



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANTALYA KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**50 YAŞ ALTI GENÇ İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA FABRY
HASTALIK SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Nesrin ATİŞ

UZMANLIK TEZİ

ANTALYA, 2018

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANTALYA KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**50 YAŞ ALTI GENÇ İSKEMİK İNMELİ HASTALARDA FABRY
HASTALIK SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aylin ÖCAL YAMAN

Dr. Nesrin ATİŞ

UZMANLIK TEZİ

ANTALYA, 2018

ÖNSÖZ

Bana engin tecrübesi ve bilgisiyle nöroloji sevgisi ve bilgisinin yanında iyi, erdemli ve çalışkan bir insan olmanın canlı bir örneğini sunan ve hayatım boyunca örnek olarak alacağım hocalarım Doç. Dr. Aylin ÖCAL YAMAN, Doç. Dr. Yasemin BİÇER GÖMCELİ, Doç. Dr. Fatma KURTULUŞ ve Doç. Dr. Serkan ÖZBEN'e, Bana karşı her zaman sonsuz fedakarlık ve özveri gösteren, hayatımın her anında benden sevgisini, emeğini ve ilgisini esirgemeyen, beni hekimliğe adeta sırtında taşıyan anneme, ablası olmaktan gurur duyduğum biricik kardeşime,

Ömür boyu omzumdan çekmediği eli için, mükemmel arkadaşlığının yanında, hem babam, hem öğretmenim, hem de sevgilim olan değerli eşim Baver Günay ATİŞ'e,

Başta tezimin oluşum sürecinde her türlü akademik ve teknik desteği son ana kadar esirgemeyen canım ablam Uzman Dr. Burcu YÜKSEL, Uzman Dr. Abidin ERDAL ve Uzman Dr. Eylem Özaydın GÖKSU olmak üzere beraber çalıştığım hepsini gerçek abi ve ablam olarak gördüğüm tüm uzman abi ve ablalarım,

Berber çalışma fırsatını büyük bir onur olarak hatırlayacağım tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığım tüm hemşire arkadaşlarıma ve servis görevlilerine,

Bana nörolojiyi öğreten hastalarımın teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Nesrin ATİŞ
Antalya, 2018

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnme	3
2.1.1. İskemik İnme Patofizyolojisi	3
2.1.2. İskemik İnmede Risk Faktörleri	4
2.1.3. İskemik İnmede Etiyolojik Sınıflama	9
2.1.3.1. TOAST Sınıflaması	9
2.1.3.2. OCSP Sınıflaması	13
2.1.4. İskemik İnmede Skorlamalar	14
2.1.5. İskemik İnmede Tedavi Yönetimi	14
2.1.6. Genç İskemik İnme	15
2.2. Anderson-Fabry Hastalığı	18
2.2.1. Epidemiyoloji	19
2.2.2. Patofizyoloji	19
2.2.3. Klinik Bulgular	20
2.2.4. Tanı	22
2.2.5. Ayırıcı Tanı	23
2.2.6. Tedavi	24
2.3. Fabry Hastalığı ve Nörolojik Tutulum	25
2.3.1. İnce Lif Periferik Nöropati	25
2.3.2. Serebrovasküler Komplikasyonlar	26

3. MATERYAL VE METOD.....	28
3.1. Çalışma Protokolü	28
3.2. Fabry Hastalığı Tanısı	28
3.3. Laboratuvar Ölçümleri	29
3.4. İnme Skorlaması ve Sınıflaması.....	29
3.5. Anamnez ve Klinik Değerlendirme.....	29
3.6. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ.....	41
7. KAYNAKLAR.....	42
8. EKLER	60
EK-1: Glaskow Koma Skalası (GKS)	60
EK-2: National Institutes of Health Stroke Scale Score (NIHSS)	61
EK-3: Modifiye Rankin Skalası	63

ÖZET

Amaç: Anderson-Fabry hastalığı (AFH), a-galaktosidaz A eksikliğinin neden olduğu nadir görülen X'e bağlı resesif geçişli lizozomal depo hastalığıdır. Beyaz ırkta erkeklerde prevalansı 1:8454 ile 1:117000 arasında tahmin edilmektedir. Sıklıkla deri, göz, kulak, böbrek, vasküler endotel, kalp ve beyin dokularında substratlar birikerek hastalığa sebep olurlar. Hasta erkeklerin %80 inde 2. dekatta nörolojik bulgular ortaya çıkmaktadır. Ciddi nöropatik ağrı veya ekstremitte ağrısı erken dönemde, serebrovasküler tutulum ise genç erişkin döneminde görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda Fabry hastası genç erişkin erkeklerde inme riskinin genel popülasyondaki aynı yaş grubuna göre 10 kat fazla olduğu saptanmıştır, ayrıca inmenin çoğunlukla kardiyak ve renal tutulumdan önce görüldüğü belirtilmiştir. Biz bu çalışmamızda 50 yaş altı genç inme hastalarında Fabry hastalığı taramasının değeri ve kullanılabilirliğini araştırmayı amaçlıyoruz.

Gereç ve Yöntem: 1 Şubat 2017-1 Şubat 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğinde yatan ve nöroloji inme polikliniğine başvuran 50 yaş altı iskemik inme geçiren hastalar değerlendirmeye alındı. 123 hasta ile çalışma tamamlandı. Venöz kan örneklerinden genetik merkezde GLA genini tüm kodlayan bölgeler ve ekzon intron bağlantı noktalarına bakılarak mutasyon analizi yapıldı.

Bulgular: 2 (%1,6) hastada GLA geninde mutasyon saptandı. 1 kadın hastada GLA geninde p.V254A (c.761T>C) (Heterozigot) mutasyonu ve 1 erkek hastada ise p.D313Y (c.937G>T) (homozigot) saptandı. p.D313Y (c.937G>T) mutasyon saptanan 45 yaşındaki erkek hastanın tespit edilen mutasyonu 'pseudodeficiency' alleli olarak tanımlanmıştır, tedavi etkinliği saptanmamıştır. p.V254A mutasyonu olan 37 yaş kadın hastanın özgeçmişinde geçirilmiş inme öyküsü vardı. Laboratuvar incelemelerinde proteinürisi saptandı.

Geçirilmiş iskemik inmeleri, nöropatik ağrısı, proteinürisi, sıcak intoleransı ve V254A GLA mutasyonu olan kadın hastaya Fabry hastalığı klinik bulgularını da taşıdığından enzim replasman tedavisi (agalsidaz alfa) başlandı. Hastanın klinik takiplerinde nöropatik ağrı ve sıcak intoleransı şikayetlerinin azaldığı gözlemlendi.

Sonuç: Özellikle genç inme hastalarının etyolojisinde olası nedenlerin tespitiinin kısıtlılığı nedeniyle, kriptojenik nedenli genç inme hastalarında, nadir karşılaşılan, genetik geçişli bir hastalık olan Fabry hastalığı taramasının yapılması ve uygun tedavilerin verilmesi gerektiğı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Fabry Hastalığı, Genç İnme, İskemik İnme, Fabry Hastalığında Nörolojik Tutulum, Fabry Hastalığında Tedavi



ABSTRACT

Purpose: Fabry disease is an X-linked glycolipid storage disease and caused by deficient activity of the lysosomal enzyme alpha-galactosidase A. The prevalence of disease varies between 1:8454 and 1:117000 in caucasian males. Progressive tissue accumulation of glycosphingolipids emerge in multiple organ systems as skin, eye, ear, kidney, vascular endothelium, heart and brain. 80 percent of males have neurologic manifestation in the second decade. Severe neuropathic or limb pain usually occur in childhood, however cerebrovascular involvement occur in young adults. The risk of stroke in males with Fabry disease is approximately 10-fold higher compared with general population of similar age. In addition, stroke often occurs before renal or cardiac manifestations of Fabry disease. In this study, we aimed to evaluate usefulness of Fabry genetic search as a screening method in young stroke patients under 50 years.

Methods: 123 patients were examined in Antalya Training and Research Hospital Neurology Clinic between 1 February 2017-1 February 2018 who experienced ischemic stroke under 50 years of age. From venous blood samples, regions encoding GLA genes and intron/exon connection sides were evaluated for mutation analysis.

Results: 2 (1,6%) patients had mutation present in GLA gene. 1 female patient showed mutation in p.V254A (c.761T1>C) (heterozygous) and 1 male patient showed mutation in p.D313Y (c.937G>T) (hemizygous). This mutation (p.D313Y) was identified as 'pseudodeficiency' allele and the treatment was not found to be effective. Proteinuria, neuropathic pain and heat intolerance were detected in the female patient who had previous history of stroke and with regard to these findings enzyme replacement therapy (agalsidase alfa) was started. Patient benefited the therapy, neuropathic pain and heat intolerance were significantly reduced in follow up.

Conclusion: The possibility of determination of a causative etiology in young stroke patients is limited. We propose that, screening for Fabry disease in cryptogenic ischemic stroke patients is beneficial, since the disease has a specific enzyme replacement therapy and family members under risk can be detected.

Keywords: Fabry Disease, Young Onset Ischemic Stroke, Ischemic Stroke, Fabry Disease and Neurologic Manifestations, Treatment of Fabry Disease

KISALTMALAR DİZİNİ

ACA	: Anterior Serebral Arter
AF	: Atriyal Fibrilasyon
AFH	: Anderson-Fabry Hastalığı
ASA	: asetil salisilik asit
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
DM	: Diyabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ERT	: Enzim Replasman Tedavisi
FLAIR	: Fluid-Attenuated Inversion Recovery
Gb3	: Globotriaosylceramide
GİA	: Geçici İskemik Atak
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GKS	: Glaskow Koma Skalası
GLA	: α -Galaktozidaz A Geni
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
ICA	: İnternal Karotis Arter
KKH	: Konjenital Kalp Hastalığı
LACI	: Laküner Enfarkt
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MCA	: Orta Serebral Arter
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRS	: Modifiye Rankin Skalası
NIHSS	: National Institutes of Health İnme Skoru
OCSP	: Oxfordshire Community Stroke Project
PACI	: Parsiyel Anterior Sirkülasyon Enfarktı
PCA	: Posterior Serebral Arter
POCI	: Posterior (Vertebro-Baziler) Sirkülasyon Enfarktı
TACI	: Total Anterior Sirkülasyon Enfarktı

TOAST : Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

tPA : Doku Plazminojen Aktivatörü

WHO : Dünya Sağlık Örgütü



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1:	Anderson-Fabry Hastalığı patofizyolojisi	20
Şekil 2:	OCSF sınıflaması	32
Şekil 3:	Lezyon yeri	32
Şekil 4:	TOAST sınıflaması	33
Şekil 5:	Hastaların başvuru anındaki NIHSS ları	34
Şekil 6:	Hastaların başvuru anındaki mRS na göre sınıflaması	34
Şekil 7:	Örneklemdaki GLA mutasyonu sıklığı	35

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1:	TOAST sınıflaması	9
Tablo 2:	Kardiyoembolik İnme Nedenleri ve Risk Düzeyleri	11
Tablo 3:	İskemik İnmenin Bilinen Diğer Nedenleri.....	12
Tablo 4:	OCSP Sınıflaması	13
Tablo 5:	Hastaların Bazal Klinik ve Demografik Özellikleri.....	31
Tablo 6:	GLA mutasyonu saptanan hastaların özellikleri.....	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anderson-Fabry hastalığı; α -galaktozidaz A genindeki (GLA) mutasyondan kaynaklanan, X'e bağılı resesif geçişli bir lizozomal depo hastalığıdır (1).

Fabry hastalığının prevalansı 117000 doğumda 1 ve 40000 erkekte 1 olarak tahmin edilmektedir. Ancak gerçek prevalansı tam olarak bilinmemektedir (2).

α -galaktozidaz A enzimindeki (GLA) eksiklikten dolayı başta globotriaosylceramide (Gb3) olmak üzere glikosfingolipidler özellikle böbrek, kalp, deri, damar endoteli ve göz gibi organlarda birikerek ilerleyici organ yetmezliklerine ve klinik durumlara neden olur. Vasküler cilt lezyonları (anjyokeratom), proteinüri, ilerleyici böbrek yetmezliği, ellerin ve ayakların ağrılı parestezisi (akroparestezi), kardiyak hipertrofi, iletim anormallikleri, kalp kapak hastalığı, korneal distrofi, hipohidrozu ve bozulmuş sıcaklık regülasyonu gibi klinik durumlar oluşabilir (3).

Böbrek yetmezliği, kardiyomiyopati ve serebrovasküler hastalık; genel popülasyona göre kadınlarda ortalama 15 yıl (4), erkeklerde ise ortalama 20 yıl (3) daha erken ölümle sonuçlanabilir.

Hastalığın temel olarak iki fenotipi vardır. Bunlar; GLA enziminin saptanabilir işlevsel aktivitesinin olmadığı erken başlangıçlı gözlenen “klasik veya ağır fenotip” ve GLA enziminde bir miktar aktivitenin olduğu geç başlangıçlı gözlenen “varyant veya hafif fenotip”dir (5).

Fabry hastalığındaki serebral tutulum çoğunlukla etkilenen erkek ve taşıyıcı kadınlarda vaskülopatiye ve dilate arteriyopatiye bağılı geçici iskemik ataklara ve çoğunlukla iskemik inmelere sebep olabilir (6).

Ayrıca sinirlerin uzunluğuna bağılı olarak avuç içi ve ayak tabanlarında paroksizmal yanma tarzında ağrıya bulgu veren ince lif periferik nöropatisi yapmaktadır (7,8).

Yapılan çalışmalarda 35-45 yaş arası klasik form Fabry hastası olan erkeklerin iskemik inme geçirme riski normal popülasyona göre 10 kat fazla olarak saptanmıştır. Ayrıca iskemik inmenin, sıklıkla renal veya kardiyak tutulum olmadan ortaya çıktığı saptanmıştır (9).

Biz bu çalışmamızda 50 yaş altı genç inme hastalarında Fabry hastalığı taramasının değeri ve kullanılabilirliğini araştırmayı amaçlıyoruz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnme

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre akut iskemik inme; vasküler nedenler dışında bilinen bir neden olmaksızın ani başlangıçlı, sıklıkla serebral kan akımının bozulmasına bağlı fokal nörolojik defisite yol açan, 24 saatten uzun süren ya da 24 saat içinde ölümle sonuçlanabilen klinik tablodur (10).

İnme, dünyada iskemik kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü en sık görülen ölüm sebebi olup, uzun dönem sakatlığın en önemli nedenlerindendir. İnme sonrası sakatlık, hastanın yaşam kalitesini düşürmekle kalmayıp hastane başvurularını ve sağlık harcamalarını artırır. Ayrıca hasta yakınlarının yaşamını da etkileyerek önemli toplumsal ve sosyoekonomik sorunlara yol açmaktadır (11).

İnme insidansı; 55-64 yaş arası 1.7-3.6/1000 kişi, 65-74 yaş arası 4.9-8.9/1000 kişi, 75 yaş üzeri 13.5-17,9 /1000 kişidir (12,13).

Rolfs ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaneye yatan inme hastalarının %10 unu 55 yaş altı genç inme hastalarının oluşturduğu gösterilmiştir (14). Necini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 15-45 yaş arası inme insidansı 10/100000 olarak saptanmıştır (15).

Son yapılan çalışmalarda inme insidansı 20-24 yaş arasında 2.4/100.000, 30-34 yaş arasında 4.5/100.000, 45-49 yaş arasında 32.9/100.000 olarak saptanmıştır (16).

İnme prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Yapılan çalışmalarda batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonya'da 20/1000 olarak saptanmış ve prevalansın coğrafi özelliklere göre değiştiği gösterilmiştir (13,17).

2.1.1. İskemik İnme Patofizyolojisi

Metabolik açıdan vücudun en aktif organlarından biri olan beyin, kardiyak debinin yaklaşık %15-17 sini almaktadır. Serebral kan akımı miktarı 100 gr beyin dokusu için ortalama 50 ml/dakika kadardır (18).

Beyin dokusu enejisini glukozdan sağlar ve enerjinin temel kullanım yeri, nöronal bütünlüğü sağlamak için sodyum ve kalsiyumu hücre dışında, potasyumu ise hücre içinde tutan pompalardır (19).

Kan akımının vazospazm, emboli, tromboz gibi nedenlerle azaldığı iskemik durumlarda geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz değişiklikler başlar. Serebral kan akımı 20ml/100gr/dk üzerinde olduğunda beyin fonksiyonlarında bir bozukluk beklenmezken bu değerin altına düştüğünde nörolojik semptomlar görülmeye başlar; kan akımı 15 ml/100gr/dk'nın altına düştüğünde elektroensefalografide aktivite ve uyarılmış potansiyeller kaydedilemez, 10 ml/100gr/dk'nın altına düştüğünde hücre hasarı başlar. Beynin sahip olduğu otheregölasyon mekanizması sayesinde sistemik ortalama arter basıncı 60 ile 160 mmHg değerleri arasında kaldığı sürece serebral perfüzyon bozulmaz. Perfüzyonun bozulduğu ve elektrofizyolojik olarak inaktif ancak yaşamını sürdüren bölgeye 'penumbra' denir ve iskeminin ortadan kaldırılması ile bu bölge kurtarılabilir Kan akımı azaldığında iskemik kalan bölgedeki hücre zarlarındaki Na/K pompası azalan enerji nedeniyle çalışamaz duruma gelir, hücre içerisinde su birikmesine ve ödeme neden olur. Patolojik değerlendirmede arteriyel tıkanma sonrası dakikalar içinde hücre hasarı oluşmasına rağmen ilk 4-12 saatte beynin makroskopik ve histolojik görünümü normaldir, 36 ile 48 saat sonra nekrotik alan sağlam dokuya göre ödemli ve yumuşak görünümündedir, intrasölüler ödem nedeniyle gri ve beyaz cevher ayrımı kaybolur. Üçüncü günde makrofaj infiltrasyonu başlar. Altıncı ayda çoğu infarkt likefaksiyon nekrozu sonucu kaviter lezyon haline gelir (18-23).

