

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**GENÇ SVO HASTALARINDA HEMOGRAM PARAMETRELERİ
VE TROMBOFİLİ PANELİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nefize ÖZTÜRK YAVAŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Serpil YILDIZ

Temmuz 2015

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince eğitimimde emeği geçen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Nebil Yıldız, tez danışmanım Prof. Dr. Serpil Yıldız'a ve Yard. Doç. Dr. Şule Aydın Türkoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında destek olan, birlikte çalıştığım asistan ve personellerimize, tüm ekip arkadaşlarıma bana kattıkları her şey için teşekkürler. Tez yazımında teknik destek sağlayan kuzenim Mehmet Yılmaz'a, gösterdikleri sabır ve anlayış için aileme özellikle anneme, eşime ve sevgili çocuklarıma şükranlarımı sunarım.

Dr.Nefize ÖZTÜRK YAVAŞ
2015-Bolu

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

iii

SİMGELER VE KISALTMALAR

iv

ŞEKİLLER

vi

TABLolar

vii

ÖZET

ix

ABSTRACT

xi

1. GİRİŞ

2. GENEL BİLGİLER

2. 1 İnme

3

2.1.1 Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi

4

2.1.2 İnme İnsidansı

4

2.1.3 İnme Prevelansı

5

2.1.4 İnmede Etiyoloji

5

2.1.5 Serebrovasküler Hastalıkların Sınıflandırılması

6

2.1.6 Gençlerde İnme

8

2.1.7 İnmede Risk Faktörleri

2.1.7.1 Değiştiremeyen risk faktörleri

12

2.1.7.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri

14

2.1.8 Serebrovasküler hastalıkların Tanı Yöntemleri

27

2.1.9 Serebrovasküler hastalıkların Seyir ve Prognuzu

30

2.2 Hemogram Parametreleri

31

2.2.1 Lokositler

31

2.2.2 Trombositler

31

2.2.3 Eritrositler

31

2.2.4 Kan sayım cihazında ölçülen diğer parametreler

32

2.3 Trombofili Paneli	32
2.3.1 Kalıtsal trombofili nedenleri	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
3. 1. Materyal-metod	34
3. 1. 1. Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri	35
3. 1. 2. Kontrollerin çalışmaya dahil edilme kriterleri	35
3. 2. Bireylerin belirlenmesi ve değerlendirme	35
3. 3. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7.KAYNAKLAR	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

SVO	Serebrovasküler olay
SVH	Serebrovasküler hastalık
O2	Oksijen
SKA	Serebral kan akımı
SPB	Serebral perfüzyon basıncı
SVR	Serebral Vasküler Rezistans
SKV	Serebral Kan Volümü
HT	Hipertansiyon
KB	Kan Basıncı
ZE	Zorunlu Endikasyon
AH	Antihipertansif tedavi
ACEİ	Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü
ARB	Aldesteron Reseptör Blokörü
DM	Diyabetes Mellitus
AF	Atrial Fibrilasyon
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	Beyin Tomografisi
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
DAG	Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
BTA	Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi
MRA	Manyetik Rezonans Anjiyografi
DSA	Dijital Subtraksiyon Anjiyografi
GİA	Geçici İskemik Atak

WHO	Dünya Sağlık Örgütü
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	C Reaktif Protein
FMF	Ailevi Akdeniz Ateşi
HDL	Yüksek Molekül Ağırlıklı Lipoprotein
DM	Diyabetes Mellitus
AT3	Antitrombin 3
FVL	Faktör 5 Leiden
PFO	Patenet Foramen Ovale
OKS	Oral Kontraseptif
MMP	Matriks Metalloproteinaz
CMV	Sitomegalovirüs
EBV	Epstein Barr Virüs
HSV	Herpes Simplex Virüs
Lp(a)	Lipoprotein a
Htc	Hematokrit
Hb	Hemoglobin
Neu	Nötrofil
Lenf	Lenfosit
RDW	Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği
PDW	Trombosit Dağılım Genişliği
WBC	Beyaz Hücre Sayısı
Plt	Trombosit

TABLÖLAR

Tablo Sıra No	Sayfa No
Tablo 1. Genç erişkinlerde ve adölesanlarda iskemik inme nedenleri ve risk faktörleri.	9
Tablo 2. İnmede risk faktörleri.	11
Tablo 3. JNC 7'yer göre sınıflaması ve kan basıncı tedavisi.	15
Tablo 4. Nonvalvüler AF'da risk stratifikasyonu ve tedavi tavsiyeleri.	20
Tablo 5. Akut iskemik inme şüphesi olan hastalarda tanı yöntemleri.	27
Tablo 6. Hematolojik parameterler ve normal sınırları.	32
Tablo 7. inme ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve istatistiksel değerleri.	37
Tablo 8. İnme ve kontrol grubunun cinsiyete göre karşılaştırılması	38
Tablo 9. Trombofili değerlerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması	38
Tablo 10. İnme ve kontrol grubunun hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.	39
Tablo 11. Hasta grubunda inme öncesi hemogram değerlerinin istatistiksel analizi	41
Tablo 12. İnme sırasındaki hemogram parametreleri ile kontrol grubunun hemogram parametrelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.	42
Tablo 13. FVL mutasyonu açısından; hasta grubunda kontrol grubuna göre SVO sırasında WBC, nötrofil ve RDW ile karşılaştırılması.	44
Tablo 14. Faktör II açısından; hasta grubunda kontrol grubuna göre SVO sırasında WBC, nötrofil ve RDW karşılaştırılması.	44
Tablo 15. MTHFR C677T ile WBC, nötrofil ve RDW nin ilişkisi.	45
Tablo 16. MTHFR A1298C ile hasta ve kontrol grubunda WBC, nötrofil ve RDW nin ilişkisi.	45

ÖZET

Nefize Öztürk Yavaş,Genç SVO hastalarında hemogram parametreleri ve trombofili panelinin incelenmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, BOLU, 2015

İnme, toplumlarda sosyoekonomik önemi giderek artan bir hastalıktır. WHO ya göre, inme tüm dünyada, en önemli mortalite sebeplerinden ikinci sırada ve gelişmekte olan ülkelerde üçüncü sırada gelmektedir. İnme 15-55 yaş arasındaki genç erişkinlerde de görülebilmektedir ve genç SVO olarak adlandırılmaktadır. Genç yaşta meydana gelen inme ciddi iş ve üretim kaybına neden olmaktadır.

Bu çalışmada genç inmeli hastalarda hemogram parametreleri ve trombofili paneli incelenmiştir. İnme anında inflamasyon varlığı araştırılmış ve bunun göstergesi olan hemogram parametreleri değerlendirilmiştir. İnme ile ilgili risk faktör içindeki değiştirilemeyen risk faktörlerinden birisi olan genetik faktörlerden trombofili paneli (Faktör V Leiden, Faktör II, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonları) ve normal sağlıklı bireylerle, genç SVO'lu hastaların inme esnasındaki ve inmeden önceki hemogram parametreleri değerlendirilmiş ve aralarındaki farklar incelenmiştir. Trombofili paneli parametrelerinin hemogram parametreleri ile ilişkisinin olup olmadığı ve hemogram parametreleri ile trombofili penelinin inme öncesinde erken tanıya ve inme anında tanıya katkısının olup olmayacağını belirlemek amaçlanmıştır.

Bu amaçla genç SVO tanımına uyan, kardiyak nedenler haricindeki bir sebepten inme geçirmiş 47 hasta ile inme geçirmemiş, obez olmayan, hematolojik ve romatolojik hastalığı bulunmayan 47 normal sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir.

Hemogram parametreleri ve trombofili paneli retrospektif olarak incelenmiştir. Kontrol grubunda obez olması, enfeksiyon hastalığı, FMF gibi enfamasyonu artıran hastalıkların olması dışlama kriteri olarak kullanılmıştır.

Zamanında konulmuş bir tanı; yeterli tedavi, tekrar eden inmelerin ve daha ciddi sekellerin önlenmesi açısından gerekli olduğundan, inmenin risk faktörlerinin bilinmesine ve kolay çalışılabilen biyokimyasal markerlara ihtiyaç vardır. İnflamatuar süreçler, hem iskemik SVO'nun bir nedeni olarak, hem de beyin

iskemisinin patofizyolojisinde önemli role sahiptir. Bizim çalışmamızda da genç SVO'lu hastaların ilk inme anındaki hemogram parametrelerinden inflamasyonu destekleyen anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Hemogram parametrelerinden; Hb, Htc, WBC, Neu/Lenfosit oranı, RDW ve PDW nin inme hastalarında infalamasyon göstergesi ve belkide risk tayini için kullanılabileceği çalışmamızda gösterilmiştir. Sitemik inflamasyonun ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığı ve inme ile koroner kalp hastalığı riskini artırdığı bildirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Genç SVO, hemogram parametreleri, trombofili paneli, inflamasyon

ABSTRACT

Nefize Öztürk Yavaş,

Hemogram parameters in young stroke patients and evaluation of thrombophilia panel, Dissertation in medicine, BOLU, 2015

Stroke is a disease with increasing socioeconomic importance in populations. According to the WHO, stroke is worldwide the second leading cause of mortality but ranks third in the developing countries. Stroke can be seen also in young adults aged between 15 and 55 years and called as young stroke. Young stroke causes serious loss of labor and production.

The present study evaluated hemogram parameters and thrombophilia panel. Presence of inflammation during stroke was investigated and hemogram parameters, which are the indicator of this, were evaluated. Thrombophilia panel (Factor V Leiden, Factor II, MTHFR C677T and MTHFR A1298C mutations), which is among genetic factors -one of the unchangeable risk factors for stroke, and hemogram parameters before and after stroke, were compared between normal healthy subjects and young stroke patients and the difference was investigated. It was aimed to determine whether there is a relation between the parameters of thrombophilia panel and the parameters of hemogram as well as whether hemogram parameters and thrombophilia parameters would contribute to early diagnosis before stroke and to the diagnosis during stroke.

For this purpose, 47 patients that met the definition of young stroke and had stroke due to non-cardiac reason and 47 normal healthy subjects, who had not have stroke, were not obese, and had no hematological or rheumatologic disease, were included in the study.

Hemogram parameters and thrombophilia panel were retrospectively reviewed. Exclusion criteria for the control group were being obese or having infectious diseases as well as inflammatory diseases such as FMF.

As timely diagnosis is necessary for adequate treatment and for the prevention of recurrent strokes and serious sequela, knowing the risk factors of stroke and easily analyzed biochemical markers are needed. Inflammatory processes have important role both as the causes of ischemic stroke and in the pathophysiology of cerebral ischemia. In the present study, significant results supporting inflammation were obtained among hemogram parameters of young stroke patients during the first stroke. The present study demonstrated that, among hemogram parameters Hb, Htc, WBC, Neu/Lymphocyte ratio, RDW and PDW can be used as inflammatory markers and maybe even for risk assessment in stroke patients. It was reported that systemic inflammation plays an important role in the development of atherosclerosis and enhances the risk for stroke and coronary heart disease.

