlangıçtaki klinik inme subgruplarıyla ilişkili olduğunu, prognozun en kötü TACI grubunda, en iyi LACI grubunda olduğunu söylemişlerdir (72). Yapılan başka bir çalışmada iskemik inme alt tiplerinde nörolojik kötüleşmenin TACI grubunda en yüksek olduğu ve fonksiyonel prognozun bu grupta en kötü olduğunu, başlangıçtaki klinik sınıflandırmanın ve inme şiddetinin prognoz açısından çok önemli olduğunu bildirmişlerdir(73). Degra ve ark klinik iyileşmenin laküner infaktlarda en iyi olduğunu ve NIHSS skorunun 7'nin üzerinde veya altında olması fonksiyonel son durumu tahmin etmede ayırım noktası olabileceğini belirtmişlerdir (74). Winbeck ve ark 127 ilk iskemik inme atağını geçiren hastada ilk 12 saatte, 24.saatte ve 48.saatte hs-CRP düzeylerine bakmışlar, 12 aylık takip sonunda girişteki Barthel indeks skorunu ve 24.saat ve 48.saatteki hs-CRP değerlerini kötü prognostik faktörler olarak saptamışlar (6). Marquardt ve ark 50

iskemik inmeli hastada hs-CRP düzeylerine 3 aylık takip süresinde 10 farklı zamanda baktıkları çalışmada hs-CRP düzeylerinde belirgin değişiklik görememişler ama kontrol grubuna göre yüksek seyrettiğini bulmuşlardır (75). Yine aynı çalışmada hs-CRP düzeyleri ile NIHSS ölçeğine göre değerlendirilen inme şiddeti ve geniş infaktlar arasında korelasyon bulunmuş fakat laküner infaktlarla hs-CRP arasında ilişki gösterilememiştir.

Çalışmamızda laküner ve laküner olmayan gruplar arasında serebrovasküler risk faktörleri olan; alkol kullanımı, DM, HL, MI, KKY, ekokardiografik patoloji varlığı, inme hikayesi ve cinsiyet, yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Fakat bu iki grup arasında laküner infarkt olmayan grupta hipertansiyon ve sigara hikayesi belirgin fazla saptanırken AF laküner infarkt grubundaki hiçbir hastamızda görülmedi. AF'si olan hastalarda kardioembolik inme en sık görülen iskemik inme alt tipidir. Laküner infaktlar genellikle uzun süreli arteriyel HT, DM ve sigara içme öyküsü bulunan hastalarda meydana gelen küçük iskemik lezyonlardır (76).

Yüksek hs-CRP değeri olan grupta olmayanlar arasında yaş, cinsiyet, pozitif EKO bulguları, ağır karotis stenozu, AF, HT, HL, MI, alkol ve sigara hikayesi açısından belirgin farklılık saptanmadı. Fakat yüksek hs-CRP değerine sahip olanlarda diyabet hikayesi daha fazla saptandı. Benzer bir çalışmada inme için vasküler risk faktörlerinden sadece diabet hastalarında yüksek CRP düzeyleri saptanmıştır (64). Christensen ve ark yaptıkları çalışmada akut dönemde nörolojik kötüleşmesi olan iskemik inme hastalarında diabet ve AF sıklığını daha fazla saptamışlar (13). Mahajan ve ark 2520 kişilik populasyon bazlı çalışmalarında tip 2 diabet hastalarında olmayanlara göre yüksek hs-CRP değerleri ve artmış kardiovasküler risk saptanmış (77).

Mevcut çalışmamızda akut dönemde bakılan hs-CRP ve ferritin düzeyleri ölen ve ölmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Manhattan topluma dayalı çalışmasında 2240 40 yaş ve üstü hiç inme geçirmemiş kişilerde serum hs-CRP değerlerinin inme için risk faktörü olmadığı fakat mortalite ve miyokard enfaktüsü riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (78). Rallidis ve ark 66 yaş altında 203 akut iskemik inmeli hastada hastanede yattıkları süre içinde %6,9 oranında mortalite bulmuşlar ve bunlarda hs-CRP değerleri sağ kalan hastalara göre anlamlı yüksek olduğunu saptamışlardır (79). Bizim çalışmamızda mortalite % 11,3 oranındaydı ve CRP ile ilişkisi saptanamadı. Montaner ve ark orta serebral arter tıkanıklığı olan ve intravenöz doku plazminojen aktivatörü alan 139 hastada tedavi öncesi baktıkları hs-CRP değerlerini mortaliteyi tahmin etmede önemli bulmuşlar, ayrıca hs-CRP değerlerini 3 ay sonra baktıkları modifiye Rankin

skalasıyla korele bulmuşlardır (80), diğer yandan bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde hs-CRP düzeyleri ile NIHSS skorları arasında korelasyon bulunmamıştır.