2.1.2. İskemik İnmede Risk Faktörleri

Akut inme tanı ve tedavisindeki yeni gelişmelere rağmen toplumlarda çok önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Genç erişkinlerde inme, yaşlı popölasyonun aksine sağkalım daha yüksek olduğundan, dizabilite ve demans nedeni olabilir (16).

Risk faktörleri değitirilebilen ve değitirilemeyen risk faktörleri olarak 2 gruba ayrılır. Farklı mekanizmalarla inmeye neden olan bu risk faktörlerinin birlikteliği kişide inme riskini artırmaktadır (24).

İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırması (25).

1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

- Yaş
- Cinsiyet
- Irk
- Aile öyküsü
- Genetik

2. Değiştirilebilen risk faktörleri

- Hipertansiyon (HT)
- Sigara
- Diabetes mellitus (DM)
- Atrial fibrilasyon (AF)
- Hiperlipidemi
- Asemptomatik karotis stenozu
- Orak Hücreli Anemi
- Postmenapozal hormon tedavisi
- Oral kontraseptifler
- Fiziksel inaktivite
- Obezite ve vücut yağ dağılımı

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

• **Yaş:** Yaş artışı ile hem iskemik inmenin sıklığı hem de kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı doğru orantılı olarak artmaktadır ve 55 yaş üzerinde takip eden her 10 yıl için inme oranı iki kattan fazla artış gösterir (26).

• **Cinsiyet:** İnme 75 yaşa kadar erkeklerde kadınlara oranla daha sık gözlenir. Erkeklerde 55–64 yaş arası inme insidansı kadınlara göre 2–3 kat daha fazla iken yaş ilerledikçe bu oran azalmaktadır (27).

Irk: Asyalı toplumlarda ve siyah ırkta inme insidansı daha yüksektir. Siyah ırkta hipertansiyon, diyabet ve obezite sıklığının fazla olmasının insidans artışına neden olduğu düşünülmüştür (28).

• **Aile Öyküsü:** Benzer beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzlarına bağlı olarak, ailede inme öyküsünün bulunması özellikle genç inmeye yatkınlık yarattığı bilinmektedir (29).

Yapılan çalışmalarda ailede inme öyküsünün olmasının inme riskini %30 oranında arttırdığı gösterilmiştir (30).

• **Genetik:** Hiperhomosisteinemi, fibromusküler displazi ve Fabry hastalığı gibi hastalıklar genetik geçişi kanıtlanmış ve inme etyolojisinde yer alan hastalıklardır. Protein C ve S eksiklikleri, Faktör 5 leiden mutasyonu ve diğer faktör eksiklikleri venöz tromboz riskini artırmaktadır (30).

Değiştirilebilen risk faktörleri

Hipertansiyon: HT beyin ve boyundaki büyük damarlarda ateroskleroz oluşumunu arttırdığı gibi aynı zamanda idiyopatik atriyal fibrilasyon oluşumu için de risk faktörü olması sebebiyle inme olasılığını artırır (31).

Kan basıncı ve inme riski arasında sürekli, kademeli ve tutarlı bir ilişki vardır. Kan basıncı arttıkça, hipertansif aralıkta olmasa bile, inme riski de artar (32).

İnme riski, hipertansiflerde yani kan basıncı 140/90 mmHg ve üzerinde olanlarda 3–4 kat, sınırda hipertansiflerde yani kan basıncı 130–139/85–89 mmHg arasında olanlarda 1,5 kat artmıştır (33).

Kan basıncında 5–6 mmHg sistolik, 2–3 mmHg diastolik düşüş bile inme oranını %40 oranında azaltır (34).

Bu nedenle inmenin birincil ve ikincil korumasında kan basıncının belirlenen hedeflerde olması önemli yer tutar.

Sigara: İnme ile ilgili risk faktörlerinin incelendiği birçok geniş ölçekli çalışma, sigara içmenin inme için güçlü bir risk faktörü olduğunu, diğer risk faktörlerinden bağımsız kendi başına inme riskini 2 kat arttırdığını ortaya koymaktadır (26).

En etkili koruma yöntemi asla sigara içilmemesi ve pasif içiciliğin en aza indirilmesidir.

Diyabetes Mellitus: Diyabetli hastalarda insülin direncinden dolayı yüksek olan plazma insülin seviyesi sonucu ateroskleroz, hipertansiyon, obezite ve anormal lipid düzeyleri daha sık görülür (35).

Diyabetin iskemik inme riskini 1,8-6 kat oranında bağımsız olarak artırdığı gösterilmiştir (36).

Diyabetik iskemik inme hastalarının, diyabeti olmayan iskemik inme hastalarına göre daha genç olduğu ve hiperlipidemi, hipertansiyon ve miyokard infarktüsüne daha yatkın oldukları gösterilmiştir (37).

Atrial fibrilasyon: AF, sol apendikte staz nedeniyle oluşan trombüs embolisi kaynaklı olarak, kardiyak valvüler hastalık yokluğunda bile iskemik inme riskini 4-5 kat artırmaktadır (38).

Paroksizmal ve kalıcı AF arasında inme riski açısından fark olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (39). Hastaya AF tanısı konduktan sonra inme riski, tedavi seçimi ve kanama riski değerlendirilmelidir.

Hiperlipidemi: Kolesterolde en zengin lipoprotein olan LDL yüksekliği, kolesterol ve kolesterol esterlerinden zengin olan aterosklerotik plak oluşumuna zemin hazırlamaktadır (40).

Yüksek kolesterol seviyeleri ile koroner arter hastalığı ve tromboembolik inme riskinin arttığı bildirilmiştir (41).

Yapılan çalışmada total kolesterolde her 1 mmol/L lik (38.7 mg/dl) artış iskemik inme hızında %25 lik bir artışa yol açtığı gösterilmiştir (42).

Yapılan çalışmalarda HDL kolesterol seviyeleri ile inme arasında ters ilişki bulunmuştur. Her 10mg/dL HDL kolesterol artışının inme riskinde %11-%15 azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Plazma trigliserid seviyeleri ile iskemik inme riski arasında ise tutarlı sonuç bulunamamıştır (43).

Asemptomatik Karotis Stenozu: 65 yaş üzerindeki %50'den fazla asemptomatik karotis stenozu erkeklerde %7-10, kadınlarda ise %5-7 oranında görülmektedir (44).

Karotis arter darlığı (%60-%90) olan fakat nörolojik semptomu bulunmayan asemptomatik hastalarda uzun dönem iskemik inme riski artar. Bu risk özellikle ipsilateral karotis bölgesinde daha belirgindir (45).

Yapılan bir çalışmada ipsilateral asemptomatik karotis arter stenozuna bağlı inme riski; %60-99 stenozda yılda %3.2 olarak bulunmuştur. Alt grup analizinde % 60-74 stenozda inme riski yılda %3, %75-94 stenozda %3.7 olup, asemptomatik darlık %95-99 olduğunda inme riskinin %2.9'a, total tıkanıklıkta ise %1.9'a düştüğü gösterilmiştir (46).

Orak Hücreli Anemi: Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan orak hücreli anemi, hemoglobin yapımında bozukluk nedeni ile gelişmekte olup bu hastaların dörtte

biri 45 yaşına kadar bir inme atağı geçirmektedir. Özellikle homozigot olanlarda bu risk daha yüksektir ve 20 yaş civarında inme prevalansı %11 oranındadır. İnme riski çocukluk döneminde en sık olup risk senelik %1 olarak belirtilmektedir (47).

Postmenapozal hormon tedavisi: Postmenopozal hormon tedavisi ile ilgili yapılan laboratuvar ve gözlemsel çalışmalar, kardiyovasküler hastalıklardan korunmada ve inme riskini azaltmada olumlu etkilerinin olduğunu göstermekte ise de randomize çalışmalar bu tedavilerin kardiyovasküler hastalıklar ve inme açısından zararlı olduğunu göstermiştir (46).

Oral kontraseptifler: Oral kontraseptiflerle inme riskinin estadiol miktarı ile ilişkili olup 50 mikrogramdan fazla estradiol içeren ilaçlarda inme riskinin arttığı gösterilmiştir. Son zamanlarda kullanılan düşük estradiollu kombine preparatlarda daha düşük inme riski gözlemlenmiştir (48).

Genç kadınlarda Faktör V Leiden veya protrombin gen mutasyonu gibi konjenital trombofili durumlarında oral kontraseptif kullanımı ile venöz tromboz riski arasında ilişki tespit edilmiştir. Özellikle 35 yaş üzerinde, sigara içen, migren ve hipertansiyonu olan kadınlarda oral kontraseptif kullanılması önerilmemektedir (46).

Fiziksel inaktivite: Düzenli fiziksel aktivitenin koruyucu etkisinin HT, DM ve kardiyovasküler hastalıkların risklerini kontrol altına alması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca fiziksel aktivite ile plazma fibrinojen aktivitesi ve trombosit aktivasyonunun azalması, doku plazminojen aktivasyonu ve HDL düzeyini artırması da inme riskini azaltan diğer etki mekanizmalarıdır (49).

Obezite ve vücut yağ dağılımı: Erkeklerde bel çevresi >102 cm, kadınlarda >88 cm'nin üzerinde olması abdominal obezite olarak değerlendirilmektedir. Yapılan prospektif çalışmalarda artmış kilo ve abdominal yağ dokusunun inme riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (50).

Kilo vermenin inme riskini azaltmadaki etkisi klinik olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte, kilo vermenin kan basıncını düşürdüğü ve dolaylı olarak inme riskini azalttığı görülmüştür (46).

2.1.3. İskemik İnmede Etiyolojik Sınıflama

Tromboemboliye neden olan geniş damarsal patolojilerin sonucu olarak iskemik inme meydana gelebilir. Özellikle tekrarlayan inmelerin önlenmesiyle alakalı kısa ve uzun dönem prognozu belirlemede ve doğru tedavi kararını vermede inme sınıflaması çok önemlidir. Sınıflama sonucunda iskemik inmelerin alt tipleri belirlenebilir ve bu kliniğin yönetimini etkiler, ayrıca epidemiyolojik çalışmaların tasarlanmasında da önemli bilgiler sağlar (51).

2.1.3.1. TOAST Sınıflaması

TOAST, 1980 lerin sonunda yapılan “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” çalışmasında kullanılan etyolojik sınıflamadır (52). Adams ve arkadaşları, iskemik inmeli olguları, klinik bulguları, görüntüleme özellikleri, ekokardiyografi (EKO), Doppler ultrason, anjiyografi ve diğer laboratuvar verilerini göz önüne alarak kategorize etmişlerdir. 1993 den beri kullanılan bu sınıflandırmaya göre iskemik inme 5 gruba ayrılmış olup TOAST sınıflaması tablo 1 de gösterilmiştir:

Tablo 1: TOAST sınıflaması

1	Büyük arter ateroskleroza (ekstrakranial/intrakranial)
2	Kardiyoembolizm (yüksek veya düşük riskli kardiyak lezyonlar)
3	Küçük damar oklüzyonu (lakün)
4	Diğer bilinen etyolojiler (aterosklerotik olmayan vaskülopatiler, protrombotik olaylar)
5	Belirlenemeyen etyolojiler (Kriptojenik) -İki veya daha fazla neden -Negatif değerlendirme -Tamamlanamayan değerlendirme

1. Büyük arter ateroskleroza:

TOAST sınıflamasının en geniş alt grubudur. Bu vakalarda, klinik bulguların yanı sıra görüntülemeye beyni besleyen ana damarlardan birinde ya da bu damarların kortikal dallarında ateroskleroz sonucu geliştiği düşünülen oklüzyon ya da %50'den fazla darlık vardır. İskemi, aterosklerotik plağın komplike olup damarı daraltması veya tıkanması, ya da plaktan trombus veya kolesterol parçalarının kopup distal damarı tıkanması sonucu gelişir.

Klinik tablo, tıkanan artere göre değişiklik gösterir; kortikal fonksiyon bozukluğu, beyin sapı ve serebellar disfonksiyon bulguları olabilir. Kortikal, subkortikal, beyin sapı veya serebellumda lezyonlar oluşabilir. Oluşan lezyonların genişliği 1,5 cm'den daha büyüktür. Hastalarda geçici iskemik atak ve periferik arter hastalığı öyküsü veya bulgularının bulunması klinik tanıyı desteklemeye yardımcıdır. Muayenede, karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir.

Hastayı bu kategoriye kabul edebilmek için infarkt bölgesini sulayan intrakraniyal veya ekstrakraniyal bir arterde saptanacak %50'den fazla (aterosklerotik) darlık, gerekli ve yeterli kanıttır. Genelde proksimal arterin %70 ve üzerindeki darlıkları söz konusudur. Yapılacak tetkiklerle diğer olası kardiyojenik emboli kaynakları dışlanmalıdır (53).

Bu olgularda iki mekanizma ile infarkt oluşabilir: 1) arterden artere emboli, 2) hemodinamik yetmezlik ile darlık distalinde watershed (sınır bölge) infarktlar veya bu iki durumun birlikteliği de söz konusu olabilir (54).

2. Kardiyoembolizm:

Bu gruptaki hastalarda büyük oranda kalpten kaynaklanan emboliler arteriyel oklüzyona sebep olmaktadır. Kardiyoembolik inmeler, ani gelişen, bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği inmelerdir. Başlangıçta sıklıkla epileptik nöbetler inmeye eşlik eder, bazı vakalarda ise, ilerleyen saatlerde, nörolojik defisit hızla düzelmeler gözlemlenebilir. Geçirilmiş sistemik emboli öyküsü, geçici iskemik atak veya amorozis fugax atakları ya da birden fazla vasküler sulama alanında kronik enfarkt varlığı kardiyoembolik inmeyi destekleyen verilerdir.

Kardiyoembolik inme tanısı için, geniş arter ateroskleroza ekarte edildikten sonra en az bir potansiyel kardiyak emboli kaynağı gösterilmelidir. Kardiyak emboli etyolojisi yüksek ve düşük riskli olmak üzere 2 farklı risk grubuna ayrılmıştır (Tablo 2) (53-57).

Tablo 2: Kardiyoembolik İnme Nedenleri ve Risk Düzeyleri

<u>Yüksek Risk</u>	<u>Düşük Risk</u>
Atrial fibrilasyon	Patent foramen ovale
Atriyal fibrilasyon + Mitral stenoz	AF olmaksızın mitral stenoz
Hasta sinüs sendromu	Atriyal septal anevrizma
Sol atriyal trombüs	Sol atriyal türbülans (smoke)
Sol atriyal miksoma	Mitral anulus kalsifikasyonu
Mitral stenozu	Mitral valv prolapsusu
Mekanik protez kapakçık	Bioprotektik kalp kapakçığı
Sol ventriküler trombüs	Atriyal flutter
Sol ventriküler miksoma	Kalsifiye aort stenozu
Yeni geçirilmiş myokard enfarktüsü	Subaortik hipertrofik KMP
Dilate kardiyomyopati	Konjestif kalp hastalığı
Akinetik sol ventrikül segmenti	Hipokinetik sol ventrikül segmenti
İnfektif endokardit	Nonbakteriyel trombotik endokardit

3. Küçük Damar Oklüzyonu (Lakün):

Tüm iskemik inmelerin %25 ini oluşturan bu inme tipi genellikle, hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkar. Klasik laküner inme sendromları 1) pür motor, 2) pür sensoriyel, 3) sensorimotor inme ve 4) ataksik hemiparezi olarak 4 başlık altında sınıflanır. Bir perforan arterin tıkanması sonucunda oluşan enfarktın görüldüğü yerler genellikle beyin sapı, bazal ganglia, talamus, korona radiata ve internal kapsüldür. Radyolojik yöntemlerle lezyon ya hiç görülmez ya da klinikle uyumlu, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) saptanan enfarkt çapının 1,5 cm.'den küçük olması gereklidir. Klinik olarak kortikal bulgu görülmez. Bu olgularda, emboliye yol açabilecek bir kalp hastalığı veya ipsilateral arterde %50'den fazla stenoza yol açan büyük damar hastalıkları ekarte edilmelidir (53).