Key words: Young stroke, hemogram parameters, thrombophilia panel, inflammation

1. GİRİŞ

İnme spesifik olarak serebrovasküler hastalığa bağlı olarak gelişen, ani yerleşimli, fokal nörolojik bir sendromu ifade etmektedir. WHO'ya göre, inme tüm dünyada, en önemli mortalite sebeplerinden ikinci sırada ve gelişmekte olan ülkelerde üçüncü sırada gelmektedir. İnme 15-55 yaş arasındaki genç erişkinlerde de görülebilmektedir ve genç SVO olarak adlandırılmaktadır. Tüm iskemik inmelerin %15'i genç yetişkinlerde ve adolesanlarda meydana gelmektedir. Genç erişkinlerdeki iskemik inme nedenleri çok heterojendir. Vasküler nedenler, enflamasyon ve genetik faktörler inme nedenlerinden bazılarıdır. Orta yaşta inme prevalansı artar. Amerika Birleşik Devletleri'nde 18-44 yaş arasında 852.000 inmeli hasta olduğu bildirilmiştir.

Serebral kan akımını vizkozite değişiklikleri de etkiler. Hematokritin artması durumunda SKA azalır ve hiperviskoziteye yönelik tedavi ile de SKA artar. Htc yükseldiğinde görülen bu SKA azalması viskozite artışının akımı yavaşlatmasından değil, yüksek hematokrit konsantrasyonunun içerdiği yüksek oksijen içeriğinin etkisiyledir (6,7).

İnme sırasında enflamasyonun olduğuna dair pek çok çalışma bulunmaktadır. Literatür tarandığında inme grubunda yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre kronik aterosklerozun gelişiminde lökositlerin rolü saptanmıştır(148). Lökositlerin hastalığın erken evresinden itibaren aterom plağının oluşumuna katıldığı rapor edilmiştir. WBC'nin enflamatuvar bir cevap olarak aterotrombotik inmenin patogenezinde rol oynadığı çalışmalarda gösterilmiştir(148).

Hiperviskozitenin inme ile ilişkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir(134,135,136).

Yüksek RDW değerleri ile birlikte kardiyovasküler hastalığı olanlarda bu marker artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Yine son zamanlarda yapılan çalışmalarda RDW'nin kardiyovasküler hastalık ve inmede mortalite belirleyicisi olarak kullanıldığı saptanmıştır(140).

PDW ve MPV rutin hematolojik tetkikler sırasında kolayca ölçülebilen, trombosit fonksiyonlarını gösteren bir parametredir. MPV ve PDW ile ilgili yapılmış çalışmalar incelendiğinde MPV nin tüm inme tiplerinde yükseldiği saptanmıştır (156).

Genetik faktörler diğer risk faktörleri ile birlikte inme gelişimi için predispozandır(159,165,166,167). Kardiyak nedenler dışlandığında genç bireylerde

genetik mutasyonlar hiperkoagülabilitéye neden olur ve diğér risk faktörleri ile birlikte iskemik inme gelişimine yol açabilir.

2.GENEL BİLGİLER

2. 1. İnme

İnme spesifik olarak SVO'ya bağlı olarak gelişen, ani yerleşimli, fokal nörolojik bir sendromu ifade etmektedir. SVH ise kan damarlarını ilgilendiren patolojik bir süreç sonucu beyinde oluşan tüm bozuklukları anlatmaktadır ve lümenin emboli veya trombüsle tıkanması, bir damarın yırtılması, damar duvar geçirgenliğinin değişmesi, beyin damarları içinde akan kanın viskozitesinin veya başka özelliklerinin değişmesi gibi durumları kapsar. (1,2)

Dünya Sağlık Organizasyonu (WHO) inmeyi (strok), "vasküler neden dışında gösterilebilir başka bir nedeni olmadan, ani gelişen, 24 saat veya daha uzun sürebildiği gibi ölümle de sonuçlanabilen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğu" olarak tanımlamaktadır (1,8,9,16).

Amerikan Nörolojik Bozukluklar ve İnme Ulusal Enstitüsü ise [National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)] serebrovasküler hastalığı şu şekilde tanımlamıştır; “beyinin bir bölgesinin, iskemi veya kanama sonucu kalıcı veya geçici olarak etkilenmesi ve / veya beyni ilgilendiren bir yada daha fazla kan damarının primer patolojisi” (11).

Gelişmiş ülkelerde inme, ölüm sebepleri arasında iskemik kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (10,15). Özürlülük ve sakatlık yapma açısından birinci sırada yer alan, endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli yer tutan hastalıktır (14).

Ortalama yaşam süresinin artması ile hastalığın prevalansı da artmaktadır. Özellikle akut dönemde yüksek mortalite ve ileri dönemlerde de morbiditeye yol açmaktadır (2)Özellikle akut dönemde yüksek oranda ölüme yol açması ve yaşayanların önemli bir kısmının da ağır morbiditeye neden olması, uzun süre yardım ve bakım gerektirmesi serebrovasküler hastalıkların önemini arttırmaktadır (1,9).

2.1.1 Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi

Türkiye de SVH'ların epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalardan; en son yapılan ve en geniş kapsamlı verilere Sağlık Bakanlığı ve Hıfzıssıhha Enstitüsünün 2002-2004 yılları arasında yapmış olduğu Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması ile ulaşılabilir (18). Bu çalışmada hane halkı araştırması (12 000), sözel otopsi araştırması (6 000), ikincil veriler kullanılmıştır (17). Ülke genelinde SVH'tan ölüm erkeklerde %15,5, kadınlarda ise 15,7 olarak bulunmuştur. Türkiye'de SVH'ların kentsel ve kırsal alanda dağılımına bakıldığında kentsel alanda 15-59 yaş grubunda erkeklerde %10,7, kadınlarda %7,3 oranında ölüm nedeni olurken, 60 yaş üzerinde bu oran erkeklerde %20,8, kadınlarda ise %20,2 ye yükselmektedir. Kırsal alanlarda SVH'lar erkeklerde %14,5, kadınlarda %16,2 ölüm nedenidir (19). Türkiye'de ölüme neden olan ilk 10 hastalığın dağılımı araştırıldığında kardiyovasküler hastalıklar %21,7 ile birinci sırada, SVH'lar ise %15 ile ikinci sırada ölüm nedenidir (18).

Türkiye'de inme alt tiplerinin dağılımı Avrupa ve ABD'ye göre farklılık göstermektedir (17). Hemorajik inme sıklığı dünya genelinde bildirilen değerlerden daha yüksek olarak ortaya çıkmaktadır. Türk Çok Merkezli İnme Çalışmasında bu sıklıklar %29 hemoraji, %71 iskemi olarak bildirilmiştir (20).

2.1.2 İnme İnsidansı

İnme epidemiyolojisini incelemede en geçerli yöntemlerden biri insidans verileridir. Genç erişkinlerde SVH insidansı yaklaşık 100.000'de 2-11'dir. Tüm SVH'ların % 2-12'sidir (21). 55-64 yaşları arasında insidans 170-360/100.000; 65-74 arası 490-890/100000; 75 yaşından sonra 1350-1790/100000'dir (22,27). Erkeklerde 55-64 yaş arası inme insidansı kadınlara göre 2-3 kat daha fazladır (28,29). 85 yaşına doğru aradaki bu fark azalmaktadır. İnme insidansını 45 yaşından önce tahmin etmenin zor olduğu, bunun sebebinin bu tip inmelerin tüm inmelerin ancak %3-5'ini oluşturması olduğu belirtilmiştir (23). Nencini ve ark. ları(25) 15-45 yaş arası inme insidansının 10/100000 kişi olduğunu bildirmişlerdir. On beş yaş öncesinde perinatal dönem dışındaki inme insidansının 2.7/100000 olduğu tahmin edilmektedir (21,28).

2.1.3 İnme Prevelansı

Yapılan popölasyon tabanlı çalışmaların içinde inme vakaları incelendiğinde inme prevalansının yaşla birlikte arttığı görölmektedir. İnmeli hastaların %75'inin 65 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir.

İnme prevalansı beyaz toplumlarda 500-600/100000 olarak değişmektedir. Bu hızlar ölkelere göre önemli değişiklik göstermektedir. (32,33). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 6.000.000 iskemik, 100.000 hemorajik SVO'lı olgu görölmekte ve bunlarında 175.000'i ölümlle sonuçlanmaktadır (34).

Gençlerde inme prevalansı ve insidansı ise yaşlılara göre daha fazla cinsiyet, sosyoekonomik yapı ve coğrafi özelliklerden etkilenmektedir. Aynı ölkenin farklı bölgelerinde bile genç inme için belirgin farklılıklar gözlenebilmektedir (30).

2.1.4 İnmede Etiyoloji

İskemik inme, etyolojik açıdan tıpta bilinen en heterojen hastalıklardan birisidir. Yüzün üzerinde farklı kardiyak, arteryel, hemodinamik, reolojik ve sistemik bozukluk beyin kan akımının (BKA) kesintiye uğramasına ve buna bağlı iskemik beyin hasarı gelişmesine neden olur (35,36). Tanısal teknolojilerdeki gelişmelere paralel olarak bu rakam her geçen gün artış göstermektedir. Günümüz teknolojisi ile yapılan tanıya yönelik çalışmalar, iskemik inmelerin yaklaşık yarısında birden fazla etyolojik bozukluk olduğunu ortaya koymaktadır (35). Bu hastalarda inme etyolojileri çok farklı kombinasyonlarda ortaya çıkabilir ve bu da etyolojik heterojeniteyi daha da artırır. Bu kadar heterojen bir hastalığın fonksiyonel bir sınıflandırma sistemi kullanmadan anlamak ve tedavi etmek mümkün değildir. Ayrıca, fonksiyonel bir sınıflandırma sistemi klinik çalışmalar için hasta seçimi, genetik ve epidemiyolojik çalışmalar için ise fenotipleme ve prognozun değerlendirilmesi açısından vazgeçilmezdir.

Diğer sistemik hastalıklar;

Tüm iskemik inmelerin %5'inden azını oluşturmakla birlikte serebral perfüzyonu azaltıp infarktolaştıran bir grup hastalıktır. Bu grupta; Primer ya da sekonder vaskülitler, vazospazm ve sistemik hipotansiyon, tümör ile majör arterlerin ekstrinsik kompresyonu, hiperviskozite (polistemi, disproteinemi ya da trombositosis), hiperkoagülabileiteye neden olan durumlar, Moya Moya hastalığı, mitokondrial

hastalıklar, beyin drenajını sağlayan venlerin oklüzyonu, fibromusküler displazi ve arteryal disseksiyon yer alır (2).

Nedeni belirlenememiş iskemik inme;

Bu grupta, ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi saptanamayan, yeterli tetkik edilemeyen ya da yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar değerlendirilir (2). Kriptojenik terimi de kullanılmaktadır.

Son yıllarda yapılan genç SVH çalışmalarında bu tür patolojiler %17-32 oranında saptanmıştır (37,38).