Serebral iskemi sonrası beyin hasarında, özellikle reperfüzyon sırasında ferritin gibi hücreiçi demir depolarından serbest demir salınımı sonucu nöronlar için oldukça toksik serbest hidroksil radikalleri oluşur. Deneysel çalışmalarda serebral iskemi ve reperfüzyon sırasında beyin ve endotelial hasarın oluşmasında demirin anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. İskemi sonrasında bir yandan hücreiçi demir depolarından demir salınımı olurken diğer yandan da hücre dışı demir artışı sonucu demirin hücre içine alınımı tekrar artar, bu da ferritin artışı ile sonuçlanır (12). Ferritin santral sinir sisteminde serbest demir miktarının artışına cevap olarak mikroglialar tarafından üretilir (81). Klinik ve prelinik çalışmalarda serebral iskemi sonrası demir bağımlı nörotoksitenin beyindeki demir yüklenme miktarı ile orantılı olabileceği ifade edilmiştir. Bununla birlikte ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanı da olduğundan iskemideki artışı inmede diğer risk faktörlerinin nedensel olmayan bir göstergesi olabilir (12). Beyin dokusunda ferritin artışı muhtemelen hipoksik-iskemik nöronların kendilerini serbest demirin zararından korumaya yöneliktir (12). Deneysel çalışmalarda serebral iskemide beyinde artmış demir depolanmasının, lipid peroksidasyonun ve nöron ölümünün 24 saat içinde görüldüğü ve bu durumun 3-6 hafta sürebildiği belirtilmiştir (12). Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda iskemik inmede serumda yüksek ferritin düzeyleriyle kötü prognoz arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir (9). Bazı hayvan deneylerinde fokal ve global serebral iskemide demir-bağımlı lipid peroksidasyonun potent inhibitörlerinin kullanımı sonucu hücre nekrozunun azaldığı ve nörolojik durumun iyileştiği gösterilmiştir (82,83). Buna karşın Milman ve ark serebrovasküler olay geçiren ve meningeal irritasyonu olan hastalarda serebrospinal sıvıdaki ferritin düzeyleriyle prognoz arasında ilişki bulmamıştır (84). Hayvan modellerinde iskemi oluşturulduktan sonra deferroksamin, bipiridil gibi demir bağlayıcı ajanlarla tedavi sonucu nörolojik hasarın ve mortalitenin kontrol grubuna göre azaldığı gösterilmiştir (12). Bu alandaki çalışmalarda daha çok mortalite, nörolojik kötüleşme, lezyon genişliği ve inme şiddeti ile ferritin arasındaki ilişki çalışılmıştır. Literatürde iskemik inmeli hastalarda serum ferritin düzeyleriyle fonksiyonel prognoz ve ambulasyon arasındaki ilişkiyle ilgili çalışma sayısı çok azdır. Erdemoğlu ve ark 51 akut iskemik ve hemorajik inmeli hastada semptomların başlangıcının ilk 24 saati içinde bakılan serum ferritin düzeylerini şiddetli inmede, geniş lezyonlarda ve ölen hastalarda daha yüksek saptamışlardır (9). İnme öncesi hastaların ferritin düzeyleri bilinmediği için serum ferritin düzeylerindeki yüksekliğin inmeye sekonder gelişen stres reaksiyonu nedeniyle mi yoksa

sadece vücut depo demirini mi gösterdiği bilinmemektedir (9). Davalos ve ark 67 akut iskemik inmeli hastada semptomların başlangıcının ilk 24 saatinde baktıkları serum ferritin düzeylerini stres cevabından bağımsız olarak 30 gün sonunda ölenlerde ve Kanada strok skalasında >7 puan olan hastalarda belirgin yüksek bulmuşlardır (85). Davalos ve ark yaptıkları bir çalışmada 100 akut iskemik inmeli hastanın 48 saat sonunda nörolojik kötüleşme görülenlerde (n:45) nörolojik kötüleşme görülmeyenlere (n:55) göre serum ve serebrospinal sıvıda ilk 24 saat içinde bakılan ferritin düzeylerini anlamlı yüksek, serum ferritin düzeylerini de 7 gün sonundaki lezyon genişliği ile korele bulmuşlardır (12). Yazarlar inmenin ilk 24 saatinde plazma ferritin düzeyinin >275 ng/ml olması nörolojik kötüleşmede bağımsız risk faktörü olarak belirtmişler. Elin ve ark serum ferritin düzeylerinin farmakolojik olarak indüklenen stresin ilk 24 saati içinde arttığını göstermişlerdir (86). Diğer bazı çalışmalar ise inmenin ilk haftasında artan serum ferritin düzeylerinin stresten bağımsız olduğunu bildirmişlerdir (9). Christensen ve ark akut iskemik inmeli hastalarda erken nörolojik kötüleşmeyle serum ferritin değerleri arasında anlamlı ilişki bulamamışlar, nörolojik kötüleşmeyi tahminde inme şiddetinin prediktör olabileceğini bildirmişlerdir (13). Millan ve ark Tpa alan 134 inmeli hastada bazal ferritin düzeylerini 3 aylık takip sonunda kötü prognozla, geniş serebral lezyonlarla ve inme şiddeti ile ilişkili bulmuşlardır (87). Biz bazalde ve 3. ayda baktığımız ferritin düzeylerini laküner ve laküner olmayan kortikal yerleşimli gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulamadık. Ayrıca çalışmamız sonucunda ölen ve ölmeyen hastaların ferritin düzeyleri arasında da belirgin farklılık saptanamadı. Bazal ve 3. ayda baktığımız ferritin düzeyleriyle ne akut dönemde ne de 3.aydaki NIHSS, FBÖ ve FAS skorları arasında da korelasyon saptanamadı. Ferritin düzeylerinde lezyon genişliğiyle ilişkili olarak TACI, PACI ve LACI grupları arasında belirgin farklılık saptanamadı. Petzold ve ark 33 iskemik inmeli hastada bizimle uyumlu olarak serum ve serebrospinal sıvıdaki ferritin düzeyleriyle inme şiddeti, prognozu, vasküler lezyon yeri ve genişliği arasında ilişki bulamamışlar (81). Millerot ve ark farelerde yaptıkları çalışmada iskemi öncesi yüksek ferritin düzeylerinin lezyon genişliği ile ilişkili olmadığını, ayrıca iskemi sonrası ilk 24 saatteki ferritin düzeylerinde yükselmenin sadece çok şiddetli lezyonlardan sonra saptandığını göstermişlerdir fakat aynı zamanda bu çalışmada serum ferritin düzeyinin akut faz cevabını göstermede sentivitesinin düşük olduğu belirtilmiştir (88). İnmenin şiddeti ile sistemik inflamasyon cevabı arasında pozitif bir ilişki olduğu varsayılırsa akut faz reaktanları olan ferritin ve hs-CRP arasında korelasyon olması beklenebilir. Bizim çalışmamızda böyle bir pozitif korelasyon bulunamadı, bunun nedeni Millerot ve ark