Saf motor inme, en fazla görülen ve laküner sendromların %57'sini

oluşturan laküner enfarkt türüdür. En sık olarak internal kapsül, seyrek olarak da pons ve bazal ganglionlarda görülür. Yüz, kol ve bacağı eşit olarak tutan paralizi vardır. Saf sensoriyel tutulumda lezyon genellikle talamustadır. Sensorimotor tipte, duyuusal komponent daha önce başlar ve motor komponent sonrasında gelişir. Motor kayıp

genellikle saf motor tiptekinden daha ağırdır. Ataksik hemiparezi; hemiparezi, piramidal ve serebellar bulguların aynı tarafta görülmesiyle karakterize bir sendromdur. Ataksi, piramidal bulgulardan daha baskındır (58).

4. Diğer bilinen etyolojiler:

İskemik inmelerin yaklaşık %2-5'ini oluşturur. Tanı için olası etiyolojiye yönelik özel biyokimyasal, hematolojik testler yapılması ve büyük arter ateroskleroza ile kardiyoembolinin dışlanması gerekir (24,53).

Bu hastalıklara bağlı infarktlar, özellikle küçük damar hastalığından kaynaklanan laküner enfarktlerden radyolojik olarak ayırt edilemeyebilirler. Bu kategori, nonaterosklerotik vaskülopati, hiperkoagülabilitate veya hematolojik bozukluklar gibi nadir görülen inme sebeplerini içerir (24).

İskemik inmenin bilinen diğer nedenleri tablo 3 de gösterilmiştir

Tablo 3: İskemik İnmenin Bilinen Diğer Nedenleri

Antifosfolipid antikor sendromu
Arteriyel disseksiyon
CADASIL
Dissemine intravasküler koagülasyon
Fabry hastalığı
Hiperviskozite sendromları
Hipoperfüzyon sendromları
Migren ile ilişkili inme
Menenjit ve damar duvarı enfeksiyonları
Mitokondriyal hastalıklar
Santral sinir sistemi vaskülitleri
Sinüs ven trombozu
Tromboz ve hemostaz ile ilgili bozukluklar
Diğer nedenler

5. Belirlenemeyen etyolojiler (Kriptojenik):

İskemik inme nedeninin bulunamadığı durumları kapsar. Etiyoloji ya ayrıntılı inceleme yapılmasına rağmen saptanamamıştır ya da aynı olayı açıklayabilecek birden

fazla neden söz konusudur. İncelemeleri eksik, yetersiz kalan grup da bu kategoriye girer (53,56).

Yaklaşık 20 yıldır nihai standart sınıflandırma sistemi olarak kullanılmasına rağmen, zaman geçtikçe TOAST sisteminin önemli kısıtlamaları olduğu ortaya çıkmıştır. TOAST sistemi birden fazla etiyolojisi bulunan hastaları belirlenemeyen etiyoloji sınıfına ayırır (iki veya daha fazla sebep ya da sınıflandırılmayanlar). Bu yaklaşım diğer etyolojik sınıflardaki doğruluğu arttırmak amacıyla yapılmış olsa da, günümüzün teknoloji ve inme testleri ile birden fazla olası etyolojinin sıklıkla saptanması nedeniyle, inme hastalarının yaklaşık yarısı sınıflandırılmayan gruba dahil edilir (59-61).

2.1.3.2. OCSP Sınıflaması

Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) çalışmasında kullanılan bu sınıflama; anterior (karotis) sirkülasyon alanına ait büyük ve küçük enfarktları, yani total anterior sirkülasyon enfarktı (TACI) ve parsiyel anterior sirkülasyon enfarktı (PACI); posterior (vertebro-baziler) sirkülasyon enfarktlarını (POCI); ve klinik olarak laküner sendromlu hastaları (LACI) ayırt etmektedir. OCSP sınıflaması tablo 4 de gösterilmiştir (62).

Tablo 4: OCSP Sınıflaması

1.TACI
2.PACI
3.POCI
4.LACI

1. TACI: Akut gelişen hemiparezi, afazi veya ihmal örneklerinde olduğu gibi yeni gelişen kortikal defisit ve homonim hemianopsi bulgularının hepsinin bir arada bulunmasıyla tanınır ve a. serebri media alanının büyük bir bölümünü kapsayan bir enfarktın varlığına güvenilir bir şekilde işaret eder. Bilinç bozukluğu gibi nedenlerle bir bulgu yeterince test edilemezse bu bulgunun var olduğu kabul edilir. Bu genişlikte bir

enfarktın a. serebri media'nın proksimal oklüzyonu veya a. karotis interna oklüzyonu sonucu gelişmesi beklenir.

2. PACI: Daha sınırlı bir klinik sendromdur; ya TACI sendromu oluşturan üç komponentin (motor/duyusal, kortikal bulgular, hemianopsi) sadece ikisinin varlığı (sağ hemiparezi, afazi veya sol hemiparezi, ihmal gibi); veya motor/duyusal bulguların bir vücut parçasında sınırlı kalması (monoparezi gibi); veya yeni gelişmiş izole kortikal disfonksiyon bulgusu (izole afazi gibi) ile tanınır ve a. serebri media dallarından birinin veya nadiren a. serebri anterior'un tıkanmasına bağlı bir enfarkta güvenilir bir şekilde işaret eder.

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

4. LACI: Laküner sendromlar, kortikal bulgular ve hemianopsi olmaksızın, motor ve/veya duysal bulguların yüz, kol ve bacağın hepsini veya en azından ikisini içerecek şekilde bulunmasıyla tanınır ve çoğunlukla kapsüla interna, bazis pontis gibi motor ve duysal iletileri taşıyan liflerin sıkışık bir şekilde bir arada bulunduğu bölgeleri sulayan penetran arterlerden sadece birinin tıkanmasına bağlı olarak gelişen küçük, derin enfarktlara işaret ederler.

2.1.4. İskemik İnmede Skorlamalar

İnmenin etyoloji ve şiddetinin belirlenmesi inme hastalarının uygun tedavisine karar verilmesinde kritik önemdedir. İnmenin şiddetinin ve beyin hasarının derecesinin Glaskow Koma Skalası (GKS) (EK-1), NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) (EK-2) ve modifiye Rankin Skalası (mRS) (EK-3) kullanılarak değersel olarak belirlenmesi hem tedavi hem de hastanın prognozu hakkında değerli sonuçlar verir.

2.1.5. İskemik İnmede Tedavi Yönetimi

İskemik inmenin tedavisinde amaç; hasarlı beyin dokusunu en az düzeye indirmek, oluşabilecek ikincil hasarları engellemektir. Ayrıca akut dönemde

oluşabilecek komplikasyonların önüne geçmek de tedavinin diğer amacıdır. Antiagregan, antikoagülan, trombolitik, antiödem ve nöroprotektif tedaviler bu yaklaşımların ana başlıklarını oluşturmaktadır (63).

1. İntravenöz Trombolitik Tedavi:

İntravenöz trombolitik tedavi ile amaç sistemik fibrinolitik ajanlar kullanılarak serebral damarlarda tıkanıklığa yol açmış olan pıhtının eritilerek rekanalizasyonunun ve reperfüzyonunun sağlanmasıdır (64).

Trombolitik tedavide kullanılan ajan doku (tissue) plazminojen aktivatörüdür (tPA).

tPA damar içindeki pıhtıyı eriterek damar tıkanıklığını ortadan kaldıran bir ajandır. tPA tedavisi hastanın kilosuna göre 0.9 mg/kg dozunda uygulanır. Maksimum 90 mg verilebilir. Hesaplanan dozun %10'lık kısmı bolus uygulanır, kalan % 90'lık kısmı ise 60 dakikada infüzyonla verilir (65).

2. Antiagregan Tedavi:

Akut iskemik inmede üzerinde en çok araştırma yapılmış antiagregan ajan asetil salisilik asittir (ASA). Tiklopidin, klopidogrel, dipiridamol ve glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri ile akut dönemde tedavi konusunda yeterli bilgi henüz mevcut değildir. Akut iskemik inme olgularında belirgin sakınca yoksa ve BBT ile hemorajik inme dışlanmışsa, ASA'nın bütün hastalara rutin başlanması gerektiği ileri sürülmüştür. Akut iskemik inme kılavuzları da bu doğrultuda ASA kullanılmasını önermektedir (66,67).

Minör inme ile başvuran hastalara 24 saat içinde başlanan ikili antiplatelet tedavi ile (ASA ve klopidogrel) 90 güne kadar erken sekonder inmeden önlemede yararlı olabildiği gösterilmiştir (68).

3. Antikoagülan Tedavi:

Antikoagülanlar günümüzde atriyal fibrilasyonu olan ve inme geçiren hastalarda erken rekürren kardiyembolik inmenin tekrarlamasını engellemek amacıyla kullanılmaktadır (65).

2.1.6. Genç İskemik İnme

İskemik inme çoğunlukla yaşlı erişkinlerin hastalığı olmasına rağmen, yenidoğanlarda, süt çocuklarında, çocuklarda ve genç erişkinlerde de yüksek morbidite

ve mortaliteye sebep olabilen bir hastalıktır. 45 yaş altı genç erişkinlerde insidansı yılda 3,4-11,3/100.000 aralığında değişmektedir (15,69).

İnme etyolojisi gençlerde yaşlılara göre farklılık göstermektedir. Son çalışmalarda, etyoloji oldukça geniş bir spektrumda değerlendirilmekte ve kriptojenik inme etyolojisi yüksek oranda görülmesine rağmen yaşlılara göre daha tedavi edilebilir durumların da olduğu saptanmıştır. Hasta temelinde bakıldığında, genç erişkinlerdeki inmenin, iş gücü kaybı ve uzun dönem bakım hizmetleri göz önüne alınarak sosyoekonomik yükü de arttırdığı görülmektedir. Bu nedenle inmenin önlenmesi ve sonuçlarının takibi bu grup hastada oldukça önemlidir (70).

1. Genç erişkinlerde etyoloji ve risk faktörleri: İskemik inme geçiren genç erişkinlerde etyolojiye ve risk faktörlerine yönelik bilgiler çoğunlukla birkaç tek merkezli çalışmadan gelmektedir. İskemik inme ile ilişkili durumlar; vaskülopati (arteryel diseksiyon gibi), kardiyak hastalıklar, yakın zamanda hamilelik, hiperkoagülabilitateye yatkınlık, sigara, madde kullanımı, prematür ateroskleroz, HT, düşük fiziksel aktivite, metabolik bozukluklar ve migren gibi hastalıkları içermektedir.

Kardiyak hastalıklar: Konjenital kalp hastalığı (KKH), özellikle perioperatif dönemde kardiyomembolik inme için risk faktörüdür (71-78).

KKH ile ilişkili inmede potansiyel mekanizmalar; paradoksal emboli, hiperviskozite (polistemi ve kompensatuar eritrositoz), enfektif endokardit ve artmış septik emboli riski, intrakardiyak trombüs oluşumuna bağlı kalp boşluklarında büyüme ve aritmilerdir (77).

Genel popülasyona göre KKH olan genç erişkinlerde (18-55 yaş) iskemik inme riski 9-12 kat daha fazladır. Ayrıca endokardit, kardiyomiyopati ve prostetik kapak replasmanı gibi edinilmiş kardiyak hastalıklar da inme için risk faktörüdür (79).

Ancak patent foramen ovale (PFO) ve mitral valv prolapsusunun inme riski için sonuçları tartışmalıdır (80).

Hematolojik hastalıklar: Orak hücreli anemi çocuklardaki inmenin en sık nedenidir. Pediatrik inmelerde birçok kalıtsal ya da edinilmiş protrombotik hastalıklar tanımlanmıştır (81-86).

Bunlar; anemi, antifosfolipid antikor sendromu, anormal aktive protein C rezistansı (genellikle FV Leiden mutasyonu ile ilişkili), protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin III eksikliği, protrombin gen mutasyonu, artmış lipoprotein (a),

artmış homosistein (sıklıkla metilentetrahidrofolat redüktaz genindeki homozigot mutasyona bağlı) düzeyleridir. Genç erişkinlerde, bu faktörlerin çoğu venöz tromboembolizmle ilişkili olup arteriyel iskemik inmelerle ilişki net saptanamamıştır (87).

Çünkü, çalışmalardaki örneklemin küçük olması ve bu anormalliklerin genel popülasyonda da yüksek sıklıkta görülüyor olması bu protrombotik durumların inme patofizyolojisine katkısını tartışmalı hale getirmiştir. Ancak, antifosfolipid antikolar ve olası FV Leiden mutasyonunun genç erişkinlerde inme riskine katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar da vardır (88,89).

Protrombotik medikasyonların da, L-asparaginaz ve oral kontraseptifler gibi inme ile ilişkili olduğu da saptanmıştır (90-92).

Vaskülopatiler: Arteriyel diseksiyonlar genç erişkinlerde en sık görülen vasküler anormalliklerdir (93-97).

Bazı hastalarda kesin ve olası travma tanımlanmış olmasına rağmen, spontan diseksiyonlar da görülebilmektedir. Konnektif doku hastalıklarından Ehlers-Danlos sendromu ve Marfan sendromu da diseksiyona yatkınlık oluşturabilir (98-100).

Primer veya sekonder vaskülitler de genç hastalarda inme sebebi olabilir. Primer vaskülitlerden Takayasu arteriti, dev hücreli arterit, poliarteritis nodosa, Kawasaki hastalığı ve santral sinir sisteminin primer anjitisin inme ile ilişkilidir. Sekonder vaskülitler, kollajen vasküler hastalıklardan lupus ve enfeksiyonlarla ilişkilidir. Bakteriyel menenjitler, HIV'i içeren viral enfeksiyonlar, varisella, sifiliz, santral sinir sistemi tüberkülozu ve mantar enfeksiyonları da serebral vaskülitlere yol açıp inme riskini arttırabilir (101-105).

Diğer sebepler arasında, Moyamoya hastalığı, arteriyel tortiozite sendromu, fibromusküler displazi, subaraknoid hemorajiye bağlı vazospazm, kranial veya servikal radyasyon öyküsü de sayılabilir.

Metabolik hastalıklar: Birçok metabolik hastalık, genellikle damar duvarına direkt etkiyle arteriyel iskemik inmeye sebep olabilir.

CADASIL (Cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), Notch 3 geninde mutasyona bağlı oluşan damar duvarındaki düz kas hücrelerinin progresif dejenerasyonuna bağlı gelişen bir hastalıktır. Hastalar,

çocukluk ve genç erişkin dönemde migren, geçici iskemik atak veya iskemik inme ile prezente olabilir (106).

Fabry hastalığı, alfa galaktozidaz enzim eksikliğine bağlı gelişen X resesif lizozomal depo hastalığıdır. Genç erişkin erkeklerde ve taşıyıcı kadınlarda damar duvarında daralma ve buna bağlı gelişen enfarktlarla sonuçlanır (9).

Homosistinüri, sistationin beta sentaz enzim eksikliği sonucu artmış homosisteine bağlı gelişen inme ile ilişkili nadir bir durumdur. Küçük vaka serilerinde inme mekanizması olarak tromboembolizm dikkati çekmektedir (107-109).

Menkes hastalığı, X'e bağlı resesif geçişli, bakır transportundaki bozulmayla karakterize, serebral damar tortiozitesi ve inme ile ilişkili nadir bir hastalıktır (110).

MELAS ve metabolik inmeye yol açan bozukluklar: Bazı metabolik durumlar, arteriyel inmeden çok metabolik inmeye yol açabilir. Bu kategoride, mitokondriyal DNA'daki mutasyonlara bağlı maternal kalıtmımlı multisistem bir hastalık olan MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke like episodes) yer alır. Hemiparezi, hemianopsi veya kortikal körlüğe neden olan inme benzeri epizodlar ile karakterizedir (111-113).

Diğer metabolik bozukluklar sıklıkla yenidoğanlarda görülür (organik asit bozuklukları, ornitin transkarbamilaz eksikliği gibi).

Madde kötüye kullanımı: Sempatomimetik ilaçların kullanımı (kokain, metamfetamin gibi) hipertansiyon, vazosapazm veya vaskülitte yol açarak inmeye sebep olabilir (114-116).

Epidemiyolojik çalışmalar sonucu inmeye sebep olan diğer maddeler; eroin, diğer opiatlar, marihuana, sentetik kanabinoidler (spice) ve gamahidroksibutirat olarak tanımlanmıştır (117-120).

2.2. Anderson-Fabry Hastalığı

Anderson-Fabry hastalığı (AFH), a-galaktosidaz A eksikliğinin neden olduğu nadir görülen X'e bağlı resesif geçişli lizozomal depo hastalığıdır. X'e bağlı resesif geçiş nedeniyle etkilenen erkekler hastalığı kızlarına geçirirler, ancak erkek çocuklarına geçiremezler. Taşıyıcı kadınların her gebelikte geni çocuklarına geçirme olasılığı %50'dir (1,121).