2.1.5 Serebrovasküler Hastalıkların Sınıflandırılması

İnme etiyojisine yönelik ilk sınıflandırmalar, genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış olup, tüm inmeler; iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. İskemik inmeler, gelişmiş ülkelerde erişkinlerde ölüme ve iş görmezliğe en sık neden olan nörolojik hastalıktır ve tüm SVH'lerin %60-80'ini oluşturmaktadır (23).

NINDS tarafından yapılan SVH'ların Sınıflaması.

A- Aseptomatik

B- Fokal beyin disfonksiyonu

1- Geçici iskemik atak

a. Karotid sistemde

b. Vertebrobasiler sistemde

c. Her ikisinde

d. Lokalize edilemeyen

e. Olası geçici iskemik atak

2- İnme

a. Geçici profil

1) İyileşen

2) Kötüleşen

3) Stabil strok

b. İnme tipi

1) Beyin hemorajisi

2) Subaraknoid hemoraji

3) Arteriovenöz malformasyona bağlı intrakranial hemoraji

4) Beyin infarktı

- a) Mekanizmalar
 - (1) Trombotik
 - (2) Embolik
 - (3) Hemodinamik
- b) Klinik sınıflama
 - (1) Aterotrombotik
 - (2) Kardiyoembolik
 - (3) Laküner
 - (4) Diğer
- c) Semptom ve belirtilerin dağılımı
 - (1) İnternal karotid arter
 - (2) Middle serebral arter
 - (3) Anterior serebral arter
 - (4) Vertebrobasiller sistem
- (a) Vertebral arter
- (b) Baziller arter
- (c) Posterior serebral arter
- C- Vasküler demans
- D- Hipertansif ensefalopati

SVH'lar daha ileri çalışmalarda ise, ileri nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılmasıyla, lezyonun patolojisi ile birlikte, lezyon lokalizasyonu ve oluş mekanizması gözönüne alınarak sınıflandırmalar yapılmıştır.

SVH'ların ana tipleri ve sıklıkları

A- Arteriyel inme

1- İskemik inme %85-88 (%72)

a- Geçici iskemiler

-Tekrarlayıcı geçici iskemik ataklar (1- 24 saat arası)

- Uzun geçici iskemik ataklar (1 gün -3 hafta arası)

b- İnfarkt

2-Hemorajik inme % 11- 14 (%28)

B- Venöz inme

1- Yüzeyel kortikal ven trombozu

2- Sinüs trombozu

3- Derin ven trombozu

2.1.6 Gençlerde İnme

İnme genç erişkinlerde (15-55 yaş) nadir bir olay değildir. Birçok seride serebral infarktların yaklaşık %3 den sorumludur (1). Genç erişkinlerde inme insidansı 100.000'de 9-11 arasındadır. ABD'deki tüm inmelerin %3-7'i 15-45 yaş arası kişilerde görülmektedir (2,21).

Etiyolojide kardiyembolizm ve aterosklerotik olmayan vaskülopati önemli yer tutar(2,21,42). Bazı serilerde prematüre serebral ateroskleroz önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur (1,42). Hastaların %23-35'inde etiyolojik faktör tesbit edilememektedir(43,44).

Genç yaş SVH insidansı kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir, özellikle 30 yaş altındaki kadınlarda bu oran artmaktadır(43). Kardiyembolizm, bu yaş dilimindeki SVH'lar içinde en sık etiyolojik faktördür. Tanımlanmış diğer nedenleri içeren en sık etiyolojik faktörler; herediter trombofililer, antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritematozus ve polistemi'dir. Herediter trombofililerin insidansı genç yaş SVH'larda yaklaşık %4'dür(45). Etiyolojide laküner infarktlar %2.5-24.3 sıklığındadır(45). Etiyolojik neden tesbit edilemeyen hastaların 1970'li yıllarda oranı %50 civarında iken günümüzde %30 civarındadır(46). TOAST ölçütlerine göre hastaların neden saptanamayan grubunda bil edilebilmesi için kalp incelemesinin transözofageal ekokardiyografi ile yapılması gerekmektedir(1). Genetik ve hematoloji alanlarındaki gelişmeler ileride etiyolojik nedenleri aydınlatmamızı kolaylaştıracaktır. Sigara kullanımı ve hipertansiyon risk faktörleri arasında en sık görülenleridir.

Diğer çalışmalarda da hipertansiyon, diyabet ve sigara kullanımı en sık risk faktörleri olarak tesbit edilmişlerdir(5,6). Kadınlarda SVH en sık kardiyembolizme bağlıdır, erkeklerden farklı olarak OKS kullanımı, migren ve takayasu arteriti denisbeten sık tesbit edilen faktörlerdir(2,3,5).

Tablo 1: Genç erişkinlerde ve adölesanlarda iskemik inme nedenleri ve risk faktörleri

A.İnme Etiyolojisinin Sıklığı
Büyük damar ateroskleroza(%2-%11)
Küçük damar hastalığı(%7-%14)
Kardiyak embolizm (%20-%47)
Diğer saptanamayan nedenler (%20-%34)
Çoklu nedenler(%2-%3)
B.Arteriyal
1.Serebral arter diseksiyonu
2.Geridönüşümlü serebral vasokonstriksiyon sendromu
3.Moyamoya Hastalığı
4.Orak Hücreli Anemi
5.Çocuklukta serebral arteriopati
6.Prematür ateroskleroz, lipohyalinöz
7.Radyasyona bağlı arteriopati
8.Migrenin tetiklediği inme
9.Madde kullanımına bağlı inme(kokain,amfetamin,ektasy)
10.İnfeksiyon arteriopatisi(varicella, tbc, mantar veya bakteriyel enfeksiyon sonrası)
11.İnflamatuvar arteriopati(Takayasu arterit,Temporal arterit,CNS'nin primer anjitis,PAN, Behçet Hastalığı, Churg-Strauss sendromu, Kolhlmeier-Degos Hastalığı)
12.Genetik arteriopatiler(Fabry hastalığı, fibromusküler displazi, dolikoektazi, Susac sendromu,serebral otozomal dominant arteriopati,TREX1 mutasyon hastalığı, MELAS, hiperhomosisteinemi, nörofibromatozis tip 1)
C.Kardiyak
1.Patent foramen ovale
2.Konjenital kalp hastalığı
3.İnfeksiyöz veya non-bakterial trombotik endokardit
4.Romatizmal kalp kapak hastalığı
5.Kardiyak operasyon veya kateter uygulanması
6.Aritmi(AF,hasta sinüs sendromu)
7.Kalp tümörleri(arterial miksooma, papiller fibroelastoma)
8.Kalp krizi
9.Dilate kardiyomiopati
D.Hematolojik
1.Hemarinin indülediği trombositopeni
2.Protein S, protein C veya antitrombin, Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonunun neden olduğu hiperkoagülibilite durumları
3. Edinilmiş hiperkoagülibilite durumları(kanser, hamilelik,OKS kullanımı, hormon tedavisi,Nefrotik sendrom,antifosfolipid sendromu)
4.Primer hematolojik hastalıklar(Polisitemia vera, asansiyel trombositopeni, paroksizmal nokturnal hemoglobüri,trombotik trombositopenik purpura, lösemi,lenfoma,multipl myeloma)

TOAST ve B.Aneesh ve arkadaşlarının çalışmasından modifiye edilmiştir.

2.1.7 İnmede Risk Faktörleri

Son dekadlarda inme nedenli ölüm oranı düşmekle birlikte inme, halen major bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Akut iskemik inmede uygulanan tromboliz ve diğer tedavilerdeki ilerlemelere karşın inmede en etkili yaklaşım halen birincil korunmadır(39).

Risk faktörlerinin belirlenmesinde başlıca veriler çok merkezli, çok sayıda birey ile yapılmış, randomize epidemiyolojik çalışmalara dayanmaktadır(2). Bu çalışmaları ışığında risk faktörleri kontrol edildiği takdirde inme insidansının azalacağı ortaya konulmuştur. Tedavi edildikleri takdirde inme insidansının azalacağı belirlenen risk faktörleri “kesinleşmiş risk faktörleri” başlığı altında incelenirken, diğer risk faktörleri ile etkileşimleri nedeniyle daha az nedensellik gösteren risk faktörleri ise “kesinleşmemiş risk faktörleri” olarak ele alınmaktadır. Diğer bir ayırım da bir bölüm risk faktörünün kalıtsal, bir bölümünün ise çevresel ve kişinin yaşam stili ile ilintili olmasına göre yapılmaktadır. Bu özellikler ele alındığında inme risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilir risk faktörleri olarak sınıflanmaktadır (48).

Tablo 2: İnmede Risk Faktörleri

I. Değiştirilemeyen risk faktörleri
a. Yaş
b. Cinsiyet
c. Irk
d. Aile öyküsü/genetik
e. Ailede inme ya da geçici iskemik atak öyküsü
II. Değiştirilebilir risk faktörleri
a. Kesinleşmiş faktörler
1. Hipertansiyon
2. Sigara
3. Diyabetes Mellitus, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı
4. Kardiyovasküler hastalıklar (Koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı)
5. Asemptomatik karotis stenozu
6. Atrial fibrilasyon
7. Orak hücreli anemi
8. Dislipidemi
9. Obezite
10. Diyet ve beslenme alışkanlığı
11. Fiziksel inaktivite
12. Postmenapozal hormon tedavisi
b. Kesinleşmemiş faktörler
1. Metabolik sendrom
2. Alkol kullanımı
3. Hiperhomosisteinemi
4. İlaç kullanımı ve bağımlılığı
5. Hiperkoagülabilité (ACA, LA, FVL ve protrombin mutasyonu; protein C, proteinS, ve antitrombin III eksikliği)
6. Oral kontraseptif kullanımı
7. İnflamasyon (hs-CRP, CD 40 ligand, IL-18)
8. Enfeksiyon (C.pnömonia, H.Pylori, CMV, periodontal hastalıklar)
9. Migren
10. Yüksek Lp(a), yüksek Lp-(PLA2)
11. Uykuda solunum bozuklukları

Tablo Goldstein LB. modifiye edilmiştir

1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörlerine sahip hastalar en yüksek riske sahip olmakla birlikte, değiştirilebilir riskfaktörlerinden korunma ve bu faktörlerin tedavisinden yarar görebilirler.

a. Yaş: Yaş ilerledikçe inme riski artmaktadır. 55 yaşından sonraki her on yılda bu risk 2katına çıkmaktadır(49,50).

b. Cinsiyet: İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazlagörülmektedir. Ancak 35-44 yaş arası ve ≥ 85 yaşındakikadınlarda inme insidansı erkeklere göre daha yüksek oranlardadır. Gebelik ve oral kontraseptif kullanımı genç kadınlarda riski artırırken, ileri yaşta ise erkeklerinkardiyovasküler hastalıklar nedeni ile daha erken yaştaölümü neden olarak gösterilmektedir(49,50,52).