belirttiği gibi ferritinin akut faz cevabını göstermede sensitivitesinin düşük olması ile ilgili olabilir (88). Ayrıca hastaların inme öncesi ferritin düzeylerini bilmediğimiz için böyle bir ilişkiyi inme sonrası ferritin artışını ölçerek değerlendirmek daha doğru olacaktır.

Sonuç olarak bu çalışmada iskemik inmede akut dönemde bakılan yüksek hs-CRP düzeyleriyle FBÖ ile ölçülen eş zamanlı fonksiyonel bağımsızlık arasında negatif ilişki saptanmıştır fakat uzun dönem fonksiyonel prognozu tahmin etmede yararı gösterilememiştir. Yükselmiş hs-CRP düzeylerinin 3 ay sürdüğü de saptanmıştır. Serum ferritin düzeylerinin akut ve uzun dönem fonksiyonel durumla ilişkisi bulunamamıştır. İnme şiddeti ile fonksiyonel bağımsızlık arasında belirgin negatif ilişki görülmesine karşın hs-CRP ve ferritin düzeyleri ile inme şiddeti ve 3.ayda bakılan fonksiyonel durum arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Çalışmamız, inmede prognoz indikatörü olarak; hastaların akut dönemdeki mevcut inme şiddeti, fonksiyonel düzeyi, iskemik lezyonun yerleşim yeri ve genişliğinin hs-CRP veya ferritin gibi laboratuvar yöntemlerden daha değerli olduğunu ortaya koymuştur. Akut dönemde hs-CRP ile ortaya konan tek korelasyon FBÖ puanı ile elde edilmiştir. Ayrıca FBÖ NIHSS ile de ileri korelasyon göstermektedir. Bu sonuçlar FBÖ'nin iskemik inmeli hastalarda akut dönemde prognostik değerlendirme amacıyla kullanılabileceği şeklinde yorumlanabilir. Bununla birlikte, iskemik inmeli hastalarda uzun ve kısa dönem fonksiyonel prognozu göstermede yeni biyokimyasal ajanların tanımlanması uygun tedavi programının planlanması açısından son derece yararlı olacaktır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda akut iskemik inme tanısı alan 24 kadın (%38,7), 38 erkek (%61,3) toplam 62 hasta 3 ay boyunca takip edildi. Hastaların yaşları 21 ile 89 arasında değişmekte olup ortalama yaş 61,41±15,03 yıldı.
2. Hastalar OCSF sınıflamasındaki klinik alt gruplara göre; TACI'de 13 (%21), PACI'de 25 (%40.3), LACI'de 19 (%30.6), POCI'de 5 (%8.1) hasta şeklinde dağıldı.
3. Hastaların akut dönemde ölçülen hs-CRP düzeylerinin 3.aydaki hs-CRP değerlerine göre daha yüksek olduğu görüldü. Akut dönemde ölçülen ferritin düzeyleri ile 3.aydaki ferritin değerleri arasında belirgin fark görülmedi.
4. Hastaların serum hs-CRP ve ferritin ölçümleri ile fonksiyonel düzey ölçütleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; sadece akut dönem hs-CRP değerleri ile girişte bakılan FBÖ arasında anlamlı negatif ilişki saptandı. Ferritinin akut ve uzun dönem fonksiyonel prognozla ilişkisi saptanamadı.
5. Hastaların takibi sırasında toplam 7 (%11,3) hasta ortalama 12,8 gün sonra öldü. 6 hasta taburculuk öncesinde 1 hasta taburculuk sonrası kaybedildi. Bunlardan 1 hasta ürosepsis sonucu, diğer 6 hasta kardiyak ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Ölen ve ölmeyen hastalar arasında hs-CRP ve ferritin değerleri açısından anlamlı fark görülmedi. Ölen hastalarda ölmeyenlere göre NIHSS ile değerlendirilen inme şiddeti daha fazlaydı. Ölenlerde ayrıca fonksiyonel bağımsızlık ve ambulasyon düzeyi daha kötüydü. Ölen hastalardan; 4 hasta (%57,1) TACI grubunda, 2 hasta (%28,7) PACI grubunda, 1 hasta (%14,2) POCI grubunda idi. Buna göre mortalite oranı en fazla TACI grubunda görülmekle birlikte kortikal tutulumun olmadığı LACI grubunda ölen hasta olmadı.
6. Hastalar TACI ve TACI olmayan şeklinde iki gruba ayrıldığında; TACI grubunda 13 (%21) hasta, TACI olmayan grupta 49 (%79) hasta görüldü. TACI ve TACI olmayan gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımları açısından anlamlı fark görülmedi. Kortikal tutulumu var olan TACI grubundaki hastalarla TACI grubunda olmayan hastalar arasında vasküler risk faktörleri (DM, HT, AF, KKY, HL, ağır karotis darlığı ( $\geq$ %70), inme hikayesi, MI, anormal EKO bulguları, sigara, alkol) yönünden karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca bu iki grup arasında girişte ve 3. ayda bakılan serum hs-CRP ve ferritin değerleri arasında belirgin fark saptanmadı. Buna karşılık TACI grubunda