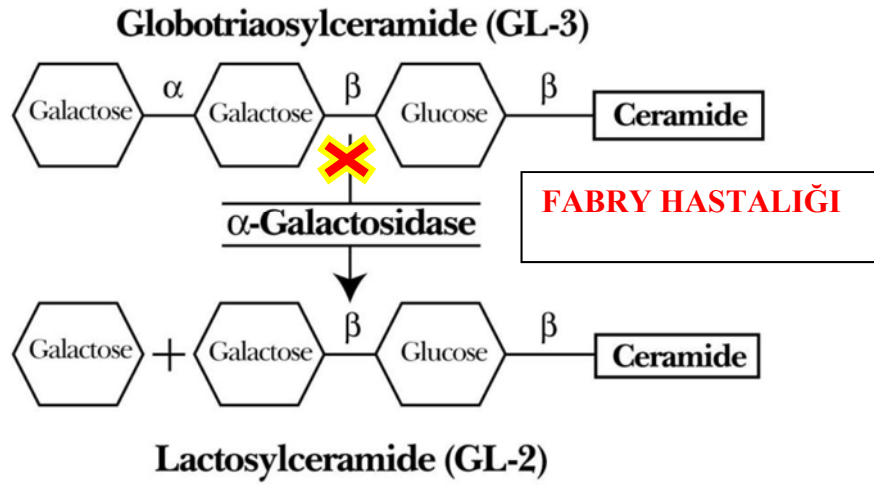
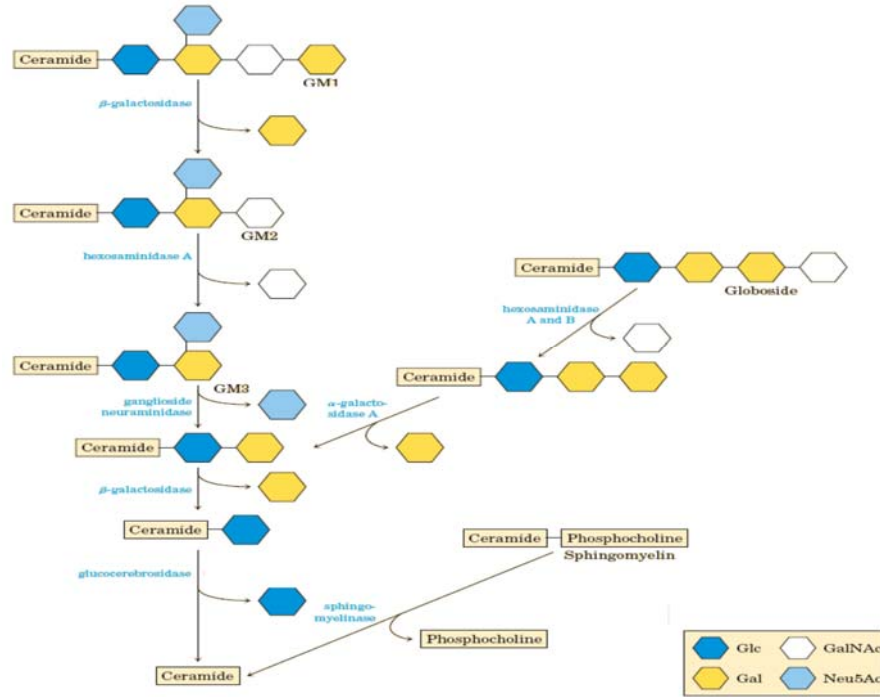
2.2.1. Epidemiyoloji

Beyaz ırkta erkeklerde prevelansı 1:8454 ile 1:117000 arasında tahmin edilmektedir, ancak bulguların spesifik olmaması, klinisyenler tarafından bu hastalığın akla gelmemesi ve başlangıçta farklı bir teşhis konulması nedeniyle prevelans net değerlendirilememektedir (122,123).

2.2.2. Patofizyoloji

AFH, α -galaktozidaz A enzimindeki (GLA) eksiklikten dolayı başta globotriaosylceramide (Gb3) olmak üzere glikosfingolipid substratların çeşitli doku ve organlarda birikmesi ile karakterize bir hastalıktır (Şekil 1). Sıklıkla bu substratlar deri, göz, kulak, böbrek, vasküler endotel, vasküler düz kas hücreleri, perisitler, kalp, dorsal kök ganlionu, otonom ganlionlar ve beyin dokularında birikerek hastalığa sebep olurlar (123,124).

GLA geninde Fabry hastalığına neden olabilen yüzlerce mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonların çeşitliliği nedeniyle de farklı fenotiplerde hastalar mevcuttur (5,125,126).



Şekil 1: Anderson-Fabry Hastalığı patofizyolojisi

2.2.3. Klinik Bulgular

Fabry hastalığı erkeklerde görülen ciddi klasik fenotipten kadınlarda görülen asemptomatik hastalığa kadar değişen bir spektrumda karşımıza çıkmaktadır. Ancak nadir de olsa, heterozigot kadınlarda da erkeklerdeki klasik Fabry hastalığına benzer fenotipler görülebilir. Klasik Fabry hastası olan erkeklerde GLA enzim aktivitesi normal değerlerin %1 inden azdır veya hiç enzim yoktur (3,126,127).

Hasta erkeklerin %80 inde 2. dekatta nörolojik ve dermatolojik, 3. dekatta renal ve 5. dekatta kardiyak bulgular ortaya çıkmaktadır (123).

Çocukluk ve adölesan dönemde başlayan klinik bulgular:

Ciddi nöropatik ağrı veya ekstremitte ağrısı (akroparestezi), ortalama 10 yaşındaki hastaların %75 inde görülmektedir. Sıcak veya soğuk, stres ve egzersizle bu ağrılar tetiklenebilir (128).

Telenjektaziler ve anjiyokeratomların, kasıkta, kalçada ve periumblikal bölgede görülmesi karakteristiktir. Ortalama 17 yaşındaki hastaların %70 inde görülmektedir (127).

Karın ağrısı, tekrarlayan bulantı-kusma, diyare veya konstipasyon gibi gastrointestinal semptomlar yaklaşık %20-70 hastada ortaya çıkmaktadır (129,130).

Bu semptomların kolondaki otonom gangliyonlarında ve mezenterik damarlarda Gb3 birikimine bağlı; intestinal dismotilite, otonomik disfonksiyon, vaskulopati ve miyopati sonucu oluştuğu düşünülmektedir (131).

Korneal opasiteler, homozigot erkekler ve çoğu heterozigot kadınlarda erken dönemde görülen karakteristik özelliktir. Ayrıca anterior ve posterior subkapsüler katarakt da %30 erkek hastada görülebilmektedir. Diğer oküler bulgular ise konjunktival ve retinal damarlarda anevrizmal dilatasyon ve tortiozitedir. Göz bulguları genellikle görme kaybına yol açmamaktadır (132,133).

Proteinüri, izositenüri, poliüri ve polidipsi veya açıklanamayan renal yetmezlik gibi bulgular bu hastalıkta sık görülmektedir. 35-40 yaşlarındaki tedavi almamış erkek hastaların %80 inden fazlasında proteinüri görülmektedir (134).

Diğer nonspesifik bulgular ise sıcak-soğuk ve egzersiz intoleransı, hipo veya hiperhidrozdur (135,136).

İşitme kaybı ise aniden veya yavaş yavaş başlayabilen ve erkeklerde daha sık görülen nonspesifik bulgudur (137).

Erişkin dönemde başlayan bulgular:

Erişkin dönemde konsantrik sol ventrikül hipertrofisi, myokardiyal fibrozis, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, aortik ve mitral kapak anormallikleri ve iletim anormallikleri gibi kardiyak bulgular görülmektedir. Klasik Fabry hastalığı olan %80 den fazla erkek hastada kardiyak bulguların başlangıç yaşı ortalama 42'dir. Çoğunlukla sol ventrikül hipertrofisi bu hastalığın tek saptanan bulgusu olabilir. Fabry hastalığı,

açıklanamayan sol ventrikül hipertrofisi ve hipertrofik kardiyomiyopatinin potansiyel sebebi olabilmektedir. Aritmiler ise, kardiyak tutulumun ölüme neden olabilen bir bulgusudur.

Serebrovasküler tutulum geçici iskemik ataklara ve iskemik inmelere sebep olabilir ve körlüğe kadar yol açabilen geniş bir nörolojik semptom spektrumuna sahiptir. 40 yaş civarındaki %25 hastada geçici iskemik ataklar veya iskemik inme gelişebilmektedir (9).

Diğer klinik bulgular ise kronik bronşit ve dispne gibi pulmoner tutulum, lenfödem, varikosel, hemoroid, priapizm, subklinik hipotiroidizm, azospermi, osteopeni veya osteoporozdur. Depresyon, anksiyete, kronik yorgunluk gibi psikiyatrik bulgular da sık görülür ve suicide yol açabilir (138-147).

2.2.4. Tanı

Klinik tanı; deri lezyonlarının, korneal distrofinin, el ve ayaklardaki ağrılı krizlerin ve kardiyak olarak sol ventrikül hipertrofisinin gözlenmesi ile konulabilir. Ayırıcı tanı ise; Fabry lezyonlarının tipik histolojik veya ultrayapısal patolojisi (lizozomal substrat depolanmasının gösterilmesi) ile yapılır. Triheksozilseramid (özellikle globotriaosilseramid) düzeylerinde artış; doku biyopsi örneklerinde, plazmada, idrar sedimentinde ve deri fibroblast hücrelerinde gösterilebilir.

Kesin tanı, plazma veya serum, idrar, lökosit, göz yaşı ve doku kültürlerinde üretilmiş deri fibroblast veya lenfoblast hücrelerinde, α -galaktozidaz A aktivitesinin ölçümüne dayanır. Heterozigot kadın taşıyıcıların çoğunda orta düzeyde enzim aktivitesi olduğundan, güvenli tanı için α -galaktozidaz A genindeki moleküler lezyonların saptanması (DNA dizi analizi) veya hasta erkek bulunduran ailelerde “linkage” analizi yapılması gerekir. Her ailede spesifik α -galaktozidaz A gen defektinin moleküler analizinin yapılması, α -galaktozidaz A spesifik polimorfizmlerin veya yakınındaki X-kromozomunun anonim polimorfik DNA dizilerinin heterozigot tanısında kullanılması güvenli yöntemlerdir.

Koryonik villus örneklerinde (hamileliğin 9-10. haftasında) ya da amniyotik sıvı hücre kültüründeki fetal hücrelerde (hamileliğin 15. haftasında), α -galaktozidaz A aktivitesinin ölçümü, haplotip linkage analizi yapılarak XY karyotipinin gösterilmesi ve

en güvenli olarak α -galaktozidaz A genindeki spesifik mutasyonların saptanmasıyla prenatal tanı konulabilir. α -galaktozidaz A genine yakın 6 tane kısa tekrar dizilerinin gösterilmesi hızlı ve güvenli moleküler taşıyıcı tanısı veya prenatal tanı sağlamaktadır.

Klinik pratikte dried blood spot (DBS) ile 3 damla kan örneği ile erkek vaka örneklerinde enzim düzeyi analiz edilir. Düşük enzim aktivitesi olan bireyler tüm gen dizi analizi yapılarak GLA genindeki mutasyon ile doğrulanır. Heterozigot kadın taşıyıcıların çoğunda orta düzeyde enzim aktivitesi olduğundan tüm gen dizi analizi yapılır (150).

Tanı özellikle enzim replasman tedavisi açısından çok önemlidir. Ancak varyantların olması, erken dönemde non-spesifik bulgular olması ortalama tanıyı geciktirmektedir. Gözlemsel veritabanı çalışmasına göre, tanı erkeklerde ortalama 13.7 yıl, kadınlarda ortalama 16.3 yıl gecikmektedir (151,152).

2.2.5. Ayırıcı Tanı

Cilt, renal, akciğer, kardiyak, göz ve nörolojik tutulumu neden olmasından dolayı birçok hastalıkla ayırıcı tanı yapılması gerekmektedir.

Dermatomyozit; heliotopik raş ve artmış kas enzimleri ile,

Romatizmal ateş; ağrı ve dermatolojik semptomların tipik olarak kendini sınırlaması ve 1 aydan kısa sürmesiyle,

Artrit; sinoviyal inflamasyon varlığı ile,

Fibromyalji; proteinüri, sol ventrikül hipertrofisi ve anjiyokeratomların olmaması ile,

Eritromelalji; trombositemi görülmesi ile,

Hereditör hemorajik telenjektazi; spontan epistaksis ve gastrointestinal kanama görülmesi ile,

Meniere hastalığı; anjiyokeratom, proteinüri ve nöropatik ağrı görülmemesi ile,

Multiple Skleroz; anjiyokeratom, proteinüri, sol ventrikül hipertrofisi görülmemesi ile,

İrritabl bağırsak sendromu; anjiyokeratom, proteinüri ve nöropatik ağrı görülmemesi ile,

İdiyopatik hipertrofik kardiyomiopati; ekokardiyografi bulguları ile,

Fabry hastalığından ayrılmaktadır.

2.2.6. Tedavi

Fabry hastalığında son 10 yılda geliştirilen tedavi yöntemlerinin klinik denemeleri yapılmaya başlanmıştır. Bunlardan ilki 2001 yılından itibaren kullanılmaya başlanan enzim yerine koyma tedavisidir ve 2 formda enzimle (agalzidaz alfa ve agalzidaz beta) yapılmaktadır. Enzim replasman tedavisinin en önemli avantajı, hastaya semptomatik yarar sağlamasıdır (153).

Klasik formda etkilenen bütün erkeklerde enzim replasman tedavisi klinik bulguların varlığına bakılmaksızın uygulanmalıdır. Taşıyıcı kadınlar ve atipik formda etkilenen erkekler klinik bulgular varsa (renal, nörolojik ve kardiyovasküler) tedavi almalıdır. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda da kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyon riskini azaltmak için enzim replasman tedavisi önerilmektedir (154).

Agalzidaz alfa kullanımı sonrası; hastalarda plazma ve idrar globotriaosilseramid düzeyi düşer, böbrek fonksiyonu stabilize olur, nöropatik ağrı şiddeti ve hem gastrointestinal hem de kardiyak semptomlar azalır (153).

Agalzidaz beta kullanımı sonrası ise, yine plazma ve idrar globotriaosilseramid düzeyi düşer, böbrek fonksiyonu stabilize olur ve major komplikasyonların (böbrek disfonksiyonunun progresyonu, miyokart enfarktüsü, inme ve ölüm) riski azalır (155).

Enzim replasman tedavisinin dezavantajları ise, pahalı olması (maliyeti yılda €150,000) ve enzimin kısa yarı ömrü nedeniyle ancak tekrarlayan yüksek dozdaki uygulamalar sonucu, uzun dönemde metabolik düzelme görülmesidir. Ayrıca sınırlı etki ve immun cevap, tedavi etkinliğini azaltıcı faktörlerdir.

Fabry hastalığında faz II klinik çalışması yapılan yeni tedavi yöntemi, kardiyak varyantlarda, yanlış anlamlı mutasyonla oluşan dayanıklı olmayan enzimi dayanıklı hale getirerek lizozomal taşınımını sağlayan kimyasal şaperon (galaktoz veya melibioz) veya 1-deoksi-galaktonojirimisin (potent kompetitif α -galaktozidaz A inhibitörü) tedavisidir. Substrat baskılama tedavisi, hücre kültürü aşamasında denenen diğer potansiyel tedavi yöntemidir. Bunun için glikozilseramid sentaz inhibitörü kullanılmaktadır.

Gen tedavisi, kesin tedavi yöntemidir. Bu amaçla, pek çok araştırmacı, farklı vektörler kullanarak farklı gen tedavisi yöntemleri denemişlerdir. Ogawa ve arkadaşları, α -galaktozidaz A cDNA eksprese eden rekombinant adenoviral vektörü, intravenöz yolla Fabry knockout fareye enjekte edip; Fabry knockout farenin tüm dokularında, α -

galaktozidaz A enzimi artışı ve globotriaosilseramid birikiminde azalma gözlenmiştir. Genel olarak gen tedavisinde hedefler, hedef organda artmış gen ekspresyonu, Fabry hastalığının hedef organı kalpteki CAG promotorunun güçlü aktivitesine bağlı artmış α -galaktozidaz A ekspresyonu (156), uzun dönem transgen ekspresyonu, yenidoğanda (cinse bağlı inhibisyonu da önleyerek) (157).

CAG promotoruna bağlı uzun dönem α -galaktozidaz A ekspresyonu, uzun dönem yüksek plazma α -galaktozidaz A düzeyinin sağlanması ve hücre içine alınımı, hedef organ böbreğin tedavisi ve immün toleransdır. Tolerans uyarımı için, yenidoğanda gen tedavisi yapılmaktadır (157,158).

Fabry hastalarında en sık görülen geç komplikasyon renal yetmezlik olduğu için, kronik hemodializ veya renal transplantasyon hayat kurtarıcı tedavi yöntemleridir (134).

2.3. Fabry Hastalığı ve Nörolojik Tutulum

Fabry hastalığı periferik ve santral sinir sistemi tutulumu yapabilmektedir.

2.3.1. İnce Lif Periferik Nöropati

Fabry, sinirlerin uzunluğuna bağlı olarak avuç içi ve ayak tabanlarında paroksizmal yanma tarzında ağrıyla bulgu veren ince lif periferik nöropatisi yapmaktadır (7,8).