c. Irk: Hastalık üzerine ırk ve etnik kökenlerin etkisini ayrı düşünmek zor olabilir. Afrika ve Hispanik kökenli Amerikalılarda, Avrupa kökenli Amerikalılara göre inme insidansı ve ölüm oranı daha yüksek oranda bulunmaktadır(53). Toplum tabanlı ateroskleroz risk çalışmasında, zencilerde beyazlara göre inme insidansı daha yüksek oranda saptanmıştır(54). Zencilerde hipertansiyon, obezite ve diyabetin daha yaygın oranda bulunması da olası faktörler arasındadır(55). Bazı Asya gruplarında daimi inme insidans hızı yüksek oranlara ulaşmaktadır. Sonuç olarak siyah ve sarı ırkta, beyaz ırka göre inme insidansı daha fazladır(56).

d. Aile öyküsü/genetik: Hem paternal hem maternal inme öyküsü, kişide inme riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur(57). Bunlar aile bireylerinin benzer kültürel/çevresel ve yaşam stili faktörlerini paylaşması, bazı genetik özellikleri taşımasından kaynaklanıyor olabilir(58). İkiz çalışmaları inme riski için ailesel kalıtıma ilişkin güçlü veriler taşımaktadır. Monozigot ikizlerde inme riski dizigot ikizlere göre daha yüksek olup, bu fark 5 katına kadar ulaşmaktadır(16). Daha sonra tartışılacak olan hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi risk faktörleri de hem genetik hem de çevresel faktörleri içermektedir(59,60). Bazı vakalarda metilentetrahidrofolatredüktaz (MTHFR) geninde bir ya da daha fazla mutasyon kandahomosistein düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır(61). Birçok koagülopati otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır. Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu, protein C, protein S eksikliği ve diğer faktör eksiklikleri venöz tromboz riskini arttırmaktadır(62). Lupus antikoagulanı ve antikardiolipin antikorları yaklaşık

%10 olguda ailesel olabilir(63). Çeşitli pıhtılaşma faktörleri (örn; faktör V, VII,X, XI, ve XIII) otozomal resesif olarak kalıtılır ve yenidoğan ve çocukluk döneminde intrakranial kanamalara yol açabilir. Arterial disseksiyon, Moyamoya sendromu ve fibromusküler displazi vakalarının %10-20 kadarı genetik ve ailesel özellik taşımaktadır(64,65). Genetik çalışmalar çeşitli haplotip tipleri ile inme arasında ilişkinin olabileceğini ortaya koymakla birlikte, henüzpatojenik olabilecek bir mutasyon bulunmamıştır(48). Nadir genetik hastalıklarda da inme görülebilmektedir. Bunlارarasında CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), Marfansendromu, Fabry hastalığı, NörofibromatözisTip I ve II'de artmış inme riski bulunmaktadır(48,66). Genetik faktörler için henüz spesifik bir gen tedavisi mümkün olmadığı için, değiştirilemez risk faktörleri arasında yer almaktadır. Ancak önümüzdeki dekadlarda gentedavisi üzerindeki çalışmalar bu faktörün değiştirilemezolduğu konusunda tartışmaları da birlikte getirecektir.

e. Ailede inme ya da geçici iskemik atak öyküsü: Dahaönce inme geçirmiş bir kişide tekrar inme geçirme riski, geçirmemiş kişiye göre daha fazladır. Geçici iskemik atak(GİA) inme habercisi olup, bir ya da daha fazla sayıda GİA geçiren kişi, aynı yaş ve cinsiyetteki bir kişiye göreyaklaşık 10 kat artmış inme riski taşır. GİA'ların tanınması ve tedavisi major inme riskini azaltır (67).

2. Değıştirilebilir risk faktörleri

a. Kesinleşmiş faktörler

İnmedeki risk faktörleri kardiyovasküler hastalıklardakirisk faktörleri ile örtüşmektedir. Bu ortak risk faktörlerinin kontrolü vasküler hastalıkların genel olarak azalmasını sağlayacaktır. Nonserebrovasküler aterosklerotikvasküler hastalığı (koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, periferik damar hastalığı gibi) bulunan bireylerdeartmış inme riski bulunmaktadır. Bu durumların tedavisinin, inme riskini de azaltacağı unutulmamalıdır(48).

1. Hipertansiyon: Hipertansiyon hem iskemik, hem dehemorajik inme için major risk faktörü oluşturmaktadır(39,68).

Kan basıncı ne kadar yüksekse, inme riski de o kadar artmaktadır(69). Özellikle sistolik kan basıncı yaşla birlikte yükselmektedir. Framingham çalışmasında 55

yaşından normotansif olan kişilerin, hipertansiyon geliştirme için yaşam boyunca %90 risk taşıdığını göstermiştir(70). Kan basıncının kontrol altına alınması, inme riskinden korunmanın yanında diğer hedef organların (konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği) zarar görmesini de önlemektedir(71). Tüm antihipertansif tedavilerin inme insidansını %35-44 oranında azalttığı saptanmıştır. Sontedavi rehberlerinde kan basıncının <140/90 mmHg olmasını vurgulanmaktadır(72). Ancak DM gibi diğer risk faktörü de olan hastalarda daha aşağı çekilmesi gerektiği de belirtilmektedir(71). Tiazid diüretikleri, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, alfa adrenerejik reseptör blokerleri ve kalsiyum kanal blokerleri gibi farklı katogrideki antihipertansif ajanlar hipertansif hastalarda inme dahil, kardiyovasküler riskleri azaltmaktadır(39,72,73,74).

Birçok hastada ≥ 2 antihipertansif ilaçlarla bu kontrol sağlanabilmektedir(75). Yaşlılarda izole sistolik hipertansiyonu (sistolik kan basıncı >160 mmHg, diyastolik kan basıncı <90 mmHg) kontrol altına almak da önemlidir. “The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)” çalışmasında izole sistolik hipertansiyonu olan hastalara kalsiyum kanal blokeri ve plasebo verilmiş, aktif tedavi edilen grupta inme riskinde %42 azalma saptanmıştır(76). “Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)” çalışmasında alfa blokerli ya da beta bloker eklenmeksizin tiazid grubu diüretik ile tedavi edilen hastalarda inme insidansında %36 azalma bulunmuştur. Hipertansiyon tedavisinin inmenin birincil korunmasındaki yararı açıktır(77). Antihipertansif tedavilerle yapılan birçok çalışma sonunda (STOP, SHEP, Syst-Eur, HOT, ALLHAT, HOPE, PROGRESS, LIFE, SCOPE çalışmaları) farklı antihipertansifler kullanılmış olsa da, her birinde inme riskin azaltma sağladığı sonucuna varılmıştır. Antihipertansif tedavinin etkisine rağmen, toplumun büyük bir bölümü hipertansiyon açısından ya tanısız ya da yetersiz tedavi almaktadır(78). Normotansif bireylerde de inme riskini azaltmak için yaşam stili değişiklikleri ve non-drog tedaviler önerilmektedir(79). “The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)” raporunda hipertansiyon sınıflandırılarak, tedavi yaklaşımları belirlenmiştir (Tablo 3) (99).

Tablo 3:JNC 7'yer göre sınıflaması ve kan basıncı tedavisi

Sınıflama	Sistolik KB (mmHg)	Distolik KB (mmHg)	Z E olmadan	Z E ile
Normal	<120 Ve	<80	AH verilmez	AH verilmez
PreHT	120-139 Veya	80-90	AH verilmez	Z E için tedavi
Evre 1 HT	140-159 Veya	90-99	Sıklıkla Tiazid tipi diüretik; alternatif ACEI, ARB, β -blokör, Ca kanal blokerleri veya kombinasyonları	Zorunlu endikasyon için tedavi: Diğer ilaçlar: (diüretik, ACEI, ARB, β -blokör, Ca kanal blk) ihtiyaç olunan durumda
Evre 2 HT	≥ 160 Veya	≥ 100	Sıklıkla 2 ilaç kombine edilir (genellikle tiazid diüretik ve ACEI veya ARB veya β -blokör veya Ca kanal blk)	Zorunlu endikasyon için tedavi. Diğer ilaçlar (diüretik, ACEI, ARB, β -blokör, Ca kanal blk) ihtiyaç olduğunda

HT: Hipertansiyon, KB: Kan basıncı, ZE: Zorunlu endikasyon, AH: Antihipertansif tedavi

(İnme tanı ve tedavi kılavuzundan modifiye edilmiştir.)

2. **Sigara:** Hemen hemen tüm inme risk faktörlerinin incelendiği geniş ölçekli çalışmalarda (Framingham, Cardiovascular Health Study, The Honolulu Heart

Study) sigara içiminin iskemik inme için kuvvetli bir risk faktörü olduğu, diğer risk faktörlerine göre düzetme yapıldıktan sonra riski yaklaşık 2 kat arttırdığı ortaya konulmuştur(80,81). Ayrıca sigaranın hemorajik inme riskini de 2 ile 4 kat arttırdığı belirlenmiştir(82,82). Çalışmanın meta-analizi sonunda sigara içenlerde içmeyenlere göre, iskemik inme için relatif risk (RR) 1.9 (%95 CI 1.7-2.2), subaraknoid kanama için 2.9 (%95 CI 2.5-3.5) olarak bulunmuştur(83). Sigara aynı zamanda diğer inme risk faktörlerinin de etkisini potansiyelize edebilir. Sigara ve oral kontraseptifler arasında sinerjistik etki bulunmaktadır ve birlikte bulunduklarında iskemik inme riski 7.2'ye, hemorajik inme riski 3.7'ye çıkmaktadır(48).

Kabul gören diğer bir görüş de pasif sigara içicilerde kalp hastalığı riskinin bulunmasıdır(84). Birçok çalışmada pasif sigara içiminin de inme için bir risk oluşturduğu ancak bunun aktif içicilere göre daha az olduğu saptanmıştır(85).

Sigaranın daralmış damarda trombüs oluşumu üzerine akut, ateroskleroz yükünü artırıcı olarak da kronik etkisi bulunmaktadır(86). Tek bir sigaranın bile kalp hızını, ortalama arter basıncını artırıcı etkisi vardır. Aktif ve pasif sigara içiminin ateroskleroz gelişmesi ile ilişkisi bulunmaktadır(87).

En etkili koruma yöntemi asla sigara içilmemesi ve pasif içiciliğin en aza indirilmesidir. Sigaranın kesilmesi ile inme riskinde hızlı bir azalma olmakla birlikte bu hiç sigara içmeyenlerin oranına ulaşmamaktadır(86,88).

Sigarayı bırakma ve bunu devamlı kılma zor ulaşılan bir konudur. Nikotin bağımlıları için davranış terapisi, farmokolojik tedaviler, sosyal destek ve sigarayı bırakma kampanyaları etkili tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır(89).

3. Diyabetes Mellitus, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı:

Tip II DM olan kişilerde ateroskleroza artmış bir duyarlılık, arterojenik risk faktörleride örn; hipertansiyon, obezite ve anormal lipid düzeylerinde artmış prevalans söz konusudur(48).

Olgu-kontrol ve prospektif epidemiyolojik çalışmalar iskemik inmede DM'un bağımsız bir etkisinin olduğunu ve rölatif risk artışının 1.8 ile 6 kat arasında değiştiğini ortaya koymaktadır(90)“Honolulu Heart çalışması”nda diyabeti olanlarda olmayanlara göre tromboembolik inme riskinin 2 kat arttığı

bulmuştur(91).“Framingham Heart çalışması”nda intermittan klodikasyonlu periferik arterial hastalığı olanlarda diyabetin etkisi daha fazla bulunmuştur(92).