olan hastalarda inme şiddeti buna bağlı fonksiyonel ve ambulasyon düzey belirgin daha kötü bulundu.

7. Hastalar LACI ve LACI olmayan şeklinde iki gruba ayrıldığında; LACI grubunda 19(%30,6) hasta, LACI olmayan grupta 43(%69,4) hasta görüldü. LACI ve LACI olmayan gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımları açısından anlamlı fark görülmedi. Kortikal tutulumun olmadığı LACI grubundaki hastalarla LACI grubunda olmayan hastalar arasında vasküler risk faktörleri (DM, HT, AF, KKY, HL, ağır karotis darlığı ( $\geq$ %70), inme hikayesi, MI, anormal EKO bulguları, sigara, alkol) yönünden karşılaştırma yapıldığında LACI grubundaki hastalarda sigara kullanımı, HT, ağır karotis darlığı ( $\geq$ %70) anlamlı derecede az saptandı. AF LACI grubundaki hiçbir hastada görülmedi. LACI grubundaki hastalarda girişteki hs-CRP ve ferritin düzeyleri belirgin düşüktü fakat iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. LACI grubunda olan hastalarda inme şiddeti buna bağlı fonksiyonel ve ambulasyon düzey belirgin daha iyi bulundu.

8. İnme şiddeti ve buna bağlı olarak da fonksiyonel düzey en kötü TACI grubundaki hastalarda, en iyi de LACI grubundaki hastalarda görüldü. Ayrıca PACI subgrubunda da inme şiddeti ve fonksiyonel düzey LACI grubuna göre daha kötü olduğu görüldü.

9. Çalışmamızda FBÖ, FAS ve NIHSS ölçütleri arasında belirgin şekilde ilişki görüldü. Bu ölçütlerin sonuçlarının kortikal tutulumu olan TACI grubunda en kötü, kortikal tutulumun olmadığı LACI grubunda en iyi olması fonksiyonel prognozu göstermede lezyon tutulum yeri ve genişliğinin çok önemli bir gösterge olduğu şeklinde yorumlandı.

10. Hastalar hs-CRP değerlerine göre düşük ve yüksek olarak 2 gruba ayrıldığında; yüksek hs-CRP ( $>0,5$  mg/dl) grubunda 40 hasta, düşük hs-CRP ( $\leq 0,5$  mg/dl) grubunda 22 hasta saptandı. Yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımında gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). İki grup vasküler risk faktörleri (DM, HT, AF, KKY, HL, ağır karotis darlığı ( $\geq$ %70), inme hikayesi, MI, anormal EKO bulguları, sigara, alkol) açısından karşılaştırıldığında DM yüksek hs-CRP ( $>0,5$  mg/dl) grubundaki hastalarda daha fazla görüldü. Bu İki gruptaki hastalar arasında TACI, PACI, LACI ve POCI dağılımında anlamlı fark saptanmadı. Yüksek hs-CRP grubundaki hastalarda hs-CRP yüksekliği 3.ayda da düşük gruba göre yüksek görüldü. Fakat iki grup arasında fonksiyonel düzey ve inme şiddeti açısından belirgin fark görülmedi. Ayrıca yüksek ve düşük hs-CRP grubundaki hastaların giriş ve 3.ay ferritin ölçümleri arasında da anlamlı fark bulunmadı.