Bu ağrıların yanısıra ayrıca ateş, stres, yorgunluk ve egzersizle tetiklenen tekrarlayan ağrılı ataklar da yaşanmakta ve bu ağrılar 'büyüme ağrısı' sanılabilmektedir (128). Yaşla birlikte progresif sinir lifi kaybına sekonder ağrı azalma eğiliminde olmasına rağmen bazı hastalarda intihar denemelerine de sürükleyebilmektedir. Etkilenen bölgelerdeki epidermal sinir lif yoğunluğunun azalmasına bağlı, ilk olarak ayaklardaki sıcak ve soğuk algısı azalır (159,160). Elektron mikroskopisinde myelinsiz ve ince myelinli liflerde azalma, perinöryum ve dorsal kök gangliolarında lamellar tarzda glikosfingolipid birikimi gözlenir (161,162). Sinir ileti çalışmaları genellikle normaldir (159,160).

Kronik nöropatik ağrılarda verilen tedavi ampriktir; gabapentin, karbamazepin ve amitriptilin tedavisinin yararlı olduğu görülmüştür (163). Narkotik ajanlar ve non-streoid antiinflamatuvar ajanlar şikayetlerin düzelmesinde etkisizdir ve renal toksisiteye yol açabilir, bu ajanlardan kaçınılmalıdır.

2.3.2. Serebrovasküler Komplikasyonlar

Fabry hastalığındaki serebral tutulum çoğunlukla etkilenen erkek ve taşıyıcı kadınlarda vaskülopatiye ve dilate arteriyopatiye bağlı geçici iskemik ataklara ve çoğunlukla iskemik inmelere sebep olabilir. Hasta erkeklerde istirahat halinde serebrovasküler hiperperfüzyona bağlı stres artışına ve zamanla damar duvarında hasarlanmaya neden olabilir (6).

Fabry hastalığındaki inme bulguları diğer etyolojik sebeplere bağlı iskemik inmelerden farklı değildir ve klinik defisit görülebilir. Beyaz cevher değişiklikleri en iyi FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) MRG kesitlerinde görülür (164-169).

2446 hastalık gözlemsel Fabry Registry çalışmasında 35-45 yaş arası Fabry hastası erkeklerde inme riskinin genel popülasyondaki aynı yaş grubuna göre 10 kat fazla olduğu saptanmıştır. Fabry hastalarında inmenin çoğunlukla kardiyak ve renal tutulumdan önce görüldüğü belirtilmiştir (9).

Başka bir çalışmada homozigot Fabry hastalarında serebrovasküler semptomların başlangıç yaşı ortalama 34 yaş, heterozigotların ise ortalama 40 yaş bulunmuştur. En sık görülen bulgular homozigotlarda hemiparezi, vertigo, dizziness, diplopi, dizatri, nistagmus, bulantı-kusma, baş ağrısı, hemiataksi ve ataksidir. Heterozigotlarda ise hafıza kaybı, dizziness, ataksi, hemiparezi, bilinç kaybı ve duyuusal semptomlardır. En sık görülen anjiyografik ve patolojik özellikler vertebral ve baziler arterlerde genişleme, ektazi ve tortiozitedir.

Beyaz cevher lezyonları yaşla birlikte artış göstererek serebrovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Yapılan bir görüntüleme çalışmasında beyaz cevher lezyonları olan hastaların %37.5 unda nörolojik semptomlar saptanmıştır (170).

Fabry hastası kadınlarda, beyaz cevher lezyon yükü ve serebrovasküler olay varlığı enzim miktarı normal olan hücreler ile enzim eksikliği olan hücrelerin oranına bağlıdır (171,172).

Fabry hastalarında iskemik inmeden korunmada standart inme protokolleri uygulanır. Antiplatelet ajanlardan özellikle klopidoğrel tercih edilmelidir. Klinik deneyime bağılı olarak ASA ile tedavi edilen hastalarda inme rekürrensi sık görülmüştür. Bu nedenle birincil ve ikincil inme korumasında klopidoğrel 75mg/gün önerilir. ASA ve uzun salınımlı dipiridamol kombinasyonu da kullanılabilir. Antihipertansif ajanlar ve statinler de sıklıkla kullanılmaktadır.

Fabry hastalığının kesin tedavisi olmamasına rağmen enzim replasman tedavisinin hastalığı şiddetini ve/veya progresyonunu azalttığı son çalışmalarda gösterilmiştir (155,173-175). Yapılan çalışmalarda, enzim replasman tedavisinin, nöropatik ağrıyı azalttığı fakat inme riskinde azalmaya sebep olmadığı gösterilmiştir (176-178). Ayrıca bazı çalışmalarda enzim replasman tedavisinin inme riskinde artışla ilişkili olabileceği de saptanmıştır (9). Ancak enzim replasman tedavisinin nörolojik sonuçlarını gösteren uzun dönem çalışmalar sınırlıdır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu ileriye dönük kesitsel çalışma 1 Şubat 2017-1 Şubat 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniğinde yatan ve nöroloji inme polikliniğine başvuran 50 yaş altı iskemik inme geçiren hastalar değerlendirmeye alındı. 123 hasta ile çalışma tamamlandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 50 yaş altı olmak
2. İskemik inme geçirmiş olmak
3. Nöroloji kliniğinde yatarak takip edilmek veya nöroloji inme polikliniğine başvurmuş olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

1. 50 yaşından büyük olmak
2. İskemik olmayan serebrovasküler olay geçirmiş olmak

Çalışmamız için hastanemiz etik kurulundan onay alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalar çalışma protokolü hakkında bilgilendirildi ve rızaları alındı.

3.1. Çalışma Protokolü

Hastanemiz Nöroloji kliniğine başvuran hastalardan Kranial MRG veya BBT görüntülemelerinde akut iskemik serebrovasküler olay bulguları olan hastalara iskemik inme tanısı konuldu. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip olan hastalara Fabry taraması yapıldı.

3.2. Fabry Hastalığı Tanısı

Hastalardan steril koşullarda EDTA'lı hemogram tüpüne 2 cc venöz kan örneği alındı. Kanlar uygun şartlarda saklandıktan sonra genetik merkezine nakli gerçekleştirildi. Genetik merkezde GLA geni tüm kodlayan bölgeler ve ekzon intron bağlantı noktalarına bakılarak mutasyon analizi yapıldı. Buna göre Fabry hastalığı tanısı konuldu. Hastalar sonuçlar açısından bilgilendirildi.

3.3. Laboratuvar Ölçümleri

Hastalardan genetik tanı için alınan kan örneğinin dışında, başvuru anında hastaların kreatinin, glukoz, lipid profili (total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid), vitamin B12 ve D, tam kan sayımı, genç iskemik inme belirteçleri olarak homosistein, protein C, protein S, antitrombin 3 antikor, kompleman C3-C4, MTHFR A ve C mutasyonu, F5 Leiden mutasyonu, antikardiyolipin IgM ve IgG, anti ds DNA, lupus antikoagülanı, ANA için de açlık kan örnekleri alındı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi laboratuvarlarında standart biyokimyasal yöntemlerle çalışıldı.

3.4. İnme Skorlaması ve Sınıflaması

İskemik inme geçiren bu hastalarda etyolojik sınıflama TOAST ve OCSP sınıflama sistemleri kullanılarak yapıldı. Prognozu ve inme şiddetini belirlemede ise NIHSS ve mRS kullanıldı.

3.5. Anamnez ve Klinik Değerlendirme

Klinik anamnezde genç iskemik inme etyolojisine yönelik olarak özgeçmişinde hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı, migren öyküsü, travma, oral-genital aft öyküsü, ilaç/alkol/madde bağımlılığı, pulmoner emboli ve derin ven trombozu öyküsü, ayrıca kadınlarda oral kontraseptif kullanımı ve düşük öyküsü sorgulandı. Fabry hastalık tutulumu açısından gelişme geriliği, deri bulguları, göz bulguları, kardiyak yakınmalar, akciğer hastalığı, gastrointestinal yakınmalar, renal yakınmalar ve hastalıklar, kas iskelet sistemi yakınmaları, merkezi ve periferik sinir sistemi yakınmaları detaylı olarak sorgulandı.

Hiperkolesterolemi; başlangıç total kolesterol değeri 200 mg/dl'nin üstünde ve/veya LDL değeri 130 mg/dl'nin üstünde olması veya daha önceden hiperkolesterolemi tanısı alıp tedavi alıyor olması olarak tanımlandı.

Hipertansiyon; iki farklı ölçümde sistemik kan basıncı değeri 140/90 mm Hg'nin üstünde olması veya antihipertansif ilaç kullanıyor olması olarak tanımlandı.

Diabetes mellitus; açlık kan şekeri 126 mg/dl veya üstünde olması, tokluk kan şekeri 200 mg/dl veya üstünde olması, ya da antidiabetik ilaç kullanıyor olması olarak tanımlandı.

Sigara aktif kullanımı ya da daha önce kullanım öyküsü sorgulandı.

Soygeçmişte ailede 50 yaş altında geçirilmiş inme veya kalp hastalığı, Fabry hastalığı olup olmadığı sorgulandı.

Deri tutulumu açısından anjiokeratom, terlemede azalma, sıcak intoleransı sorgulandı.

Kas iskelet tutulumu için kas krampları, lenfödem, fasikülasyonlar ve terminal ekstremitelerde ekstansiyon kısıtlılığı sorgulandı.

Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu açısından açıklanamayan karın ağrısı, bulantı, kusma, epizodik diyare ve tenesmus varlığı sorgulandı.

Kulak tutulumu açısından vertigo, tinnitus, işitme azlığı sorgulandı.

Nörolojik tutulum açısından akroparestezi, nöbet, geçici iskemik atak (GİA), inme veya otonomik disfonksiyon varlığı sorgulandı. Ayrıca gelişme geriliği de nörolojik bulgu olarak değerlendirildi.

Renal tutulum açısından kreatinin ve proteinüri sonuçlarına göre karar verildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (version 16.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde ve sıklık olarak ifade edildi. Tüm değişkenlerin frekans analizleri yapıldı. Parametrelerin ortalama ve yüzdelik değerleri belirlendi.

4. BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğine başvuran 123 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %59,3'ü erkek (73 hasta), % 40,7'si kadındı (50 hasta).

Hastaların yaş ortalaması 42 yıl olarak hesaplandı. Erkeklerin yaş ortalaması 42,8, kadınların yaş ortalaması 41,7 idi.

Hastaların %35,8 'inde (44 hasta) hipertansiyon, %26 'sında (32 hasta) diyabet, %8,1'inde (10 hasta) koroner arter hastalığı, %4,1'inde (5 hasta) kalp kapak hastalığı ve %4,1'inde (5 hasta) atriyal fibrilasyon öyküsü mevcuttu.

Hastaların %40,7'si (50 hasta) sigara kullanıyorken alkol kullanımı hastaların %3,3'ünde (4 hasta) mevcuttu.

Çalışmaya katılan genç inme hastalarının %5,7'sinin (7 hasta) daha önce geçirilmiş iskemik inme öyküsü vardı. Hastaların hiçbirinde derin ven trombozu ya da pulmoner emboli öyküsü saptanmadı.

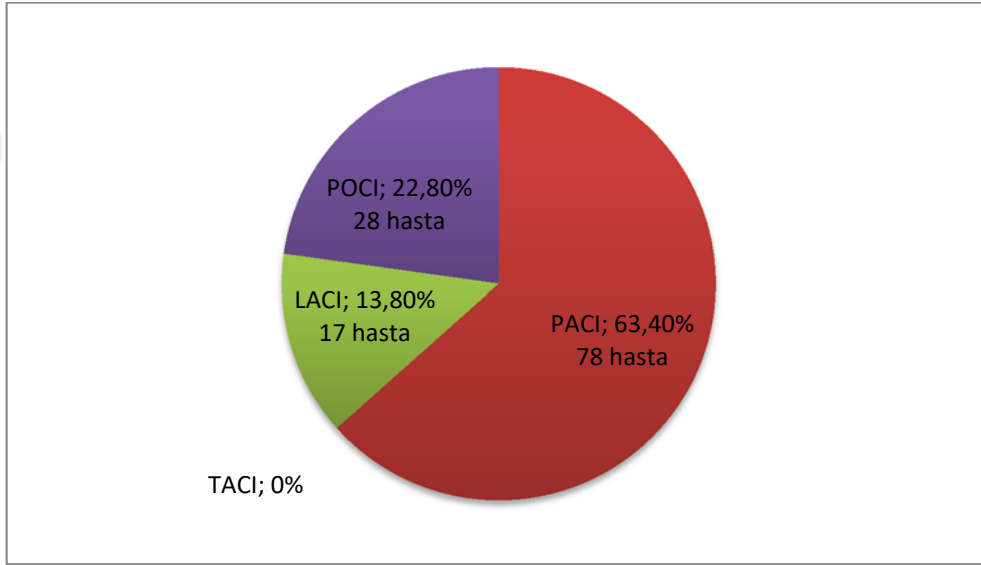
Madde bağımlılığı sadece 1 hastada (%0,8) saptandı.

Hastaların %4,9'unun (6 hasta) ailesinde genç yaşta geçirilmiş iskemik inme öyküsü mevcuttu (Tablo 5).

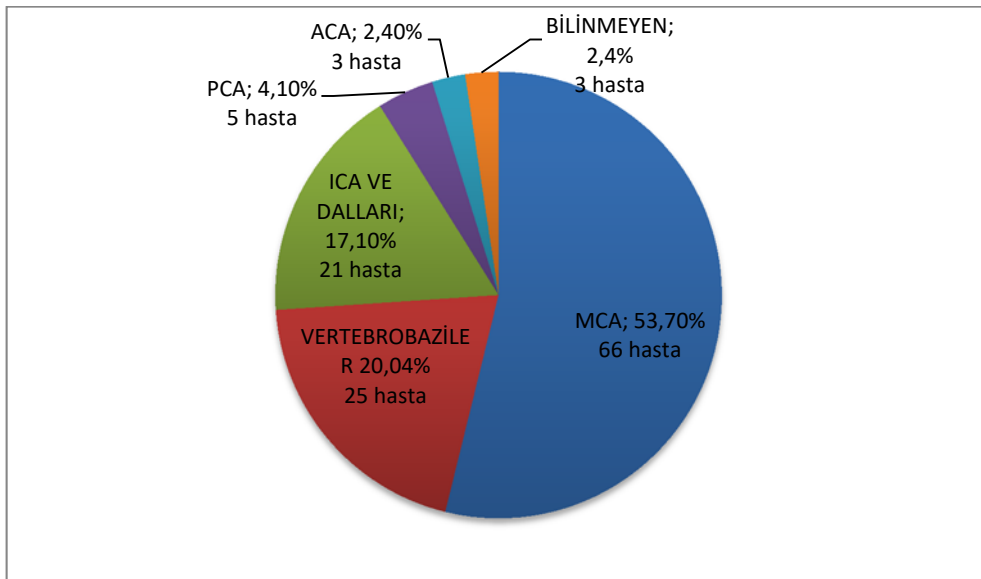
Tablo 5: Hastaların Bazal Klinik ve Demografik Özellikleri

YAŞ (YIL)	42
ERKEK (SAYI)	73/123 (%59,3)
DİYABET	32/123 (%26)
HİPERTANSİYON	44/123 (%35,8)
KORONER ARTER HASTALIĞI	10/123 (%8,1)
KALP KAPAK HASTALIĞI	5/123 (%4,1)
ATRİYAL FİBRİLASYON	5/123 (%4,1)
SİGARA KULLANIMI	50/123 (%40,7)
ALKOL KULLANIMI	4/123 (%3,3)
MADDE BAĞIMLILIĞI	1/123 (%0,8)
GEÇİRİLMİŞ İSKEMİK İNME	7/123 (%5,7)

OCSP sınıflamasına göre hastaların %63,4'ü (78 hasta) PACI, %22,8'i (28 hasta) POI, %13,8'i (17 hasta) LACI olarak saptandı. Hiçbir hastada TACI saptanmadı (Şekil 2). Lezyon yeri değerlendirildiğinde hastaların enfarktılarının %17,1'i (21 hasta) ICA ve dalları, %53,7'si (66 hasta) MCA, %4,1'i (5 hasta) PCA, %2,4'ü (3 hasta) ACA sulama alanındaydı. Vertebrobaziler arter sulama alanında enfarktı olan 25 hasta (%20,4) saptandı. 3 hastanın da (%2,4) lezyon yeri teknik sebepler nedeniyle belirlenemedi (Şekil 3).