Hipertansiyon ve hiperglisemi kombinasyonunun inmeyi de içine alan DM’ye bağlı komplikasyonları arttırdığına inanılmaktadır. Birçok çalışmada sıkı şeker ve kan basıncı kontrolünün daha liberal kontrole göre inme ve diğer kardiovasküler haastalıklara olan etkisi karşılaştırılmış, sıkı kan basıncı kontrolünün fatal ve nonfatal inmede %44 rölatif risk azalması yaptığı bulunmuştur(93).

Diyabetik hastalarda sıkı hipertansiyon kontrolünün inme insidansını belirgin şekilde azaltmasına karşı, sıkı glisemik kontrolün 9 yıllık takipte inmede anlamlı azaltma yapmadığı saptanmıştır(93,94). Yeni tanı konmuş tip I DM hastalarda sıkı hiperglisemik kontrolü sağlamak için uygulanan yoğun tedavilerin nefropati, retinopati ve periferik nöropati gibi hastalığın mikrovasküler komplikasyonlarını önlediği görülmüştür(95).

“The Hearth Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) çalışması” yüksek riskli hastalarda ACEI mevcut tedaviye eklenmesinin, inmede ve kardiyovasküler ölüm oranlarında azalma yaptığı saptanmıştır(96). Diyabet komplikasyonlarının da azaldığı izlenmiştir.

Diyabetik hastalarda statin tedavisinin yararı tartışmalıdır(97). “The Medical Research Council / British Heart Foundation Heart Proteciton çalışması”nda mevcut tedavi rejimine statinlerin eklenmesinin major vasküler olay hızında ve inmede %24 azalma sağladığı, başka çalışmalarda bu oranın %48’e kadar ulaştığı görülmektedir.

ACEI veya ARB’ler ile sıkı kan basıncı kontrolünün diyabetik hastalarda inme riskini azalttığı, glisemi kontrolünün mikrovasküler komplikasyonları önlediği belirlenmesine rağmen, sıkı kan şekeri konrolünün inme riskini azaltmasına ilişkin bilgi ise yeterli değildir. İlk inmesini geçirmeye eğilimli diyabetik kişilerde statin tedavisi riski azaltmakta gözükmektedir(97).

4- Kardiyovasküler hastalıklar:

Bunlar arasında dilate kardiyomiyopati, valvüler kalp hastalıkları (örn; mitral kapak prolapsusu, endokardit, prostetik kalp kapakları), intrakardiyak konjenital defektlerle (örn; patent foramen ovale, atrial septal defekt, atrial septal anevrizma) yer almaktadır(48). Bazı yayınlarda genç popülasyonda kriptojenik inmelerin %40'ını kardiyak kaynaklı embolilerin oluşturduğu bildirilmektedir. Semptomatik ve asemptomatik kardiyak hastalıklar, serbrovasküler hastalıklarla güçlü bir ilişki içinde bulunmuştur(98,99). Miyokard infarktüsü AF gelişmesi açısından risk oluşturmakta ve kardiyojenik emboli kaynağı olabilmektedir. Akut koroner sendrom nadir olarak inme ile ilişkilidir.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile inme insidansı arasında ters bir ilişki mevcuttur. EF <%29 olan hastalarda inme için RR değeri 1.86 olup, EF'daki her %5'lik düşüş inme riskini %18 oranında arttırmaktadır(100).

5- Asemptomatik karotis stenozu: “Cardiovascular Health çalışması”nda, %50'nin üstünde karotis darlığı 65 yaş üzerindeki erkeklerde %7, kadınlarda %5 oranında bulunurken, darlık oranı %75-99 arasında olduğunda bu oranlar sırası ile %1.2 ile %1.1'e düşmektedir(101). Başka çalışmalarda %50-99 arasında asemptomatik karotis stenozu olan kişilerde yıllık inme riski $\approx$ %1 ile %3.4 arasında bulunmuştur(102). Bu çalışmalar kısa takip süresi içermekle birlikte 10 ve 15 yıllık takiplerde de benzer sonuçlara ulaşılmıştır(103).

“The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial” çalışmasında semptomatik darlığın kontralateralindeki 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 riski %2.9'a, total tıkanıklıkta ise %1.9'a düşmektedir(104).

Ancak pek çok çalışma HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin (statin) yaygın kullanıma girmesinden önce yapılmış olup, statinlerin plak stabilizasyonu yaptığı ve karotisteki arterosklerotik hastalığı azalttığı ortaya konulmuştur. Karotis arterdeki asemptomatik stenoz ve üfürüm duyulması, eşlik eden iskemik kardiyak hastalığın önemli bir göstergesidir(103). Geniş çaplı randomize kontrollü

Çalışmalarda asemptomatik karotis arter darlığı bulunan hastaların karotis arter endarterektomisinden fayda gördüğünü ortaya koymuştur(105). Asemptomatik karotis endarterektomiden sonra yarar yaklaşık 2 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak burada da uygulanan merkezdeki cerrahi risk ve komplikasyonu göz önüne alınmalıdır. Cerrahi dışında denenen bir diğer yöntem de karotis anjioplasti ve stent uygulamasıdır. Klinik çalışmalarda karotis stentinin endarterektomiye eşit ya da daha üstünlüğü sınırlıdır. “The Stenting & Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarectomy (SAPPHIRE) Trial” sonucunda bu işlemin karotis endarterektomiden daha aşağı olmadığını bulmuştur. Tedavide bir konrtendikasyon yoksa aspirin önerilmektedir. Yüksek derecede asemptomatik karotis stenozu bulunan hastalarda proflaktik endarterektomi, cerrahi girişimin morbidite/mortalitesinin %3’n altında olduğu merkezlerde seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır. Hasta seçiminde komorbid durumlar, yaşam beklentisi, diğer kişisel faktörler de göz önüne alınmalıdır. Karotis anjioplasti-stent uygulaması endarterektomi işlemindeki cerrahi girişim için yüksek risk taşıyan hastalarda bir alternatif olarak kabul edilebilir(48).

6- Atrial fibrilasyon (AF): Yalnızca AF olan hastalarda diğer risk faktörleri düzeltildikten sonra inme riski 3-4 kat artmaktadır(106). Daha önce geçici iskemik atak ya da inme öyküsü bulunmayan hastalarda senede %2 ile %4 oranında iskemik inme oluşmaktadır(107). Yaş ve ilişkili vasküler hastalıklar birlikte ele alındığında AF hastalarında, inme riski 20 kat artmaktadır(108). Mekanik kapak replasmanı yapılmış tüm hastalarda AF olsun ya da olmasın antikuaglan tedavi uygulanmalıdır.

Mekanik kapağa bağlı gelişebilecek inme riski antitrombotik tedavi verilemediğinde 4.4, aspirin tedavisi altında 2.2, warfarin tedavisi altında ise 1/ 100 hasta / yıldır. Mitral stenoz gibi kapak hastalığı olan hastalarda eşlik eden paroksizmal ya da kalıcı AF de varsa, gelecekte olabilecek embolik inmeler için risk en yüksek olup bu hastalar antikoagüle edilmelidir(109).

Yaş ilerledikçe AF prevalansı artmaktadır. AF için ortalama yaş 75 olarak kabul edilmektedir (106). AF’ye bağlı inmelerde inme alanı daha geniş ve buna bağlı olarak da yarattığı disabilite daha fazladır. Uygun dozda verilen warfarin ile risk

yaklaşık %60, aspirin ile %20 oranında azalmaktadır(110).

2001 ACC/AHA/ECS komisyonlarının çıkardığı rehberde göre ki burada CHADS2 skorlamasından söz edilmektedir, C: konjestif kalp yetmezliği, H: Hipertansiyon, A: yaş (yaş>75), D: Diaybetes Mellitus, S: daha önce geçirilmiş inme ve GİA CHADS 2, nonvasvüler AF olan hastalarda bağımsız inme tahmininde kullanılmak için geliştirilmiştir. Ancak warfarin ile antikoagülasyon sırasında da hastalarda oluşabilecek kanama riski ve hastaların INR için kan vermeyi takip edip edemeyecekleri de göz önüne alınmalıdır Birçok çalışmada AF olan hastaların ancak yarısının warfarin ile antikoagüle edildiği bulunmuştur(39). Bu da yaşlı popülasyonda antikoagülan tedavinin kullanımının yaygın olmadığını göstermektedir. Yaşlı AF (≥ 75 yaş) hastalarda ciddi kanama komplikasyonu riski genç popülasyona göre 2 kat daha fazladır(111). Warfarinsiz iskemik inme riski, kanama riskinden daha yüksek ise antikoagülan tedavi yaşlı AF hastalarda yine de önerilmektedir. Bu da yüksek riskli AF'li hastalarda yaştan bir kontredikasyon oluşturmadığını göstermektedir(74). Yaş, kontrolsüz hipertansiyon, birlikte aspirin veya nosteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı antikoagülan tedavi sırasında yüksek kanama riski taşır. Ayrıca antikoagülan tedavi sırasında kontrolsüz hipertansiyon intraserebral kanama riskini de arttırmaktadır. Bu nedenle kan basıncı kontrolü önem taşımaktadır.

Tablo 4: Nonvalvüler AF'da risk stratifikasyonu ve tedavi tavsiyeleri.

CHADS2 skoru	Risk Seviyesi	İnme Hızı (yıllık)	Risk değerlerine göre tedavi önerileri
0	Düşük	%1	Aspirin (75-325
1	Düşük-orta	%1.5	Warfarin INR 2-3 arası
2*	Orta	%2.5	Warfarin INR 2-3† arası
3	Yüksek	%5	Warfarin INR 2-3‡ arası
≥ 4	Çok yüksek	> %7	

Tablo 4 Tedavi İnme Kılavuzundan modifiye edilmiştir..

*Daha önce inme veya GİA geçirmiş olan tüm nonvalvüler AF olan hastalar yüksek riskli olarak düşünülmeli ve antikoagülan ile tedavi edilmelidir. CHADS2 şeması birincil korunma için uygulanmalıdır.

İnme Tanı Ve Tedavi kılavuzundan modifiye edilmiştir.

7- Orak hücreli anemi: Otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalık olup anormal gen ürünü değişmiş bir hemoglobin zinciridir. Orak hücreli anemi prevalansı düşük olmakla birlikte relatif riski 200-400'dür. Klinik bulgular çok çeşitli olmakla birlikte tipik olarak yaşamın erken evrelerinde ekstremiteler ve kemiklerde ağrılı epizodların olduğu, ciddi hemolitik anemi, organ infarktları (inmedahil) ile belirir. Gelişme geriliği ve kognitif gelişimde retardasyon da eşlik edebilir(1). Özellikle homozigot hastalarda inme riski yüksektir ve 20 yaş civarında inme prevalansı en az %11 oranındadır ancak hastaların pek çoğunda da beyin görüntülemesinde sessiz inme izlerine rastlanmaktadır(112). En yüksek inme riski çocukluk döneminde görülmektedir ki senelik %1 olarak belirtilmektedir, yüksek serebral kan akım hızı olan olanlarda ise %10'a kadar çıkmaktadır. İnme riski olan orak hücreli anemili çocukların transkranyal doppler tetkiki ile taraması önerilmektedir.