11. İskemik inmeli hastalarda uzun ve kısa dönem fonksiyonel prognozu göstermede yeni biyokimyasal ajanların tanımlanması uygun tedavi programının planlanması açısından son derece yararlı olacaktır. Çalışmamız, inmede prognoz indikatörü olarak; hastanın akut dönemdeki inme şiddeti, fonksiyonel düzeyi ile iskemik lezyonun yerleşim yeri ve genişliğinin hs-CRP veya ferritin gibi laboratuvar yöntemlerden daha değerli olduğunu ortaya koymuştur. Akut dönemde hs-CRP ile ortaya konan tek korelasyon FBÖ puanı ile elde edilmiştir. Ayrıca FBÖ NIHSS ile de ileri korelasyon göstermektedir. Bu sonuçlar FBÖ'nin iskemik inmeli hastalarda akut dönemde prognostik değerlendirme amacıyla kullanılabileceği şeklinde yorumlanabilir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Kutluk K. İskemik inme, 1. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 1-4, 2004.
2. Rundek T, Sacco RL. Outcome following stroke. In: Mohr JP, Choi DW, Grotta Jc, Weir B, Wolf PA, editors. Stroke pathophysiology, diagnosis and management. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2004. p. 35-57.
3. Bonita R. Epidemiology of stroke, Lancet, 339: 342-344, 1992.
4. Kazak S, Yılmaz N, Yılmaz C, Öztürk Ş, Özbakır Ş. Serebral iskemik strokta akut faz reaktanlarının klinik önemi. Tıp Araştırmaları Dergisi 2004; 2 (2): 7-12.
5. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, Ceccarelli E, Di Gianfilippo G, Donati C, Roncacci S, Sander D, Sander K, Smith CJ, Stefanini A, Weber D. Evaluation of C-Reactive Protein Measurement for Assessing the Risk and Prognosis in Ischemic Stroke: A Statement for Health Care Professionals From the CRP Pooling Project Members. Stroke 2005, 36: 1316-29.
6. Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B, Sander D. Prognostic Relevance of Early Serial C-Reactive Protein Measurements After First Ischemic Stroke. Stroke 2002;33:2459-2464.
7. Smith CJ, Emsley HC, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, del Zoppo GJ, Hallenbeck JM, Rothwell NJ, Hopkins SJ, Tyrrell PJ. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. BMC Neurol. 2004;4:2. mellitus. Atherosclerosis. 2003;169:317-321.
8. Canova CR, Courtin C, Reinhart WH. C-reactive protein in cerebro-vascular events. Atherosclerosis 1999; 147: 49-53.
9. Erdemoğlu A.K, Özbakır S. Serum ferritin levels and early prognosis of stroke. European Journal of Neurology 2002, 9:633-637.
10. Kayaalp S.O. Tıbbi farmakoloji. 2005, 93:1342.
11. Davis S, Helfaer MA, Traystman RJ, Hurn PD (1997). Parallel antioxidant and antiexcitotoxic therapy improves outcome after incomplete global cerebral ischemia in dogs. Stroke 28:198-205.
12. Davalos A, Castillo J, Murrugat J, Fernandez-Real JM, Armengou A, Cacabelos P, et al. Body iron stores and early neurologic deterioration in acute cerebral infarction. Neurology 2000;54:1568-74.
13. Christensen H, Boysen G, Johannesen H, Christensen E, Bendtzen K. Deteriorating ischaemic stroke: cytokines, soluble cytokine receptors, ferritin, systemic blood pressure, body temperature, blood glucose, diabetes, stroke severity, and CT infarction volume as predictors of deteriorating ischaemic stroke. Journal of the Neurological Sciences 201 (2002) 1-7.
14. Çoban O. Beyin damar hastalıklarında tanımlar, sınıflama, epidemiyoloji ve risk faktörleri, Nöroloji İ.Ü. İstanbul tıp fakültesi temel ve klinik bilimler ders kitapları (Öge E A ed), 1. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 193-197, 2004.
15. Netter F H. Serebrovasküler hastalıklar, The Netter collection of illustrations (Emre M çeviri ed),1. baskı, Cilt 1, Kısım 2, Güneş Tıp Kitabevleri, 49-87, 2007.
16. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, Ford E, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott M, Meigs J, Mozaffarian D, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong N, Wylie-Rosett J, Hong Y. Heart disease and stroke statistics 2009 update: a report from the American Heart

- Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, *Circulation*, 119(3):e21-181, 2009.
17. Ropper AH, Brown RH. Serebrovasküler hastalıklar, Adams and Victor's principles of neurology (Emre M çeviri ed), 8. baskı, Güneş Kitabevi, 660-746, 2006.
  18. Biller J, Love BB, Schneck MJ. Ischemic cerebrovascular disease, *Neurology in clinical practice* (Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J ed), Fifth edition, Volume 2, Butterworth-Heinemann Elsevier, 1165-1223, 2008.
  19. Wang Q, Tang X.N, Yenari M.A. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol.* 2007 March ; 184(1-2): 53-68.
  20. Report of the WHO task force on stroke and other cerebrovascular disorders, Recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy, *Stroke* 20: 1407-1431, 1989.
  21. Wild S, McKeigue P. Cross sectional analysis of mortality by country of birth in England and Wales, 1970-92, *BMJ*, 314(7082): 705-710, 1997.
  22. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study, *Stroke* 22: 983-988, 1991.
  23. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston CS, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline, *Stroke* 37(2):577-617, 2006.
  24. Aminoff MJ. Neurological complications of sistemic disease in adults, *Neurology in clinical practice* (Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J ed), Fifth edition, Volume 2, Butterworth-Heinemann Elsevier, 1041-1066, 2008.
  25. Haft JJ, Teichholz LE. Echocardiographic and clinical risk factors for atrial fibrillation in hypertensive patients with ischemic stroke, *Am J Cardiol*, 102(10):1348-1351, 2008.
  26. Sacco RL. Pathogenesis, classification and epidemiology of cerebrovascular disease, *Merritt's neurology* (Rowland R P ed), Eleventh edition, Lippincott Williams and Wilkins, 275-290, 2005.
  27. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGcoA reductase inhibitors on stroke: a meta-analysis of randomized, controlled trials, *Ann Intern Med*, 128(2):89-95, 1998.
  28. Endres M, Statins and stroke, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 25, 1093-1110, 2005.
  29. Curb DJ, Abbott RD, Rodriguez BL, Masaki KH, Chen R, Popper JS, Petrovitch H, Ross WG, Schatz IJ, Belleau GC, Yano K. High density lipoprotein cholesterol and the risk of stroke in elderly men: The Honolulu Heart Program, *American Journal of Epidemiology*, 160(2):150-7, 2004.
  30. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: A systematic review, *Atherosclerosis*, 196: 489-496, 2008.
  31. Johnsen SH, Mathiesen EB, Fosse E, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Njolstad I, Arnesen E. Elevated high-density lipoprotein cholesterol levels are protective against plaque progression: A follow-up study of 1952 persons with carotid atherosclerosis The Tromso Study, *Circulation* 112;498-504, 2005.
  32. Utku U, Çelik Y. İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri, Serebrovasküler hastalıklar (Balkan S ed), 3. baskı, Güneş Tıp Kkıtabevleri, 51-59, 2009.