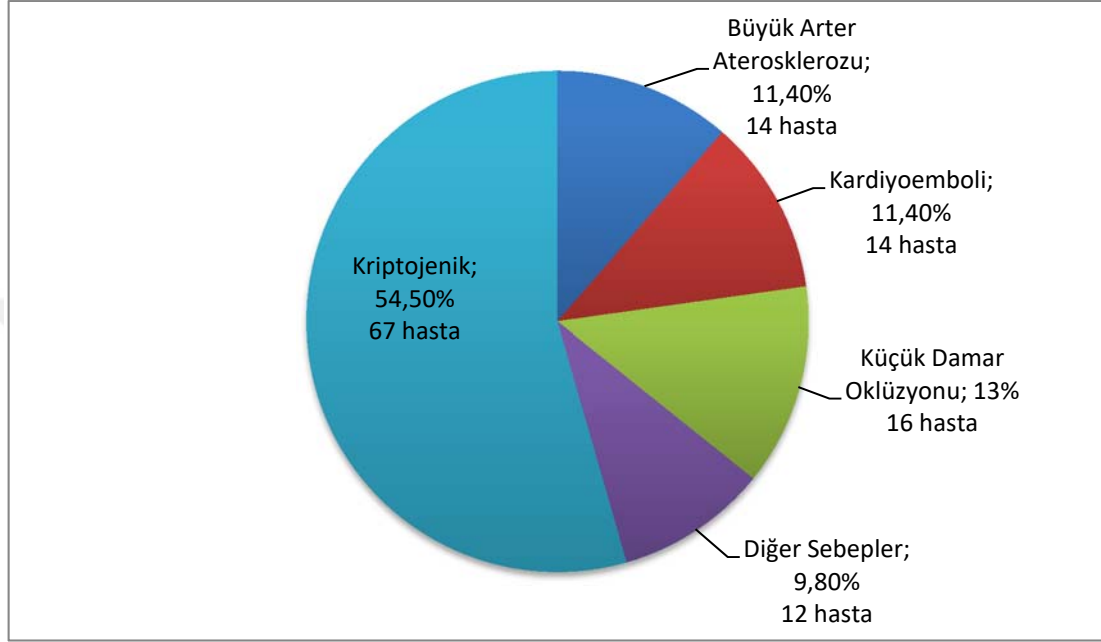


Şekil 2: OCSP sınıflaması



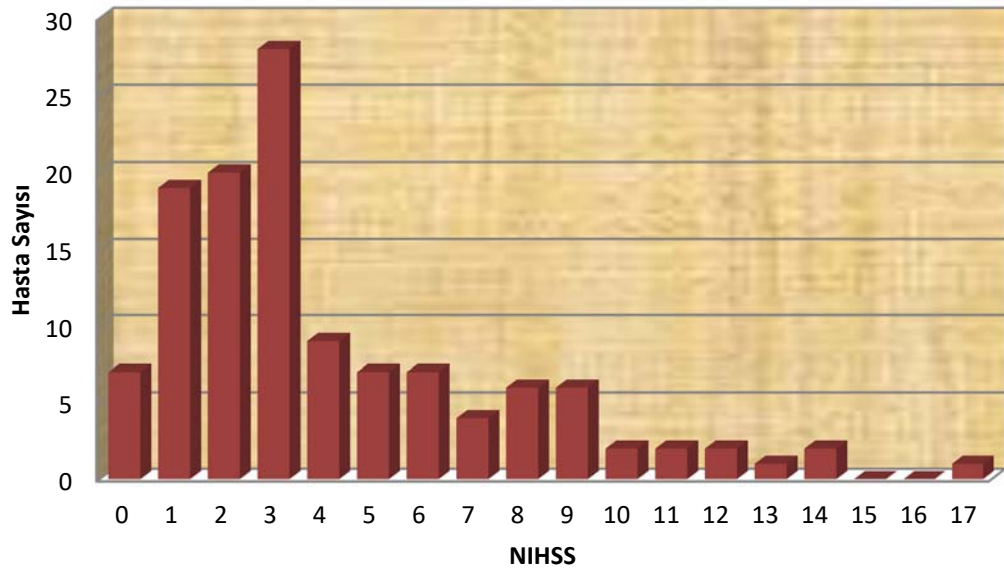
Şekil 3: Lezyon yeri

TOAST sınıflamasına göre etyolojide, hastaların %11,4 'ünde (14 hasta) büyük arter aterosklerozu, %11,4 'ünde (14 hasta) kardiyemboli, %13 'ünde (16 hasta) küçük damar oklüzyonu, %9,8 'inde (12 hasta) diğer sebepler, %54,5'inde (67 hasta) kriptojenik inme olarak tespit edildi (Şekil 4).

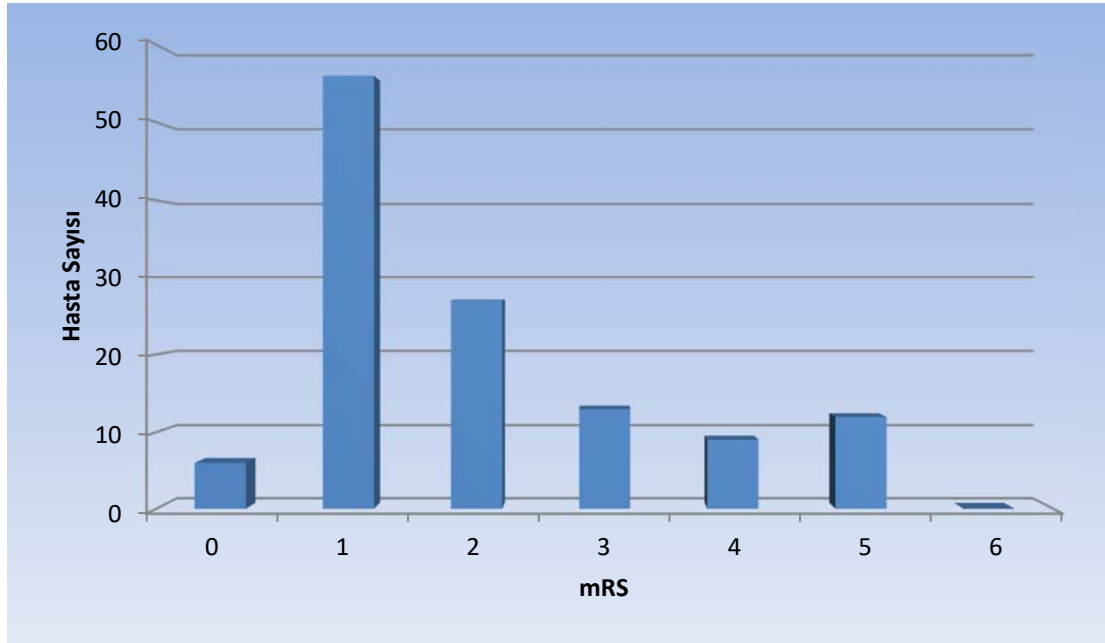


Şekil 4: TOAST sınıflaması

Başvuru anında hesaplanan NIHSS; 0 puan:7 hasta, 1 puan:19 hasta, 2 puan:20 hasta, 3puan: 28 hasta,4 puan:9 hasta, 5 puan:7 hasta,6 puan:7 hasta,7 puan:4 hasta, 8 puan: 6 hasta,9 puan:6 hasta,10 puan: 2 hasta, 11 puan: 2 hasta, 12 puan: 2 hasta, 13 puan:1 hasta,14 puan:2 hasta, 17 puan:1 hasta olmak üzere ortalama 4,14 puan (Şekil 5) ve mRS; 0 puan:6 hasta, 1 puan: 56 hasta, 2 puan: 27 hasta, 3 puan: 13 hasta, 4 puan: 9 hasta, 5 puan: 12 hasta olmak üzere ortalama 1,99 puan olarak hesaplanmıştır (Şekil 6).

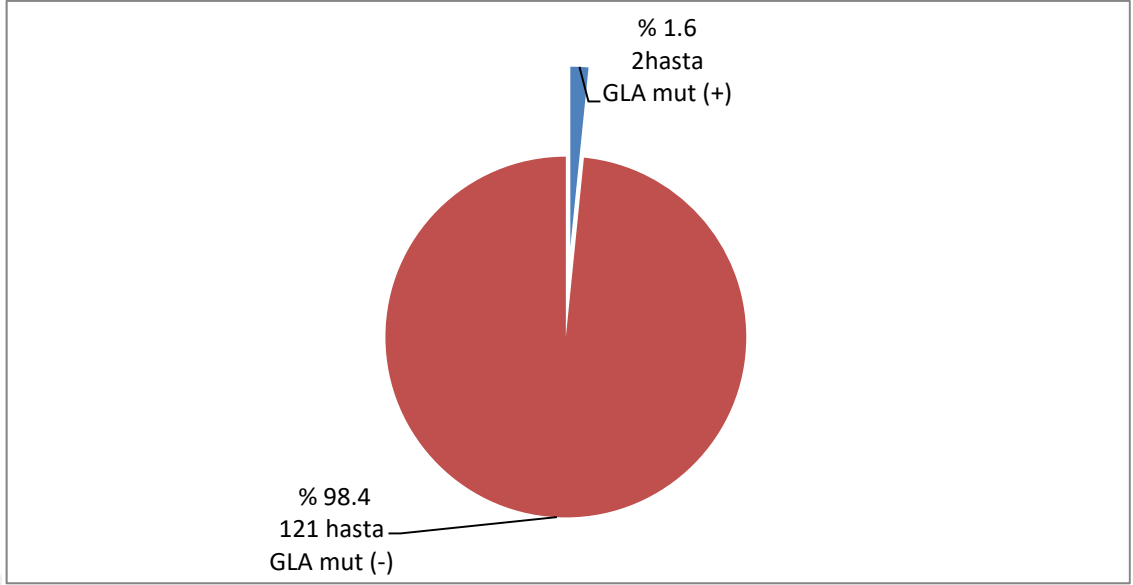


Şekil 5: Hastaların başvuru anındaki NIHSS ları



Şekil 6: Hastaların başvuru anındaki mRS na göre sınıflaması

Hastaların uygun koşullarda alınıp, saklanan ve nakli gerçekleştirilen genetik kan tetkik sonuçları incelendi. Buna göre 2 (%1,6) hastada GLA geninde mutasyon saptandı (Şekil 6). 1 kadın hastada GLA geninde p.V254A (c.761T1>C) (Heterozigot) mutasyonu ve 1 erkek hastada ise p.D313Y (c.937G>T) (homozigot) saptandı (Tablo 6).



Şekil 6: Örneklemdeki GLA mutasyonu sıklığı

Tablo 7: GLA mutasyonu saptanan hastaların özellikleri

HASTA		
YAŞ	37	45
CİNSİYET	KADIN	ERKEK
RİSK FAKTÖRÜ	HİPERLİPİDEMİ GEÇİRİLMİŞ İSKEMİK İNME	HİPERLİPİDEMİ, AF
SULAMA ALANI	MCA	MCA
NIHSS	3	3
mRS	1	1
MUTASYON	p.V254A (c.761T1>C) Heterozigot	p.D313Y (c.937G>T) Homozigot

5. TARTIŞMA

Daha önce yapılan çalışmaların genellikle küçük çaplı olması nedeniyle genç yetişkinlerde iskemik inme risk faktörleri hakkında bilgiler sınırlıdır. Yaşlılarda inme etyolojisi, ateroskleroz ve diğer klasik risk faktörleri ile sıkı bağlantılıyken gençlerde bu spektrum daha geniştir ve çoğu zaman kesin bir nedene bağlanamamaktadır. Genç hastalarda, aterosklerotik olmayan vaskülopatiler (diseksiyon), hematolojik hastalıklar, migren veya genetik bozukluklar özellikle önemli olabilir (179,180).

İskemik inmelerin %27'sinin nedeninin belirlenemediği ve bu oranın gençlerde yaşlılara göre daha fazla saptandığı düşünülmektedir (181). SİFAP (Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Strokes in the Stroke in Young Fabry Patients Study) çalışması 18-55 yaş arası 5023 hastayı kapsayan şimdiye kadar yapılmış genç iskemik inme hastalarında Fabry hastalık sıklığının araştırıldığı en geniş çalışmadır. Birincil amaç genç inme hastalarında Fabry hastalığının prevalansını belirlemektir. Bu çalışmada TOAST sınıflamasına göre en büyük grubu (%33,4) kriptojenik inmeler oluşturmuyordu (14).

Benzer şekilde bizim çalışmamızda da iskemik inme geçiren genç hastaların etyolojik nedenleri TOAST a göre sınıflandırıldığında kriptojenik inmeler (%54,5) ilk sırada yer almakla birlikte; laküner inmeler (%13), ateroskleroz (%11,4) ve kardiyemboli (%11,4), bilinen diğer sebepler (%9,8) sırasıyla bu grubu takip etmektedir.

1993-1996 yılları arasında yapılan Kuzey Manhattan İnme Çalışmasında (NOMASS), gençlerde (45 yaşın altındaki) inmelerin % 55'i kriptojenik iken, daha yaşlı (yaş > 45) grupta % 42 dir (182).

2003 yılında yapılan meta-analizde, genç yaş ile kriptojenik inme sıklığı ilişkili bulunmuştur (183).

Daha önce yapılmış retrospektif çalışmada Fabry hastalığı kriptojenik inme hastalarının %4'ünde gösterilmiştir (18-55 yaş). Bu değer genel inme popülasyonu ile kıyaslandığında %1,2 sıklığına denk düşmektedir. Ayrıca Fabry hastalığı tanısı konulmadan önce, hastaların yarısının özgeçmişlerinde en az bir serebrovasküler olay öyküsü de saptanmıştır (184).

Bizim çalışmamızda da Fabry hastalığı tanısı konulan kadın hastanın özgeçmişinde geçirilmiş iskemik inme mevcuttu. Ayrıca bizim iki hastamızda da MCA sulama alanında enfarkt olmasına rağmen yapılan çalışmalarda özellikle vertebrobaziler sistem enfarktı ve proteinürisi olan hastalarda Fabry hastalığı araştırılması gerektiği önerilmektedir (184). Bu nedenle kriptojenik iskemik inme geçiren genç hastalarda Fabry hastalığı akla gelmelidir.

Çalışmamızda genç inme hastalarında ateroskleroz için risk faktörlerinin de yüksek sıklıkta görüldüğü saptanmıştır. Hastaların %35,8 'inde hipertansiyon, %26 'sında diyabet, %40,7'sinde de sigara kullanımı mevcuttu. SİFAP çalışmasında da özellikle sigara kullanımı hastaların en az üçte birinde saptanmış ve daha önceki yapılan çalışmalarda sigaranın genç iskemik inmelerde doza bağımlı risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada diyabet ve hipertansiyonun da genel popülasyona göre prevalansının 2-3 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (14,185).

Fabry hastalığının sıklığı 117000 doğumda 1 ve 40000 erkekte 1 olarak tahmin edilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar GLA gen analizi ve DBS testi ile GLA aktivite ölçümüne dayanmaktadır. Son çalışmalarda Fabry hastalığının genç iskemik inme hastalarında tahmin edilenden daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Ancak kesin prevalansı bilinmemektedir (184,186-188).

2446 (1243 erkek ve 1203 kadın) Fabry hastasının olduğu Fabry Registry çalışmasında 138 hasta (86 erkek ve 42 kadın) %87 'si iskemik olmak üzere inme geçirmiştir. İnme geçiren hastalarda ortalama yaş, erkeklerde 39 ve kadınlarda 45.7'dir. İlk klinik bulgusu inme olup sonrasında Fabry tanısı konan hastalar erkeklerin %50 'si ve kadınların %38 'i dir. Fabry tanısı konulduğunda inme geçirmiş olup, renal veya kardiyak bulguları olmayanlar erkeklerin %71'ini ve kadınların %77'sini oluşturmaktadır. Bu çalışmaya göre 35-45 yaş arası klasik form Fabry hastası olan erkeklerin inme geçirme riski normal popülasyona göre 10 kat fazla olarak saptanmıştır. Ayrıca inmenin, sıklıkla renal veya kardiyak tutulum olmadan ortaya çıktığı saptanmıştır (9).

Daha önceki yapılan çalışmaların derlemesinde Fabry hastalığına bağlı serebrovasküler semptomların homozigot hastalarda ortalama 34 yaşında ve heterozigot hastalarda ortalama 40 yaşında ortaya çıktığı belirtilmiştir (166). Bizim çalışmamızda 1 (%0,8) p.V254A (c.761T1>C) (Heterozigot) mutasyonu olan 37 yaş kadın hasta ve 1

(%0,8) p.D313Y (c.937G>T) (homozigot) mutasyonu olan 45 yaşında erkek hastada olmak üzere toplamda 2 (%1,6) hastada GLA gen mutasyonu saptanmıştır.

p.V254A (c.761T1>C) (Heterozigot) mutasyonu olan hasta 37 yaş kadın hastanın özgeçmişinde geçirilmiş inme öyküsü vardı, diyabeti, hiperlipidemisi, sigara kullanım öyküsü yoktu. Yapılan laboratuvar incelemelerinde hiperlipidemisi ve proteinürisi olduğu saptandı. Nefroloji poliklinik takibi önerildi ve atorvastatin başlandı. İnme ikincil koruması için hastaya klopidoğrel 75mg/gün başlandı.

Genetik tanı pozitif çıkması sebebiyle aile taramasına başlanan hastanın 5 yaş kızında ve 45 yaşındaki kız kardeşinde de genetik olarak aynı mutasyon saptandı. Bunun üzerine hastanın kızı ve kardeşi metabolizma polikliniğine yönlendirildi.

p.D313Y (c.937G>T) (homozigot) mutasyon saptanan 45 yaşındaki erkek hastanın hiperlipidemisi mevcuttu. 24 saatlik holter EKG monitorizasyonu ile atriyal fibrilasyon saptanan hastanın iskemik inme etyolojisi kardiyoemboli olarak düşünüldü. Tespit edilen bu mutasyon bazı yazarlar tarafından hastalık nedeni bir değişiklik olarak kabul edilirken bazı yazarlar tarafından hastalık nedeni olmayabileceğine dair görüşler bildirilmiştir.