8- Dislipidemi: Epidemiyolojik çalışmalar ilkin kolesterol seviyesi ile inme hızı arasında tutarlı bir ilişki gösterememiştir de, daha sonraki geniş popülasyonlu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir(113). Erkek cinsiyetini içeren üç prospektif çalışmada yüksek total kolesterol seviyeleri ile (240 ile 270 mg/dl seviyelerinde) iskemik inme hızında artış gösterilmiştir(113). "The Asia Pasific Cohort Studies Collaboration" çalışmasında, total kolesterolde her 1 mmol/L'lik (38.7 mg/dl) artış iskemik inme hızında %25'lik bir artışa yol açmıştır(82). "The Eurostroke Project"te ise bu artış %6 oranında bulunmuştur. The US Women's Pooling Project çalışmasına 30 ile 54 yaşları arasında kadın hastalar katılmış ve total kolesterolde her 1 mmol/L'lik artışın, fatal iskemik inme riskinde %25'lik bir artışa neden olduğu saptanmıştır. Bu veriler doğrultusunda hem erkek hem de kadın cinsiyetinde dislipidemi ile iskemik inme riski arasında açık bir ilişki gözükmemektedir. Üç prospektif çalışmada, düşük HDL seviyesi ile (<30-35 mg/dl) erkeklerde iskemik inme riskinde artış saptanmıştır. "The Eurostroke project"te düşük LDL'si olan erkek hastalarda daha az iskemik inmeye rastlanırken, kadınlar da bu oran daha yüksek bulunmuştur ki bu cinsiyet farkı Japon ve Amerika çalışmalarında da benzer şekilde sonuçlanmıştır(115).

Yüksek trigliserid (TG) seviyeleri metabolik sendromun bir parçası olduğu ve yüksek TG seviyelerinin de risk teşkil edeceğine dikkat çekilmektedir. HMG-CoA redüktaz

inhibitörlerinin (statinler) iskemik inme korumasında etkisi onaylanmıştır. Başka bir çalışmada statinlerin GİA'ları %25 oranında azalttığı bulunmuştur(115).

9-Obezite ve vücut yağ dağılımı: Kilo durumunun geleneksel sınıflaması vücut kitle indeksine (BMI) göre tanımlanmaktadır. ($BMI = \frac{\text{vücut ağırlığı (kilo)}}{[\text{boy (m)}]^2}$). BMI'si 25-29.9 kg/m²'nin üstünde ise şişman, $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 'nin üstünde olanlar ise obez olarak sınıflandırılır. Son dönemlerde abdominal obezite kavramı önem kazanmaktadır. Burada ya bel-kalça oranı ya da bel çevresi ölçümü kullanılmaktadır. Erkeklerde bel çevresi >102

cm (40 inç), kadınlarda >88 cm (35 inç)'in üzerinde olma abdominal obezite olarak kabul edilmektedir. Geniş çaplı prospektif çalışmalarda artmış kilo ve abdominal yağ dokusu inme riskinde artmaya yol açmaktadır.

Kilo vermenin inme riskini azaltmadaki etkisi klinik gözlemlerle kanıtlanmamış olmakla birlikte, kilo vermenin kan basıncını düşürdüğü ve indirekt olarak inme riski üzerine etkisinin olduğunu göstermektedir.(39)

10- Diyet ve beslenme: Artmış meyva ve sebze, düşük yağ tüketimi, inme riskinde azaltma ile ilişkilendirilmiştir. Bazı prospektif çalışmalarda yüksek sodyum alımının inme riskini arttırdığı, yüksek potasyumun ise azalttığı görülmüştür. Özellikle bu elektrolitlerin kan basıncında değişime yol açarak buna neden olduğudur düşünülmektedir. Günlük Na⁺ alımı $\leq 2.3 \text{ g/gün}$ (100 mmol/gün), K⁺ alımı $\geq 4.7 \text{ g/gün}$ (120 mmol/gün) olarak önerilmektedir(39,48).

11- Fiziksel inaktivite: Düzenli fiziksel aktivitenin kardiyovasküler hastalıklık riskini azaltmada yararlı olduğu görülmüştür. The Framingham Heart, Honolulu Heart Program ve Oslo çalışmaları erkeklerde fiziksel aktivitenin koruyucu etkisini gösterdi. The Nurses' Health ve Copenhagen City Heart çalışmaları kadınlarda fiziksel aktivitenin seviyesi ile inme insidansı arasında ters bir ilişki buldu(39). Fiziksel aktivitenin koruyucu etkisi, kan basıncını düşürmesi, kardiyovasküler hastalıklar için diğer risk faktörlerinin kontrolüne dayanmaktadır. Diğer biyolojik etkenleri olarak plazma fibrinojen ve platelet aktivitesini azaltması, plazma doku plazminojen aktivatörlerinin ve HDL kolesterolünün artmasını içermektedir.

Yapılacak egzersizin orta şiddette, tercihan haftanın her günü, ≥ 30 dk olacak şekilde olması önerilmektedir(116).

12- Post-menopozal hormon tedavisi: Laboratuvar ve gözlemsel çalışmalar post-menopozal hormon tedavisinin kardiovasküler hastalıklardan korunmada ve inmenin ciddiyetini azaltmada yararlı etkilerinin olduğunu göstermekte ise de, randomize çalışmalar bu tedavilerin zararlı olduğu sonucunu ortaya koymuştur. İkinci korumada östradiol ile hormon tedavisinin tekrarlayan inme ve ölüm riskini azaltmadığı, özellikle de ilk 6 ayda riskin daha yüksek olduğu belirlenmiştir(117). “Women’s Health Initiative” çalışması kardiyovasküler hastalıklardan birincil korumada hormon tedavisinin rolünü araştırmayı amaçlamış ancak çalışma vasküler olaylardaki artış nedeni ile yarım bırakılmıştır. İnme riskinde artış izlenmiştir(117). Önceden histerektomi olup da aktif östrojen tedavisi alan kadınlarda da inme riskinin arttığı saptanmıştır. Ancak östrojenin steroid yapısını taşımayan selektif östrojen reseptör molekülleri ile yapılan çalışmada bu ilaçların kardiyovasküler ve serebrovasküler olayları azaltabildiği ancak bunlara ilişkin yeterli verilerin bulunmadığı önerilmektedir(39).

b. Kesinleşmemiş faktörler veya potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörleri

1- Metabolik sendrom: “The National Cholesterol Education Program” metabolik sendromu aşağıdakilerden üç veya daha fazlasının olması olarak tanımlamıştır. (1) Abdominal obezite: bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm’in üzerinde olması; (2) Trigliserid seviyesinin ≥ 150 mg/dl; (3) HDL kolesterol erkekler için < 40 mg/dl, kadınlar için < 50 mg/dl; (4) kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg; (5) açlık glukozunun ≥ 110 mg/dl olmasıdır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) epidemiyolojik çalışmalarda doğrultusunda tanımlamayı modifiye ederek hiperinsülinemiye de eklemiştir. Obezite ve sedanter yaşam stili, diyet ve diğer faktörlerle birleşince metabolik sendromu ortaya çıkarmaktadır. Obezite DM, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon için bir risk faktörüdür. Metabolik sendromun karakteristiği visceral adipozite, insülin rezistansı, inflamasyon ve diyabet ile ilişkilidir(118).

Metabolik sendrom koroner kalp hastalığı, kardiyovasküler hastalık (koroner arter hastalığı ve inmeyi içinealmaktadır) için bir olası nedendir. Metabolik sendroma yol açan nedenlerin tümü iskemik inme için artmışrisk taşırken, metabolik sendromu olan kişilerde bunun spesifik bir risk faktörü olduğu açık değildir. Her bir bileşene müdahale edilmesi gerekirken, yaşam stili ve farmakoterapi de önerilmektedir. Metabolik sendromda egzersiz yapılmalı, kilo verilmeli, uygun diyet uygulanmalı, kan basıncını ve lipidleri düşüren ajanlar kullanılmalı, glisemik kontrol sağlanmalı ve mikroalbuminüri ve proteinüri tedavi edilmeli ve antiplatelet tedavi verilmelidir(48).

2- Alkol kullanımı: Alkol birçok medikal komplikasyona yol açabilir bunlar arasında inme de yer almaktadır. Çalışmalar göstermektedir ki alkol tüketimi ile iskemik inme riski arasında “J” şeklinde bir ilişki mevcuttur. Hafif ya da orta oranda alkol tüketiminin iskemik inmeden koruyucu yönü olurken, çok fazla tüketenlerde bu risk artmaktadır. Hafif ve orta düzeyde alkol tüketenlerde (bu oran kadınlar için ≤ 1 kadeh (12 g alkol), erkekler için ≤ 2 kadeh) alkolün HDL kolesterolü arttırıcı, platelet agregasyonunu ve plazma fibrinojen konsantrasyonunu azaltıcı etkisi vardır. Buna karşın ağır alkol tüketimi hipertansiyona, hiperkoagülabiteye yol açar, serebralkan akımını azaltır. Günde 5 kadehten fazla alkol tüketenlerde inme riskinin %69 oranında arttığı saptanmıştır(119).

3- Hiperhomosisteinemi: Çok sayıda çalışma artmış homosistein düzeyi ile aterosklerotik hastalıklar arasında bir ilişkinin olduğunu desteklemektedir(134). Plazma homosistein düzeyi standardize edilmemiş olmakla birlikte genellikle 5-15 $\mu\text{mol/L}$ normal olarak kabul edilmekte ve $\geq 16 \mu\text{mol/L}$ değerleri hiperhomosisteinemi olarak tanımlanmaktadır. Metil tetrahidrofolat redüktaz genindeki tek nükleotid polimorfizimi, enzimin aktivitesini azaltmakta bu da serum homosistein düzeylerinde artışa yol açmaktadır(1121). Homosistein seviyeleri yaşla birlikte artış göstermekte, genç yaşlarda ise erkeklerde kadınlar göre daha yüksek oranda bulunmaktadır(121). Vitamin B (Folik asit, B12, B6) homosisteinin serum seviyesini azaltmaktadır. Vitamin B takviyesinin aterosklerotik plak progresyonunu azaltacağı düşünülmüşse de, randomize kontrollü çalışmalar inme riski üzerine etkisini teyit etmemiştir.