33. Warlow C, van Gijn J, Dennis M, Wardlaw J, Bamford J, Hankey G, Sandercock P, Rinkel G, Langhorne P, Sudlow C, Rothwell P. Unusual causes of ischaemic stroke and transient ischaemic attack, *Stroke: practical management*, Third edition, Blackwell Publishing, 353-409, 2008.
34. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, Paik MC. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study, *Stroke*, 34(7):1586-92, 2003.
35. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Apel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, *Circulation*, 113: e873-923, 2006.
36. Sacco RL. Newer risk factors for stroke, *Neurology*, 57(5 Suppl 2):S31-4, 2001.
37. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston CS. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A Meta-analysis, *JAMA*, 284(1):72-78, 2000.
38. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard JC, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis, *Stroke*, 40(4):1059-62, 2009.
39. Kutluk K. Risk faktörleri ve primer korunma, *İskemik inme*, 1. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 37-48, 2004.
40. LaBiche R, Koziol D, Quinn TC, Gaydos C, Azhar S, Ketron G, Sood S, DeGraba TJ, Presence of *Chlamydia pneumoniae* in human symptomatic and asymptomatic carotid atherosclerotic plaque, *Stroke*, 32(4):855-60, 2001
41. Katsarava Z, Rabe K, Diener HC. From migraine to stroke, *Intern Emerg Med*, Suppl 1:S9-16, 2008.
42. Allen CL, Bayraktutan U. Risk factors for ischaemic stroke, *International Journal of Stroke*, Vol 3, 105–116, 2008.
43. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-6.
44. Mead G.E, Lewis S.C, Wardlaw J.M, Dennis M.S, Warlow C.P. How well does the Oxfordshire Community Stroke Project classification predict the site and size of the infarct on brain imaging?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:558-562.
45. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, *Stroke*, 24(1):35-41, 1993.
46. Brandstater ME. Stroke Rehabilitation. In De Lisa JA, Gans BM, editors. *Rehabilitation Medicine Principles and Practise*. New York: Lippincott Raven. 1165-1189. 1998.
47. Oğuz Y. Serebrovasküler Hastalıklar. *Nöroloji* .Yalıtıkaya K, Balkan S, Oğuz Y(ed) Palme Yayıncılık 183-218. 1996.
48. Gündüz B. İnme ve Prognozu Etkileyen Faktörler. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2006;52(Özel Ek B):B30-B33.
49. Elkind M.S.V. Inflammation, Atherosclerosis, and Stroke. *The Neurologist* 2006;12 140-148.
50. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure and function. *MolImmunol* 2001; 38:189-197.