D313Y mutasyonu enzim aktivitesinde %60 oranında azalmaya neden olan bir değişikliktir ve 'pseudodeficiency' alleli olarak tanımlanmıştır. Bu değişiklik normal toplumda yaklaşık 1/200 sıklıkta (0,45/100) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada D313Y mutasyonu olan kişilerde enzimin lizozomal pH da (pH:4,6) stabil olduğu ancak nötral pH da (pH:7.4) aktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir (189).

İnme bulgusu nedeniyle izlenen 493 vakalık bir grupta yapılan çalışmada 12 vakada enzim aktivitesi düşük bulunmuş ve bu 12 vakanın 3 ünde D313Y mutasyonu tespit edilmiştir (187). Lenders ve arkadaşları 9 kişilik bir ailede 7 kişide D313Y mutasyonu tespit etmişler, bu ailede tüm vakaları Fabry hastalığı bulguları ve MRG bulguları açısından değerlendirmişlerdir. Bu ailede mutasyon taşıyan 7 kişinin hepsinde beyaz cevher lezyonları gözlediklerini ve mutasyon olmayan 2 kişide bu lezyonların olmadığını rapor etmişlerdir (190).

Baptista ve arkadaşları 364 iskemik inme, 89 intraserebral hemoraji ve 14 serebral venöz tromboz vakasında yaptıkları çalışmada 12 hastada GLA mutasyonu bulduklarını, bunlardan 5 tanesinin D313Y mutasyonu olduğu ve bu vakaların enzim aktivitelerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (187). Sonuç olarak bu değişiklik mutasyonu

taşıyanların tamamında değil ancak önemli bir kısmında klinik bulgulara neden olmaktadır (191).

Fabry hastalarında iskemik inmeden korunmada standart inme protokolleri uygulanır, kesin tedavisi olmamasına rağmen enzim replasman tedavisinin hastalığı şiddetini ve/veya progresyonunu azalttığı son çalışmalarda gösterilmiştir (173). The National Institutes of Health (NIH) tarafından yapılan bir çalışmada 26 homozigot erkek Fabry hastası randomize 2 gruba ayrılarak 2 haftada 1 olacak şekilde toplamda 12 doz agalsidaz alfa veya plaseboyla tedavisi yapılmış ve nöropatik ağrıların aktif tedavi alanlarda azaldığı saptanmıştır (175). Ancak diğer bir çalışma olan Uluslararası Fabry Hastalığı Çalışma Grubu'nun çalışmasında 58 Fabry hastası randomize ayrılarak 20 hafta boyunca ERT (agalsidaz beta) veya placebo tedavi uygulanmış ve 2 grup hastada da benzer şekilde nöropatik ağrıların geçtiği saptanmıştır (155). Aynı çalışmanın alt kolu olan enzim replasman tedavisinin uzun dönem etkilerini göstermeyi hedefleyen çalışmada, agalsidaz beta tedavisinin 36 ay ve plasebo tedavinin 30 ay uygulanması sonrasında hastaların ağrı skorları McGill anketi ile değerlendirilmiş ve tüm hastalarda düzelme saptanmıştır. Hastaların %8,6'sında (5 hasta) inme veya geçici iskemik atak meydana gelmiştir. Kontrol grubu olmadığı için karşılaştırma yapılamamış olmasına rağmen daha önceki verilerde inme oranının %13,7 olduğu bilinmektedir (192).

Başka bir çalışmada agalsidaz alfa tedavisinin uygulandığı daha önceden inme öyküsü olmayan 25 erişkin erkek Fabry hastasında, 4-4,5 yılın sonunda 4 hastada (%16) inme veya geçici iskemik atak saptanmıştır (193). Yapılan çalışmalarda enzim replasman tedavisinin erken veya geç başlanması da, inme veya geçici iskemik atak gelişimiyle ilişkisi saptanmamıştır (177,194). Sonuç olarak, enzim replasman tedavisinin, nöropatik ağrıyı azalttığı fakat inme riskinde azalmaya sebep olmadığı gösterilmiştir (176-178).

Ayrıca bazı çalışmalarda enzim replasman tedavisinin inme riskinde artışla ilişkili olabileceği de saptanmıştır (9). Enzim replasman tedavisinde kullanılan agalsidaz alfa ve betanın kan beyin bariyerini geçmediği bilindiğinden, vaskülopatiyi önleyici etkisiyle inmeden koruduğu düşünülmektedir. Ancak enzim replasman tedavisinin nörolojik sonuçlarını gösteren uzun dönem çalışmalar sınırlıdır.

Geçirilmiş iskemik inmeleri, nöropatik ağrısı, proteinürisi, sıcak intoleransı ve V254A GLA mutasyonu olan kadın hastaya Fabry hastalığı klinik bulgularını da

taşıdığından enzim replasman tedavisi (agalsidaz alfa) başlandı. Hastanın klinik takiplerinde nöropatik ağrı ve sıcak intoleransı şikayetlerinin azaldığı gözlemlendi.

Ancak erkek hastamızda inme etyolojisi olarak kardiyemboli düşünülmüş olması, Fabry hastalık bulgularının olmaması ve D313Y mutasyonlu hastalarda enzim replasman tedavisinin etkinliği hakkında günümüze kadar herhangi bir yayın bulunmaması nedeniyle enzim replasman tedavisinin hastanın klinik bulgularına göre yapılması planlanarak hasta takibe alındı.



6. SONUÇ

Genç hastaların inme etyolojisinde olası nedenlerin tespiti kısıtlılığı ve kriptojenik inmelerin sıklığının fazla olması nedeniyle, altta yatabilen tedavisi mümkün olan genetik sebeplerin daha ayrıntılı araştırılması gerekmektedir. Özellikle kriptojenik nedenli genç inme hastalarında, nadir karşılaşılan ve genetik geçişli bir hastalık olan Fabry hastalığının olası etiyolojilerden birisi olarak akılda tutulması, taramasının yapılması ve uygun tedavilerin verilmesi gerektiği kanaatindeyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:3733–74.
2. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999;281:249–54.
3. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. J Med Genet 2001;38:750–60.
4. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. J Med Genet 2001;38:769–75.
5. Garman & Garboczi. J Mol Biol 2004;337:319–35; 2. Mehta & Hughes. In: Pagon RA et al. (eds.). Fabry Disease. GeneReviews™, 2011.
6. Moore DF, Scott LT, Gladwin MT, et al. Regional cerebral hyperperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in Fabry disease: reversal by enzyme replacement therapy. Circulation 2001; 104:1506.
7. Toyooka K. Fabry disease. Curr Opin Neurol 2011; 24:463.
8. Biegstraaten M, Hollak CE, Bakkens M, et al. Small fiber neuropathy in Fabry disease. Mol Genet Metab 2012; 106:135
9. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. Stroke 2009; 40:788.
10. Hatano S, Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. Bull World Health Organ 1976; 54 (5): 541-53.
11. Hankey GJ. Stroke how large a public health problem and how can the neurologist help Arch Neurol, 1999; 56: 748-754.

12. Bonitta R: Epidemiology of stroke. Lancet.1992; 339:342-344....
13. Taraka H, Hayashi M, Date C et al. Epidemiologic studies of stroke in Slubata, a Japanese provincial city preliminary report on risk factors for cerebral infarction. Stroke 1985;16:773-780
14. Rolfs A¹, Fazekas F, Grittner U et al, Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study, Stroke. 2013 Feb;44 (2):340-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.663708. Epub 2013 Jan 10
15. Nencini P, Intizari D, Baruffi MC et al, Incidence of stroke in young adults in Florence, Italy. Stroke.1988; 19:977-981
16. Jukka Putaala, MD; Antti J. Metso, MD, PhD; Tiina M,et al. Analysis of 1008 Consecutive Patients Aged 15 to 49 With First-Ever Ischemic Stroke The Helsinki Young Stroke Registry. Stroke. 2009;40:1195-1203.
17. Ashok P, Radhakrishnan K, Sridharan R, Elmangoush M: Incidence and pattern of cerebrovascular disease in Benghazi, Libya. J Neurol, Neurosurgery Psychiatry 1986;49: 519-523
18. Başarıcı İ, Süleymanlar G. Serebral Kan Akımı ve Serebral Metabolizma. Balkan S (Editör). Serebrovasküler Hastalıklar'da. Ankara: Güneş Kitabevi; 2009:17-28.
19. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ders Kitabı Öge E. Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2011; s239-243
20. Kutluk K. İskemik inme. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:1-49.
21. Balkan S. Serebral Vasküler Anatomi. Balkan S (Editör). Serebrovasküler Hastalıklar'da. Ankara: Güneş Kitabevi; 2009:1-8.
22. Hand B, Page SJ, White S. Stroke Survivors Scoring Zero on the NIH Stroke Scale Score Still Exhibit Significant Motor Impairment and Functional Limitation. Stroke Res Treat. 2014;462681:1-6.
23. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. Stroke 1999;30 (8):1538-41.
24. Utku U, Çelik Y. İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S (Editör). Serebrovasküler Hastalıklar'da. Ankara: Güneş Kitabevi; 2009:51-69

25. Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği İnme Tanı ve Tedavi Klavuzu,2015
26. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F: The Lausanne Stroke. Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. Stroke.1998;19:1083-1092.
27. Çoban O. Baykan S. (ed), Öge EA (ed). Serebrovasküler Hastalıklar. Nöroloji Nobel Tıp Kitabevi, 2011; 22. 1: 235-238
28. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, Paik MC, Hauser WA. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. Am J Epidemiol. 1998;147:259–268
29. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Marcus HS. Evaluating the genetic componenet of ischemic stroke subtypes. A family history study. Stroke. 2003;142-144
30. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Chaturvedi S, Creager MA. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011;42:517-84.
31. Balkan S, Topcuoğlu MA. İnme ve Hipertansiyon. Türkiye Klinikleri. 2004; 2 (1): 41-47.
32. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002 Dec 14;360 (9349):1903-13
33. Lopez, A.D., Mathers, C.D., Ezzati, M.,et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. Lancet, 367, 1747-1757, 2006.
34. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ders Kitabı Öge E. Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2011; s236-237
35. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2003.

36. Banerjee C, al. e. Duration of Diabetes and Risk of Ischemic Stroke The Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2012; (43 (5)): p. 1212-1217
37. Kissela BM¹, Khoury J, Kleindorfer D et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care*. 2005 Feb;28 (2):355-9
38. Kannel WB¹, Benjamin EJ Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am*. 2008 Jan;92 (1):17-40, ix.
39. Marini C¹, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005 Jun;36 (6):1115-9. Epub 2005 May 5.
40. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz patogenezi. Tokgözoğlu L (ed). Hiperlipidemi ve ateroskleroz. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.Ş
41. Benfante R, Yano K, Hwang L et al. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men. Implications of shared risk. *Stroke* 1994;25 (4):814-20.
42. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, MacMahon S, Woodward M. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *International Journal of Epidemiology*. 2003; 32: 563-572.
43. Meschia JF, al. e. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; (45 (12)): p. 3754-3832.
44. Zuber M, Mass JL: Epidemiologie des accidents vasculaires cerebraux. *Rev Neurol*. 1992;148:245-255
45. Halliday A, al. e. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2010; (376 (9746)): p. 1074-1084.
46. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ et al. 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: the american Academy of neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006; 37: 1583-1633.

47. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin- converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342: 145–153.
48. Chan W, al. a. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Archives of Internal Medicine*. 2004; (164 (7)): p. 741-747.
49. Abbot RD, Rodriguez BL, Burchfield CM et al, Physical activity in older middle aged men and reduced risk of stroke: The Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol*. 1994; 139: 881-893.
50. Midi İ, Afşar N. (2010-1). İnme risk faktörleri. *Klinik Gelişim Dergisi*. (s. 1-14).
51. Harold P. Adams Jr, MD; José Biller, MD Classification of Subtypes of Ischemic Stroke History of the Trial of Org 10 172 in Acute Stroke Treatment Classification *Stroke*. 2015; 46: e114-e117. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007773.
52. Design of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Adams HP Jr¹, Woolson RF, Clarke WR ve ark. *Control Clin Trials*. 1997 Aug; 18 (4): 358-77.
53. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
54. Rovira A, Grivé E, Alvarez-Sabin J. Distribution territories and causative mechanisms of ischemic stroke. *Eur Radiol* 2005; 15: 416–426.
55. Sacco, R.L., Benjamin, E.J., Broderick, J.P., Dyken, M.D. Easton, J.D., Feinberg, W.M. et al. Risk factor panel, American Heart Association Prevention Conference IV. *Stroke*, 28, 1507-1517, 1997

56. Kutluk K. Alt tip özellikleri. İskemik inme. syf 75-84. Nobel Kitabevi. 2004.
57. Özeren A, Kutluk K (ed). Klinik yaklaşım ve sınıflama. İskemik inme. syf 61-73. Nobel Kitabevi. 2004.
58. Dora B, Balkan S. (2009). Laküner infarktılar. Edt Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. (s. 87-96). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
59. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005;58:688-97.
60. Hakan Ay; Etiologic Classification in Ischemic Stroke: *Turkish Journal of Neurology* 2011;17:1-6
61. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke system. *Stroke* 2007;38:2979-84
62. Paci M¹, Nannetti L, D'Ippolito P, Lombardi B. Outcomes from ischemic stroke subtypes classified by the Oxfordshire Community StrokeProject: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2011 Mar;47 (1):19-23
63. Sarıbaş O, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Akut İskemik İnmelerde Tedavi Yaklaşımları. Balkan S (edt). *Serebrovasküler Hastalıklar*. Antalya, Güneş Kitabevi, 2005: 289-311.
64. Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. Emre M. (edt). *Serebrovasküler Hastalıklar Bölümü*. Antalya, Güneş Tıp Kitabevi, 2013; 669-796.
65. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2013; 44: 870-974.
66. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of

Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (2): 601-636.

67. Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the stroke council of the American stroke association. Stroke 2003; 34: 1056-1083.
68. William J. Powers, Alejandro A. Rabinstein, Teri Ackerson, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association
69. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. Stroke 1997; 28:1702.
70. Barbara Goeggel Simonetti, Marie-Luise Mono, Uyen Huynh-Do, et al. Risk factors, aetiology and outcome of ischaemic stroke in young adults: the Swiss Young Stroke Study (SYSS) Journal of Neurology September 2015, Volume 262, Issue 9, pp 2025–2032
71. Mackay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, et al. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study. Ann Neurol 2011; 69:130.
72. Rodan L, McCrindle BW, Manlhiot C, et al. Stroke recurrence in children with congenital heart disease. Ann Neurol 2012; 72:103.
73. Sinclair AJ, Fox CK, Ichord RN, et al. Stroke in children with cardiac disease: report from the International Pediatric Stroke Study Group Symposium. Pediatr Neurol 2015; 52:5.
74. Lanz J, Brophy JM, Therrien J, et al. Stroke in Adults With Congenital Heart Disease: Incidence, Cumulative Risk, and Predictors. Circulation 2015; 132:2385.
75. Mandalenakis Z, Rosengren A, Lappas G, et al. Ischemic Stroke in Children and Young Adults With Congenital Heart Disease. J Am Heart Assoc 2016; 5.
76. Asakai H, Cardamone M, Hutchinson D, et al. Arterial ischemic stroke in children with cardiac disease. Neurology 2015; 85:2053.

77. Attar H, Sachdeva A, Sundararajan S. Cardioembolic Stroke in Adults With a History of Congenital Heart Disease. *Stroke* 2016; 47:e79.
78. Cheng HH, Rajagopal S, McDavitt E, et al. Stroke in Acquired and Congenital Heart Disease Patients and Its Relationship to Hospital Mortality and Lasting Neurologic Deficits. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17:976.
79. Ricci S. Embolism from the heart in the young patient: a short review. *Neurol Sci* 2003; 24 Suppl 1:S13.
80. Ilercil A, Meisner JS, Vijayaraman P, et al. Clinical significance of fossa ovalis membrane aneurysm in adults with cardioembolic cerebral ischemia. *Am J Cardiol* 1997; 80:96.
81. Ganesan V, Prengler M, McShane MA, et al. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2003; 53:167.
82. deVeber G, Monagle P, Chan A, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998; 55:1539.
83. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999; 94:3678.
84. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000; 31:1283.
85. Maguire JL, deVeber G, Parkin PC. Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. *Pediatrics* 2007; 120:1053.
86. Sarecka-Hujar B, Kopyta I, Skrzypek M, Sordyl J. Association Between the 20210G>A Prothrombin Gene Polymorphism and Arterial Ischemic Stroke in Children and Young Adults-Two Meta-analyses of 3586 Cases and 6440 Control Subjects in Total. *Pediatr Neurol* 2017; 69:93.
87. Waddy SP. Disorders of coagulation in stroke. *Semin Neurol* 2006; 26:57.

88. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1019.
89. Hamedani AG, Cole JW, Mitchell BD, Kittner SJ. Meta-analysis of factor V Leiden and ischemic stroke in young adults: the importance of case ascertainment. *Stroke* 2010; 41:1599.
90. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996; 348:498.
91. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996; 348:505.
92. Heinemann LA, Lewis MA, Thorogood M, et al. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: results from International Study on Oral Contraceptives and Health of Young Women. *BMJ* 1997; 315:1502.
93. Leys D, Bandu L, Hénon H, et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology* 2002; 59:26.
94. Rasura M, Spalloni A, Ferrari M, et al. A case series of young stroke in Rome. *Eur J Neurol* 2006; 13:146.
95. Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, et al. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18:154.
96. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998; 91:288.
97. Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:191.
98. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000; 342:673.

99. Schievink WI, Björnsson J, Piepgras DG. Coexistence of fibromuscular dysplasia and cystic medial necrosis in a patient with Marfan's syndrome and bilateral carotid artery dissections. *Stroke* 1994; 25:2492.
100. Harrer JU, Sasse A, Klötzsch C. Intimal flap in a common carotid artery in a patient with Marfan's syndrome. *Ultraschall Med* 2006; 27:487.
101. Sokalski DG, Copsey Spring TR, Roberts WN. Large artery inflammation in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013; 22:953.
102. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Arthritis in adults with community-acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2006; 6:64.
103. Merritt HH, Adams RD, Solomon HC. *Neurosyphilis*, Oxford University Press, New York 1946
104. Wasay M, Farooq S, Khowaja ZA, et al. Cerebral infarction and tuberculoma in central nervous system tuberculosis: frequency and prognostic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85:1260.
105. Michaels J, Sharer LR, Epstein LG. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection of the nervous system: a review. *Immunodef Rev* 1988; 1:71.
106. Miao Q, Paloneva T, Tuominen S, et al. Fibrosis and stenosis of the long penetrating cerebral arteries: the cause of the white matter pathology in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Brain Pathol* 2004; 14:358
107. Kelly PJ, Furie KL, Kistler JP, et al. Stroke in young patients with hyperhomocysteinemia due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Neurology* 2003; 60:275.
108. Alehan F, Saygi S, Gedik S, Kayahan Ulu EM. Stroke in early childhood due to homocystinuria. *Pediatr Neurol* 2010; 43:294.
109. Ruhoy IS, Merritt JL 2nd, Amlie-Lefond C. Cystathionine beta-synthase deficiency heralded by cerebral sinus venous thrombosis and stroke. *Pediatr Neurol* 2014; 50:108.

110. Hsich GE, Robertson RL, Irons M, et al. Cerebral infarction in Menkes' disease. *Pediatr Neurol* 2000; 23:425.
111. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; 16:481.
112. Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1142:133.
113. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 39-1998. A 13-year-old girl with a relapsing-remitting neurologic disorder. *N Engl J Med* 1998; 339:1914.
114. Cheng YC, Ryan KA, Qadwai SA, et al. Cocaine Use and Risk of Ischemic Stroke in Young Adults. *Stroke* 2016; 47:918.
115. De Silva DA, Wong MC, Lee MP, et al. Amphetamine-associated ischemic stroke: clinical presentation and proposed pathogenesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007; 16:185.
116. Lappin JM, Darke S, Farrell M. Stroke and methamphetamine use in young adults: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88:1079.
117. Yeung M, Bhalla A, Birns J. Recreational drug misuse and stroke. *Curr Drug Abuse Rev* 2011; 4:286.
118. Wolff V, Armspach JP, Lauer V, et al. Cannabis-related stroke: myth or reality? *Stroke* 2013; 44:558.
119. Esse K, Fossati-Bellani M, Traylor A, Martin-Schild S. Epidemic of illicit drug use, mechanisms of action/addiction and stroke as a health hazard. *Brain Behav* 2011; 1:44.
120. Freeman MJ, Rose DZ, Myers MA, et al. Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana "spice". *Neurology* 2013; 81:2090.

121. Fuller M, et al. Epidemiology of lysosomal storage diseases: an overview. In: Mehta A, et al. ed. Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006:Chapter 2
122. Houge G, Skarbøvik AJ. [Fabry disease--a diagnostic and therapeutic challenge]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005; 125:1004.
123. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:236.
124. Barbey et al. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004;2:277–86
125. Schäfer E, Baron K, Widmer U, et al. Thirty-four novel mutations of the GLA gene in 121 patients with Fabry disease. *Hum Mutat* 2005; 25:412.
126. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138:338.
127. Cho ME, Kopp JB. Fabry disease in the era of enzyme replacement therapy: a renal perspective. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:583.
128. Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. *J Pediatr* 2004; 144:S20.
129. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, et al. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1447.
130. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:184.
131. Politei J, Thurberg BL, Wallace E, et al. Gastrointestinal involvement in Fabry disease. So important, yet often neglected. *Clin Genet* 2016; 89:5.
132. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:210.

133. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, et al. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Exp Ophthalmol* 2005; 33:164.
134. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:122.
135. Möhrenschrager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D. Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:189.
136. Lidove O, Ramaswami U, Jaussaud R, et al. Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. International experience and data from the Fabry Outcome Survey. *Int J Clin Pract* 2006; 60:1053.
137. Suntjens EB, Smid BE, Biegstraaten M, et al. Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38:351.
138. Magage S, Lubanda JC, Susa Z, et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:790.
139. Wattanasirichaigoon D, Svasti J, Cairns JR, et al. Clinical and molecular characterization of an extended family with Fabry disease. *J Med Assoc Thai* 2006; 89:1528.
140. Amann-Vesti BR, Gitzelmann G, Widmer U, et al. Severe lymphatic microangiopathy in Fabry disease. *Lymphat Res Biol* 2003; 1:185.
141. Foda MM, Mahmood K, Rasuli P, et al. High-flow priapism associated with Fabry's disease in a child: a case report and review of the literature. *Urology* 1996; 48:949.
142. Backenroth R, Landau EH, Goren M, Raas-Rothschild A. Fabry disease and G6PD in three family members with priapism: is the nitric oxide pathway to blame? *J Sex Med* 2010; 7:1588.

143. Hauser AC, Gessl A, Lorenz M, et al. High prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:715.
144. Papaxanthos-Roche A, Deminière C, Bauduer F, et al. Azoospermia as a new feature of Fabry disease. *Fertil Steril* 2007; 88:212.e15.
145. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet* 2005; 68:93.
146. Cole AL, Lee PJ, Hughes DA, et al. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:943.
147. Grewal RP. Psychiatric disorders in patients with Fabry's disease. *Int J Psychiatry Med* 1993; 23:307.
148. Hoffmann B, Georg Koch H, Schweitzer-Krantz S, Wendel U, Mayatepek E: Deficient alpha-galactosidase A activity in plasma but no Fabry disease– a pitfall in diagnosis. *Clin Chem Lab Med* 2005, 43:1276-1277.
149. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JM, Hollak CE: Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta* 2005, 353:201-203.
150. Hagege AA, Caudron E, Damy T, Roudaut R, Millaire A, Etchecopar- Chevreuil C, Tran TC, Jabbour F, Boucly C, Prognon P, Charron P, Germain DP: Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study. *Heart* 2010
151. Mehta A, Beck M, Eyskens F, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010; 103:641–59
152. Mehta A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009; 374:1986–96
153. Lee K, Jin X, Zhang K, Copertino L, Andrews L, Baker-Malcolm J, Geagan L, Qiu H, Seiger K, Barngrover D, McPherson JM, Edmunds T: A biochemical and

- pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology* 2003, 13:305-313.
154. Germain DP, Fan JQ. Pharmacological chaperone therapy by active-site-specific chaperones in Fabry disease: in vitro and preclinical studies. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47 Suppl 1:S111.
 155. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldeck S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ: Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A - replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001, 345:9-16
 156. Yoshimitsu M, Higuchi K, Dawood F, Rasaiah VI, Ayach B, Chen M, Liu P, Medin JA. Correction of cardiac abnormalities in fabry mice by direct intraventricular injection of a recombinant lentiviral vector that engineers expression of alpha-galactosidase A. *Circ J.* 2006 Nov;70 (11):1503-8.
 157. Gutierrez-Solana L. Advances in the treatment of lysosomal diseases in infancy *Rev Neurol.* 2006 Oct 10;43 Suppl 1:S137-44.
 158. Ogawa K, Hirai Y, Ishizaki M, Takahashi H, Hanawa H, Fukunaga Y, Shimada T., Long-term inhibition of glycosphingolipid accumulation in Fabry model mice by a single systemic injection of AAV1 vector in the neonatal period. *Mol Genet Metab.* 2009 Mar;96 (3):91-6. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.10.017
 159. Luciano CA, Russell JW, Banerjee TK, et al. Physiological characterization of neuropathy in Fabry's disease. *Muscle Nerve* 2002; 26:622.
 160. Scott LJ, Griffin JW, Luciano C, et al. Quantitative analysis of epidermal innervation in Fabry disease. *Neurology* 1999; 52:1249.
 161. Vital A, Vital C, Maleville J. Fabry's disease: an ultrastructural study of muscle and peripheral nerve. *Clin Neuropathol* 1984; 3:168.
 162. Onishi A, Dyck PJ. Loss of small peripheral sensory neurons in Fabry disease. Histologic and morphometric evaluation of cutaneous nerves, spinal ganglia, and posterior columns. *Arch Neurol* 1974; 31:120.

163. MacDermot J, MacDermot KD. Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options. *Eur J Pharmacol* 2001; 429:121
164. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol* 1979; 97:671.
165. Maisey DN, Cosh JA. Basilar artery aneurysm and Anderson-Fabry disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43:85.
166. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol* 1996; 40:8.
167. Garzuly F, Maródi L, Erdős M, et al. Megadolichobasilar anomaly with thrombosis in a family with Fabry's disease and a novel mutation in the alpha-galactosidase A gene. *Brain* 2005; 128:2078.
168. Buechner S, Moretti M, Burlina AP, et al. Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: a clinical and MRG retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:1249.
169. Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke* 2015; 46:302.
170. Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, et al. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology* 1998; 50:1746.
171. Fuller M, Mellett N, Hein LK, et al. Absence of α -galactosidase cross-correction in Fabry heterozygote cultured skin fibroblasts. *Mol Genet Metab* 2015; 114:268.
172. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016; 89:44.
173. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:365.
174. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001; 68:711.

175. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2743.
176. Moore DF, Kaneski CR, Askari H, Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci* 2007; 257:258.
177. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab* 2014; 111:499.
178. El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;:CD006663.
179. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32:2559–2566.
180. Ferro JM, Massaro AR, Mas JL. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2010;9:1085–109
181. Bogousslavsky J¹, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin*. 1992 Feb;10 (1):113-24.
182. Jacobs BS, Boden-Albala B, Lin IF, Sacco RL. Stroke in the young in the northern Manhattan stroke study. *Stroke* 2002; 33:2789.
183. Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke* 2003; 34:2050.
184. Rolfs A1, Böttcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*. 2005 Nov 19;366 (9499):1794-6
185. Love BB1, Biller J, Jones MP, Adams HP Jr, Bruno A. Cigarette smoking. A risk factor for cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol*. 1990 Jun;47 (6):693-8.
186. Brouns R, Thijs V, Eyskens F, Van den Broeck M, Belachew S, Van Broeckhoven C, et al.; BeFaS Investigators. Belgian Fabry study: prevalence of Fabry disease in a cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. *Stroke*. 2010;41:863–868.

187. Baptista MV, Ferreira S, Pinho-E-Melo T, Carvalho M, Cruz VT, Carmona C, et al.; PORTuguese Young STROKE Investigators. Mutations of the GLA gene in young patients with stroke: the PORTYSTROKE study—screening genetic conditions in Portuguese young stroke patients. *Stroke*.2010;41:431–436
188. Wozniak MA, Kittner SJ, Tuhim S, Cole JW, Stern B, Dobbins M, et al. Frequency of unrecognized Fabry disease among young European-American and African-American men with first ischemic stroke. *Stroke*. 2010;41:78–81.
189. Yasuda M¹, Shabbeer J, Benson SD, Maire I, Burnett RM, Desnick RJ. Fabry disease: characterization of alpha-galactosidase A double mutations and the D313Y plasma enzyme pseudodeficiency allele. *Hum Mutat*. 2003 Dec;22 (6):486-92.
190. Lenders M¹, Duning T, Schelleckes M,et al. Multifocal white matter lesions associated with the D313Y mutation of the α -galactosidase A gene. *PLoS One*. 2013;8 (2):e55565. doi: 10.1371/journal. pone. 0055565. Epub 2013 Feb 5.
191. du Moulin M¹, Koehn AF¹, Golsari A²,et al. The mutation p.D313Y is associated with organ manifestation in Fabry disease. *Clin Genet*. 2017 Nov;92 (5):528-533. doi: 10.1111/cge.13007. Epub 2017 Apr 24.
192. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004; 75:65.
193. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, et al. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:345.
194. Anderson LJ, Wyatt KM, Henley W, et al. Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37:969.

8. EKLER

EK-1: Glaskow Koma Skalası (GKS)

Organ	Yanıt	Puan
Gözler	Spontan açık	4 puan
	Sözel uyarana açık	3 puan
	Ağrılı uyarana açık	2 puan
	Cevapsız	1 puan
Motor Cevap	Emirlere Uyar	6 puan
	Ağrıyı lokalize eder	5 puan
	Ağrıya fleksör cevap	4 puan
	Anormal fleksör cevap	3 puan
	Ağrıya ekstansör cevap	2 puan
	Cevapsız	1 puan
Sözel Cevap	Oryante	5 puan
	Dezoryante	4 puan
	Anlaşılmaz kelimeler	3 puan
	Anlaşılmaz sesler	2 puan
	Cevapsız	1 puan

EK-2: National Institutes of Health Stroke Scale Score (NIHSS)

1a-Bilinç Düzeyi	0= Alert 1= Hafif uyarıya cevap veriyor 2= Ağrılı uyarana cevap veriyor 3= Cevapsız veya sadece refleks cevabı var
1b-Bilinç Düzeyi Soruları (Kaç yaşındasın?) (Hangi aydayız?)	0= İki soruya doğru cevap 1= Bir soruya doğru cevap (veya entübe, disatri, dilimizi bilmiyor) 2= İki soruya da yanlış cevap
1c-Bilinç Düzeyi Emirleri (Gözlerini aç kapa) (Sağlam eli aç kapa)	0= İkisini de yapıyor 1= Birisini yapıyor 2= Hiçbirisini yapamıyor
2- Bakış	0= Normal 1=Parsiyel bakış parezisi, bir ya da iki gözde anormal bakış 2=Zorunlu bakış, total parezi
3- Görme Alanı	0= Vizüel kayıp yok 1= Parsiyel hemianopi 2=Komplet hemianopi 3=Bilateral hemianopi veya körlük
4- Fasiyal Paralizi (Bilinç kapalı ise ağrılı uyarana mimik yanıtı)	0=Yok 1=Hafif paralizi, asimetrik gülümseme 2=Alt yüzde parsiyel paralizi 3=Yüzün üst ve altında tam paralizi
5- Motor (Kollar) Oturarak 90,yatarak 45 derece (10 sn. havada tutulur)	0= Normal 1= Tutuyor ama tam değil (3-4/5 KG) 2= Graviteye direnemiyor (2/5 KG) 3= Minimal hareket var (1/5 KG) 4= Hiç hareket yok (0/5 KG)
6- Motor (Bacaklar) Yatarak 30derecede (5 sn)	0= Normal 1= Tutuyor ama tam değil (3-4/5 KG) 2= Graviteye direnemiyor (2/5 KG) 3= Minimal hareket var (1/5 KG) 4= Hiç hareket yok (0/5 KG)
7- Ekstremitede Ataksi	0= Yok (ya da hemiplejik) 1= Üst veya alt ekstremitede var veya değerlendirilemiyor. 2= Hem üst hem alt ekstremitede var

8- Duyu	0= Normal 1= Hafif-orta şiddette kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor 2=Tam kayıp hasta dokunuşu bile algılamıyor
9- Konuşma	0= Normal 1= Hafif –orta şiddette afazi (anlaşılır değil) 2= Ciddi afazi (hiç bilgi alış veriş yok) 3=Tamamen sessiz veya komada
10- Dizartri	0= Yok 1= Hafif-orta şiddette dizartri 2= Anlaşılmaz artikülasyon veya sessiz
11- İnkâr (Neglect)	0= Yok 1= Parsiyel neglect 2=Total neglect

EK-3: Modifiye Rankin Skalası

SKOR	BULGULAR
0	Hiç semptom yok
1	Belirgin defisit yok, semptomlara rağmen hasta günlük aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor.
2	Hafif defisit; geçmişte yaptığı bütün aktiviteleri yapamıyor ama yardım olmaksızın kendi işlerini yapabiliyor.
3	Orta derecede defisit; kısmen yardıma ihtiyacı var, ama kendi başına yardımsız yürüyebiliyor.
4	Ağır defisit; yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor.
5	Çok ağır defisit; yatağa bağımlı, enkontinan ve sürekli hemşire bakımına ve dikkatine muhtaç.
6	Ölüm