4- İlaç kullanımı ve bağımlılığı: Kokain, amfetamin,eroin gibi ilaç bağımlılığının inme riskini (hem iskemik hem de hemorajik) arttırdığı bilinmektedir. Bu ilaçların basıncında değişime yol açmakta, infektif endokardit riskini arttırarak buna bağlı embolilere neden olmakta, hematolojik anormallikleri de yol açarak, kan viskozitesine ve platelet agregasyonuna öncülük etmektedir(39)

5- Hiperkoagülabilité: Edinsel ya da kalıtılmış hiperkoagülabite durumlarının (protein C, protein S, FV Leiden mutasyonu, ATIII eksikliği, protrombin 20210 mutasyonu) sıklıkla venöz tromboza yol açtığı bilinmektedir(48). İskemik inme için gerçek risk değerleri kuşku olmaksızın bir çalışmada PFO olan kişilerde hiperkoagülabilité durumunda iskemik inmenin daha sık olduğu gösterilmiştir. Bir diğer hiperkoagülabilité nedeni olan antifosfolipid antikor sendromunda iskemik inme riski yapılan çalışmalarda farklı sonuçları ortaya koymuştur(122).

6- Oral kontraseptif (OKS) kullanımı: Oral kontraseptiflerin inme riskini arttırdığına dair çalışmalar bu konuya yapılmış ilk çalışmalar olup, 1. jenerasyon OK'leri içermektedir ki bunlardaki östrodiol oranı $\geq 50 \mu\text{g}$ 'in üstündedir. Ancak daha sonraki çalışmalarda daha düşük dozda österojen içeren preparatlar kullanılmış ve inme riskini arttırıcı bir faktör olmadığı bulunmuştur(125). Hemorajik inme ile OK kullanımı arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak genç kadınlarda özellikle de Faktör V Leiden veya protrombin gen mutasyonu gibi konjenital trombofilinin varlığında OK kullanımı ile serebral venöz tromboz gelişimi arasında bir ilişki bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda OK kullanımı ile yüksek inme riski taşıyan kadınlarda şu özellikler dikkat çekmiştir. Kadının yaşının ≥ 35 olması, sigara kullanması, hipertansiyon ve diyabetinin bulunması, migren öyküsünün olması, öncesinde tromboembolik olay geçirmiş olmasıdır. Düşük doz OK kullanımı ile inme riskinde kesin yükselme düşük olarak saptanmıştır. Ancak yine de ek risk faktörleri olan kadınlarda OK kullanımı önerilmemektedir(39,125).

7-İnflamasyon: Serebral kan damarlarının endotel yüzeyindeki hasar intralümenal tromboz ve inme için bir risk faktörü olmaktadır. Bir akut faz reaktanı olan CRP'nin

seviyesi ile inme riski ilişkili bulunmuş ve yüksek CRP seviyelerinin inme riskini 2-3 kat arttırdığı gösterilmiştir. Prospektif randomize kontrollü çalışmalarda statinler ile CRP seviyesinin düşürülmesinin koroner arterosklerotik plak progresyonunu ve kardiyovasküler olayları azalttığı belirtilmektedir. Plaktaki inflamatuvar hücreler tarafından salınan matriks proteinleri (MMP9, MMP2, MMP3)'nin fibröz kılıfta rüptüre neden olması nedeni ile semptomatik plaklarda asemptomatik plaklara göre daha fazla oranda bulundukları kanıtlanmıştır(138). Semptomatik plakta artış gösteren bir diğer inflamatuvar sitokin proaterojenik özelliklerde olan IL-18'dir. CD40/CD40 ligand sisteminin de non-kardiyovasküler inme grubundaki kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(39).

8- Enfeksiyon: Birçok bakteriyel patojen koroner aterosklerotik plakta gösterilmiştir. Chlamydia pneumoniae, CMV, H. pylori, H. influenza, M. Pneumoniae, EBV, HSV tip I ve II aterosklerotik plak progresyonu ile şimdiye kadar ilişkisi gösterilmiş olan mikroorganizmalardır. Bu bulgulara rağmen antibiyotik tedavinin iskemik inme riskini azalttığına dair kanıt bulunmamaktadır(48).

9- Migren: Migren ile inme ilişkisi özellikle genç kadınlarda olup, auralı migren öyküsü olanlarda gösterilmiştir. Dutch populasyon tabanlı bir çalışmada migren hastaları ile normal populasyon karşılaştırılmış ve migrenlilerde 7 kat daha fazla oranda, beyinde özellikle arkadolaşımda lokalize sessiz infarktlar saptanmıştır. Bunun atak sıklığı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir(39).

Auralı migren ile inme arasındaki ilişkide patofizyolojik mekanizma olarak, özellikle arka sistem dolaşımindan akımının, kan volumünün azalması, trombosit aktivasyon ve agregasyonunun artışı gösterilmektedir(39).

10-Yüksek Lipoprotein(a) Lp(a): Bir lipid-protein kompleksi olup, proaterojenik ve protrombotik özellikler taşıdığından, koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olarak görülmektedir. Yüksek Lp(a) seviyelerinin iskemik inme riskini de arttırabileceği düşünülmüşse de bulgular bu düşünce ile tamamen uyumlu gelmemiştir. Diğer protrombotik faktörlerle birlikte, yüksek Lp(a) seviyelerinin çocuklardaki iskemik inmede nadiren neden olduğu saptanmıştır. DM ve yüksek

Lp(a)'nin intrakranial büyük arter aterosklerozunda bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya konulmuştur. Yüksek Lp(a) seviyeleri niasin (2000 mg/gün) tedavisi ile %25 oranında azaltılabilmektedir. Diğer lipid düşürücü ajanların Lp(a) seviyesine etkisi bulunmamaktadır(39).

11- Uykuda solunum bozuklukları: Epidemiyolojik çalışmalar horlamanın hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, obezite ve yaştan bağımsız olarak iskemik inme için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. 10 yıllık takibi içeren bir çalışmada obstrüktif uyku apnesi-hipopnesi bulunan erkeklerde fatal-nonfatal kardiyovasküler olay riskinde artış görülmüştür(39).

Horlama uykuda solunum bozuklukların bir işaretçisi olabilir ve ikincil olarak inme riskini artırabilir. Uyku sırasında ortaya çıkan apneik süreçler hipertansiyonu artırır, nokturnal oksijen saturasyonunu düşürür. İlaça dirençli hipertansiyon ile uykuda solunum bozuklukları arasındaki ilişki yüksek bulunmuştur. İleri derecede uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda, oksijen saturasyonu <%65'te, kardiyak aritmiler, AV blok ve AF atakları görülebilir. Oksijen desaturasyonu ile birlikte olan apneik olaylar, abdominal obezite ile derinleşebilir(125). Tedavide CPAP, BIPAP ventilasyonları kullanılmakta, cerrahi girişimler ve prostetik oral aygıtlar denenmektedir.

2.1.8 Serebrovasküler hastalıkların Tanı Yöntemleri

İskemik inme şüphesi olan hastalarda, bazı testler hızlı bir şekilde rutin olarak gerçekleştirilmelidir. Bunun temel amacı, önemli olabilecek alternatif tanıları dışlamak, eşlik eden ciddi durumları tespit etmek, tedavi seçimini desteklemek ve inmenin akut tıbbi ve nörolojik komplikasyonlarını belirlemektir(120).

Tablo 5: Akut iskemik inme şüphesi olan hastalarda tanı yöntemleri.

Tüm hastalarda	Gerekli Olduğu Durumlarda
· Kontrastsız beyin BT veya MRG · Kan glukozu	· Direkt trombin inhibitörü veya direkt faktör Xa inhibitörü kullanımı varsa trombin zamanı veya ekarin pıhtılaşma zamanı · Karaciğer fonksiyon testleri · Toksikoloji taraması

· Oksijen satürasyonu · Serum elektrolitleri/böbrek fonksiyon testleri · Tam kan sayımı, trombosit dahil · Kardiyak iskemi belirteçleri · Protrombin zamanı/INR · aPTT · EKG	· Kan alkol düzeyi · Gebelik testi · Arteriyel kan gazları (hipoksi şüphesi varsa) · Göğüs radyografisi (akciğer hastalığı şüphesi varsa) · Lomber ponksiyon (subaraknoid kanama şüphesi var ve BT’de kan görülüyorsa) · EEG (nöbet şüphesi varsa)
--	---

İnme Tanı ve Tedavi klavuzundandan modifiye edilmiştir(126).

İskemik İnme Tanısı

İnme ve GİA’nın tanımları, önceleri semptom ve bulguların süresine göre belirleniyordu. Klinik gözlem ve modern görüntüleme yöntemleriyle gerçekleştirilen güncel araştırmalar, beyin iskemisinin süresinin ve geri dönebilirliğinin değişken olduğunu göstermektedir. Modern görüntüleme yöntemleri, günümüzde infarktlı beyin dokusuyla, perfüzyonbozulmuş ancak henüz geri dönüşsüz hasar görmemiş dokuyu ayırt etmeyi hedeflemektedir. Sürenin değişken oluşu nedeniyle, inme ile GİA’yı ayırtırmak için sabit bir süre kıstası olmaması gerektiği kanısı bulunmaktadır (1,2,126).

Geçici kelimesi, semptomların kalıcı olmadığını gösterir. Modern görüntüleme ile klinik olarak geçici beyin iskemisi semptom ve bulgularına sahip olmalarına rağmen, beyin infarktlı olan çok sayıda hasta görülmektedir. İskemi eğer doku nekrozuna sebep oluyorsa, iskemiyi geçici olarak tanımlamak doğru değildir. Benzer şekilde,

iskemi sonucu uzun süren bulgular ortaya çıkabilir (ve durumu inme olarak tanımlayabilir), ancak kalıcı bir infarkt gelişmemiş olabilir(126).

İskemik inme, fokal serebral, spinal veya retinal infarkt sonucu gelişen nörolojik disfonksiyon vakasıdır.

GİA, semptomları geçici olan (<24 saat) fokal arteriyel iskemi vepatoloji veya görüntüleme infarkt kanıtı olmayan durumlardır.

Sessiz infarkt ise, görüntüleme veya nöropatolojik olarak MSS infarkt kanıtı olmasına rağmen, bu lezyona bağlı oluşan bir akut nörolojik disfonksiyon hikayesinin olmadığı durumlardır.

Klinik Tanı

İnme ve GİA'nın klinik tanısı için, iyi bir nöroanatom ve vasküler anatomi bilgisigerekli. İnmenin vasküler bir nedenle oluştuğunu ve hangi damarların dahil olduğunu tespit edebilmek için, sürecin beynin neresinde olduğunu göz önünde bulundurmamak gerekir.

İnme mekanizmaları arasında ayırıcı tanıya gitmeden önce, hekimlerin ilk olarak belirtilerin beyin tümörü, metabolik bozukluk, enfeksiyon, demiyelinasyon, intoksikasyon veya travmatik hasar gibi vasküler olmayan bir nedene bağlı olup olmadığını araştırmaları gerekir.

Anamnez ve sistemik hastalıklar hakkında elde edilen bilgiler, patofizyoloji hakkında bilgi verirken, nörolojik muayene hastalık sürecinin yeri hakkında bilgi verir.