51. Pasceri V, Willerson JT, Yeh EHT. Direct pro-inflammatory effects of C-Reactive Protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000 ; 102:2165-2168.
52. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-214.
53. Verma S, Wong C-H, Li S-H, et al. A self-fulfilling prophecy : C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-919.
54. Kılıçturgay K: Enflamasyonun akut faz cevabıyla izlenmesi. *İmmunoloji, Nobel Kitabevi Yayınları* 2003; 226-227.
55. Selim M.H, Ratan R.R. The role of iron neurotoxicity in ischemic stroke. *Ageing Research Reviews* 3 (2004) 345-353.
56. Midi İ, Afşar N. İnme Risk Faktörleri. *Klinik Gelişim*; Cilt: 23/ NO:1 2010 NÖROLOJİ S1-14.
57. Ertan S.N, Karşıdağ S, Duran C, Özer F, Arpacı B. Karotis Aterosklerozu Gelişmesinde Etkili Risk Faktörleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 29 (1):19-24,2003.
58. Egemen N, Atar A, Temiz C, Tun K. Ekstrakraniyal Karotid Arter Arteriosklerotik Hastalığında Mikroendarterektomi Operasyonu. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 10: 1-5, 2000.
59. Aksakallı E, Turan Y, Şendur Ö.F. İnme rehabilitasyonunda son durum skalaları. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2009;55:168-72.
60. Collen FM, Wade DT, Bradshaw CM. Mobility after Stroke: reliability of measures of impairment and disability. *Int Disabil Stud.* 12(1):6-9.1990.
61. Roth EJ, Merbitz CT, Grip JC, Bogolub M, Mroczek K, Dugen S, Donadio K. The timer-logger-communicator gait monitor: recording temporal gait parameters using a portable computerized device. *Int Disabil Stud:* 12: 10-16.1990.
62. Brott T, Adams HP, Olinger CP and et al. Measurements of acute cerebral infarction; a clinical examination scale. *Stroke* 20 ; 864-870, 1989.
63. Emsley C.A.H, Smith J.C, Gavin M.C, Georgiou F.R, Vait A and et al. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 139 (2003) 93-101.
64. Idicula T.T, Brogger J, Naess H, Wage-Andreassen U, Thomassen L. Admission C-reactive protein after acute ischemic stroke is associated with stroke severity and mortality: The 'Bergen stroke study'. *BMC Neurology* 2009, 9:18.
65. Song I.U, Kim J.S, Kim Y.I, Lee K.S, Jeong D.S, Chung S.W. Relationship between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Clinical Functional Outcome after Acute Ischemic Stroke in a Korean Population. *Cerebrovasc Dis* 2009;545-550.
66. Tamam Y, İltumur K, Apak İ. Assessment of Acute Phase Proteins in Acute Ischemic Stroke. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2005, 206, 91-98.
67. Ryu S.R, Choi I.S, Bian R.X, Kim J.H, Han J.Y, Lee S.G. The Effect of C-Reactive Protein on Functional Outcome in Ischemic Stroke Patients. *International Journal of Neuroscience*, Volume 119, Issue 3, March 2009, 336-344.
68. Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, Ribó M, Chacón, Rosell A, Quintana M and et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke*, 2008;39:2280-2287.
69. Van Dijk E.J, Prins N.D, Vermeer S.E, Vrooman H.A, Hofman A, Koudstaal P.J, Breteler M.M.B. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease : The Rotterdam Scan Study. *Circulation.* 2005;112:900-905.

70. Sakinken P, Abbott R.D, Curb J.D, Rodriguez B.L, Yano K, Tracy R.P. Cerebral small vessel disease and C-reactive protein: Results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 264, Issues 1-2, 15 January 2008, 43-49.
71. Schmidt R, Schmidt H, Pichler M, Enzinger C, Petrovic K, Niederkorn K, Horner S and et al. C-reactive protein, carotid atherosclerosis, and cerebral small-vessel disease: results of the Austrian stroke prevention study. *Stroke*, 2006;37: 000-000.
72. Tei H, Uchiyoma S, Ohara K, Kobayashi M, Uchiyama Y, Fukuzawa M. Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories classified by the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 2000;31: 2049.
73. Lindley I.R, Warlow P.C, Wardlaw M.J, Dennis M.S, Slattery J, Sandercock P.A.G. Interobserver reliability of a clinical classification of acute cerebral infarction. *Stroke* 1993;24;1801-1804.
74. Degrabala J.T, Hallenbeck J.M, Pettigrew D.K, Dutka A.J, Kelly B.J. Progression in acute stroke: value of the initial NIH stroke scale score on patient stratification in future trials. *Stroke* 1999;30;1208-1212.
75. Marquardt L, Ruf A, Mansmann U, Winter R, Buggle F, Kallenberg K, Grau J.A. Inflammatory response after acute ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 236, Issues 1-2, 15 September 2005, Pages 65-71.
76. Şengün İ.Ş, Kutluk K, Ergör G. Atrial fibrilasyonlu iskemik inme hastalarında inme alt tipleri ve diğer risk faktörleri. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi Cilt 18, Sayı 2, (Ağustos) 2004: S 133-139.*
77. Mahajan A, Tabassum R, Chavali S, Dwivedi O.P, Bharadwaj M, Tandon N, Bharadwaj D. High-sensitivity C-reactive protein levels and type 2 diabetes in Urban North Indians. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2123-2127, 2009.
78. Elkind M.S.V, Luna J.M and et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts mortality but not stroke: The Northern Manhattan Study. *Neurology* 2009;73: 1300-1307.
79. Rallidis L.S, Vikelis M, Panagiotakos D.B, Rizos I, Zolindaki M.G, Kaliva K, Kremastinos D.T. Inflammatory markers and in-hospital mortality in acute ischaemic stroke. *Atherosclerosis* 189 (2006) 193-197.
80. Montaner J, Fernandez-Cadenas I, and et al. Poststroke C-reactive protein is a powerful prognostic tool among candidates for thrombolysis. *Stroke* 2006;37;1205-1210.
81. Petzold A, Michel P, Stock M, Schlupe M. Glial and axonal body fluid biomarkers are related to infarct volume, severity, and outcome. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 17, No. 4 (July-August), 2008: pp 196-203.
82. Hall ED. Novel inhibitors of iron-dependent lipid peroxidation for neurodegenerative disorders. *Ann Neurol*. 1992;32 Suppl:S137-42.
83. Feng Y, LeBlanc M, LeBlanc E, Qian X, Patel D, Huang M, Smith E, Parminder S. Desmethyl tirilized improves neurologic function after hypoxic –ischemic brain injury in piglets. *Crit. Care Med*. 2000;28, 1431-1438.
84. Milman N, Grandal NA, Olsen TS, Wandall JH, Pedersen NS. Cerebrospinal fluid in patients with meningitis and cerebral infarction or bleeding. *Dan Med Bull* 1993;40: 490-492.
85. Davalos A, Fernandez-Real M, Ricart W, Soler S, Molins A, Planas E, Genis D. Iron-related damage in acute stroke. *Stroke* (1994);25: 1543-1546.
86. Elin RS, Wolf SM, Finch CA. Effect of induced fever on serum iron ferritin concentrations in man. *Blood* 1987; 49:147-153.

87. Millán M, Sobrino T, and et al. Biological signatures of brain damage associated with high serum ferritin levels in patients with acute ischemic stroke and thrombolytic treatment. *Disease Markers* 25 (2008) 181-188.
88. Millerot E, Prigent-Tessier A.S. Serum ferritin in stroke: a marker of increased body iron stores or stroke severity? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2005) 25, 1386-1393.



## 8. EKLER

### EK 1. FONKSİYONEL BAĞIMSIZLIK ÖLÇEĞİ (FBÖ)

KENDİNE BAKIM	GİRİŞ	ÇIKIŞ
A. Beslenme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Kendine bakım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Banyo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Vücudun üstünü giyme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E. Vücudun altını giyme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F. Tuvalet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SFİNKTER KONTROLÜ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G. Mesane bakımı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H. Barsak bakımı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TRANSFER	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I. Yataktan tekerlekli sandalyeye	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J. Tuvalete	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
K. Banyoya ve/ veya duşa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HAREKET	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L. Yürüme/ Tekerlekli iskemle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Merdiven inip çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İLETİŞİM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
N. Anlama(işitsel)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anlama(görsel)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
O. İfade etme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SOSYAL DURUM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P. Sosyal katılım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q. Problem çözme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
R. Bellek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TOPLAM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Değerlendirme: Maksimum puan 126' dır.

A) Bağımsız: Yardımcıya ihtiyacı yok.

7- Tam bağımsızlık: Aktiviteyi, bağımsız, güvenle, yardımcı cihazsız ve normal sürede tamalyor.

6- Modifiye bağımsızlık: Aktiviteyi yardımcı cihaz ile ve/ veya normalden uzun ve/ veya güvensiz yapıyor.

B) Bağımlı: Bir başkasının denetimi ya da fiziksel yardımına ihtiyaç duyuyor.

5- Fiziksel yardıma ihtiyacı yok, denetime veya yol gösterilmesine ihtiyacı var.

4- Çok az fiziksel yardıma ihtiyacı var, gerekli eforun %75' ini kendi yapıyor.

3- Gerekli eforun %50-75' ini kendi yapıyor.

2- Gerekli eforun %25-50'sini kendi yapıyor.

1- Gerekli eforun %0-25' ini kendi yapıyor.

## EK. 2. FONKSİYONEL AMBULASYON SINIFLANDIRMASI (FAS)

Evre 0	Nonfonksiyonel ambulasyon: Hasta yürümez, sadece paralel barda yürüeyebilir. Ya da paralel bar dışında birden fazla kişinin denetimi veya yardımı ile yürüeyebilir.
Evre 1	Düzy II yardımcı ambulasyon: Hasta düzy zeminde bir kişinin yardımcı ile yürür. Yardım manuel ve sürekli olup vücut ağırlığını taşımaya, dengeyi sağlamaya ve koordinasyona yardımcı etmeye yöneliktir.
Evre 2	Düzy I yardımcı bağımlı ambulasyon: hasta düzy zeminde bir kişinin yardımcı ile yürür. Yardım sürekli veya aralıklı olarak, hafif temas ile denge ve koordinasyona yardımcı şeklindedir.
Evre 3	Denetime bağımlı ambulasyon: hasta düzy zeminde başkasının el yardımcına gerek olmadan yürür, ancak güvenlik açısından yanında bir kişinin bulunması gerekir.
Evre 4	Düzy zeminde bağımsız ambulasyon: Hasta düzy zeminde bağımsız olarak yürüeyebilir, ancak merdivende, yokuşta ve düzyün olmayan zeminlerde denetim ve yardımcı gereksinim duyar.
Evre 5	Bağımsız ambulasyon: Hasta düzyün ve düzyün olmayan yüzeylerde, merdivende ve yokuşta bağımsız olarak yürüeyebilir.



9.Dil (Objeleri isimlendirme, resim ifade etme, okuma)	0=Normal 1=Konuşmada orta derecede bozukluk, parafazi 2=Ciddi Broca veya Wwernicke afazisi 3=Müt veya global afazik		
10.Dizartri (Kelimleri tekrarlatarak konuşmanın anlaşılması)	0=Normal 1=Orta derecede, ancak anlamada zorluk 2=Ciddi, anlaşılmaz artikülasyon X=Değerlendirilemedi		
11.İhmal	0=Yok 1=Görsel, işitsel, dokunsal, duysal uyaranlara karşı ihmal 2=Vücudun sadece bir tarafına oryantasyon yada elini ihmal etmesi		
TOPLAM SKOR			