İnmetanısı, sıklıkla nörolojik bulgulardan elde edilen bilgi ve nörolojik görüntüleme sağlanan bulguların bir araya getirilmesiyle konur(126)

İnme mekanizmasının belirlenmesi için, hastanın özgeçmişi ve soygeçmişi, geçmişte yaşanmış inme ve/veya GİA varlığı ve niteliği, inme başlangıcı sırasındaki aktivite, fokal semptom ve bulguların seyri, baş ağrısı ve kusma gibi eşlik eden semptomlar ve bilinç kaybı gibi klinik bilgilerin değerlendirilmesi gerekir(1,126)

Fizik muayene, inme mekanizmasının belirlenmesi için ek veri sağlar. Artmış kan basıncı, kardiyomegali veya üfürüm gibi bulgular bu aşamada yardımcı olabilir(1,126)

2.1.9 Serebrovasküler Hastalıkların Prognozu

Tedaviye yön vermek, uygun birtedavi planı belirleyebilmek ve inmeli hasta ve yakınlarının hastaningelecekteki durumu ile ilgili sorularını yanıtlayabilmek için inme hastalarını tedavi eden uzmanlar; inme prognoz konusunda yeterli bilgiye sahip olmalıdır. İyi bir prognoz tahmini ile eldeki olanakların en iyi şekilde kullanmış olacak böylece maliyette düşücektir. Fakat inme hastaları ile yapılan çalışmalarda karşılaşılan güçlükler inme sonrası iyileşmede prognoz tahmin konusunda çok kesin bilgilerin elde edilememesine neden olmaktadır. Bu tip hastalarda çalışılmasının güç olmasının sebebi patolojilerin farklı olmasıdır. Çalışmalarda hastagrupları birbirinden farklı özelliklerde olduğundan çalışma sonuçları birbirleriyle karşılaştırılamamaktadır. Ayrıca 1990 yılından önce yapılan çalışmalarda prognostik göstergelerin iyi belirlenmemiş olması da bu çalışmaların sonuçlarını kısıtlamıştır.

İlk 1 ay içinde serebrovasküler hastalık geçirenlerin ölüm oranı % 10-20 iken, sonraki bir yıl içinde ölüm oranı % 30 dur. İnme geçiren ve hayatta kalan hastaların %10'unda hiçbir sekel gelişmemektedir. % 30'unda hafif disabilite, % 50'sinde ciddi disabilite görülmektedir ve % 10'u devamlı kurumsal bakıma ihtiyaç duymaktadır. Prognoz koma skoru ile ilişkilidir ve koma skoru ne kadar düşüğe prognoz o kadar kötüdür. Rekürrens serebral infarkt oranları yılda % 5-15 arasında değişmektedir. Beş yıllık mortalite, erkekler için % 44, kadınlar için % 36'dır (127,129).

On yıllık sağ kalma oranı ise % 35'dir. Prognozu kötü etkileyen diğer faktörler ise ciddi parezi, bilişsel bozukluklar, konuşma bozukluğu, görme ve yutma bozukluğu, kronik inkontinans, tek taraflı ihmal, ciddi kardiyovasküler hastalık, geniş serebral lezyon, demans, ateş ve birden fazla nörolojik defisittir (129).

Lezyonun şiddeti inme prognozuna etkili diğer bir faktördür. Erkendönemde lezyon şiddetini belirlemek için en sık kullanılan ölçek Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Ölçeği skorlarıdır (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS). Akut dönemde kullanılabilecek diğer ölçekler Glasgow koma skalası, Rankin skalası ve Kısa Kognitif Durum Değerlendirme testidir. Lezyon şiddetini değerlendirme ve prognoz tahmini için radyolojik incelemelerden de yararlanılabilir. Geniş lezyonlarda yaşam beklentisinin düşük olduğu gösterilmiştir (126,129).

İnfaraktlı hastalarda ilk 30 gün içinde yaşama oranı %85 iken, kanamalarda %20–52 arasında değişmektedir (128). Beyin sapı, supratentoriyel bölge ve insula gibi hayati önem taşıyan yerlerde bulunan lezyonlar da yüksek mortalite ile ilişkilidir.

Yaşam tahminine etkili olan faktörler; hipertansiyon, diyabet, atriyal fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, yaş, eski inme ve inme öncesi özür lülük durumudur (126).

2.2 Hemogram Parametreleri

2.2.1 Lökositler

Periferik kanda dolaşan lökositler, granüler lökositler (nötrofil, eozinofil, bazofil) ve agranüler lökositlerden (monosit ve lenfosit) oluşur. Lökositler kaynağına göre myeloid veya lenfoid, işlevlerine göre fagositler veya immunositler, çekirdek morfolojilerine göre parçalı çekirdekli veya tek çekirdekli, sitoplazmik granüllerinin olmasına göre granülositler ve agranülositler olarak isimlendirilirler. Lökosit sayısı normal erişkin bir insanda bir mm³ kanda 4000-10000 (4-10x10⁹/L) arasında değişir. Dokulara göç ederek çok yönlü fonksiyonlarını yerine getirirler ve çoğu apoptozis ile ölür. Kan dolaşımında iken lökositler küre biçimindedir, ancak bazıları kan damarlarını terk edip doku içine geçtiklerinde amipsi şekil alır. (39,43)

2.2.2 Trombositler

Trombositler 2-4 µm çapında yassı, çekirdeksiz, bikonveks disk şeklinde veya oval şekilli hücre parçacıklarıdır. İnsanda 1mm³ kanda 150-450 bin kadar trombosit bulunur. Kemik iliğinde megakaryosit olarak isimlendirilen, yoğun kromatin içeren çekirdeklere sahip, polipoid dev hücrelerin parçalanmasıyla meydana gelirler. Kan damarlarının yaralanmasında yara yerinde kümelenerek yara yerinin kapatılmasını ve kanın pıhtılaşmasını sağlarlar ve kan kaybını önlerler.

2.2.3 Eritrositler

Eritrositler oksijen taşıyıcı protein olan hemoglobin ile dolu, çekirdeksiz kan hücreleridir. Eritrosit hücresi bikonkav disk şeklindedir ve çok esnek bir yapıya sahiptirler. Eritrositlere kırmızı rengini veren taşıdıkları hemoglobindir (Hb). Hb'in normal değeri 12-15 gram/dl'dir. Erişkin erkeklerdeki eritrositlerin 1mm³ kandaki değeri 4,5-6 milyon, erişkin kadında ise 4-5 milyon arasındadır. Polisitemi ise eritrosit sayısının normalden fazla olması durumudur. Eritrosit sayısının ve Hb miktarının normalden düşük olması durumu ise anemi olarak adlandırılır.

2.2.4 Kan Sayım cihazlarında ölçülen parametreler;

1- RBC(Red Blood Cell): Kırmızı kan hücresi, eritrosit sayısı

2-Hgb(hemoglobin)

3-Hct(hematokrit)

4-MCV(Mean Corpuscular Volume)

5-MCHC(Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)

6-RDW(Red Cell Distribution Width): Eritrosit dağılım genişliği normal değeri ;%10-14'tür.

7-WBC(White Blood Cell): Beyaz kan hücresi, lökosit sayısı

*Lym% ve & (lenfosit yüzde ve sayı)

*Mono% ve & (monosit yüzde ve sayı)

*Gran% ve & (Granülosit yüzde ve sayı)

8-Plt (Trombosit Sayısı)

*MPV(Mean Platelet Volume)

*PTC(Platekrit)

*PDW(Platelet Distribution Width): Trombosit dağılım genişliği

Tablo 6 : Hematolojik Parametreler ve Normal Sınırları

Parametre	RBC (milyon/mm ³)	Hbg(gram/dl)	Hct(%)
Normal değerler	Y.Erkek: 4.5-6 Y.Kadın: 4.2-5.5 Yenidoğan: 5.5-6	13-18 12-16 17-19	45-52 37-48 %60'a kadar

2.3 Trombofili Paneli

Trombofili terimi tromboza neden olan tabloları tanımlamak için kullanılmaktadır. Pıhtılaşma faktörlerindeki değişiklikler, kan akımında yavaşlama damara ait bozukluklar tromboza neden olur. Tromboz multifaktöriyeldir, kalıtsal ve edinsel faktörler birlikte etkilidir.

Faktör V Leiden (FVL) G1691A, Faktör II (FII) G20210A ve Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T, A1298 mutasyonları venöz tomboza yatkınlığın değerlendirilmesinde çok önemli yer tutan moleküler belirleyicilerdir (4).

2.3.1 Kalıtsal Trombofili Nedenleri

Kalıtsal trombofili, tromboembolik hastalık riskini artırıcı hemostatik sistemdeki genetik değişikliklerin neden olduğu daha sonraki nesillere aktarılan bozukluklar için kullanılan bir terimdir.

1-Faktör V Leiden Mutasyonu ve Aktive Protein C direnci; Genetik risk faktörlerinden en sık rastlanan faktördür. Kalıtsal tromboz olgularının %80'ini, tüm tromboz olgularının da %20'sini oluşturmaktadır(164). Türkiye'de taşıyıcılık sağlıklı bireylerde de %7-10 arasındadır Faktör V geninde 506. pozisyonda glisinin arjininle yer değiştirmesi sonucunda oluşan bir mutasyon ile aktive protein C direnci gelişir. FV geni 1q23.2 gen bölgesinde lokalize olmuştur. Mutasyonu sonucunda tromboemboli riski homozigotlarda 80, heterozigotlarda 7 kat artmıştır (163,164). FVL mutasyonunun varlığı derin ven trombozu (DVT), serebral ven trombozu ve yüzeysel ven trombozu ile ilişkili bulunmuştur(147,148)

2- Faktör II (Protrombin): Otozomal dominant (OD) kalıtım gösteren, karaciğerde üretilen ve K vitamini bağımlı tek zincirli bir glikoproteindir. FII, fibrinojenin fibrine dönüşümünde görev yapar. Protrombin geni 11. kromozomda yer alır. Genin 20210 pozisyonundaki guaninden adenine baz değişimi mutasyona neden olmaktadır (162,163,164). Bu mutasyonu taşıyanlarda tromboz için relatif risk 2-6 kat artmaktadır ve ikinci en sık kalıtsal tromboza yol açan genetik bozukluktur.

3-Metilentetrahidrofolat redüktaz mutasyonu ve hiperhomosisteinemi: MTHFR, folat metabolizmasında rol alan önemli bir enzimdir. İnsanda MTHFR geni, 1p36.3 kromozomunda lokalize olmuştur ve MTHFR enzimini kodlar. Bu enzim homosistein remetilasyon döngüsünde rol alır. Homosistein methioninden sentezlenen esansiyel bir aminoasittir. MTHFR geninde N terminal katalitik bölgesini etkileyen 4. ekzonda 677. nükleotid sitozinin timine değişmesi sonucu bir nokta mutasyon oluşmaktadır. Bu mutasyon sonucunda alanin yerine valin aminoasiti kodlanması enzim aktivitesini azaltmakta ve 5-metiltetrahidrofolat (THF) düzeyinde azalma, 5-10 metilen THF miktarı ve homosistein düzeyinde artışa neden olmaktadır.

MTHFR geninde meydana gelen diğer bir mutasyonda 1298. nükleotid adeninin sitozine değişimi ile oluşan nokta mutasyonudur. Bunun sonucunda glutamat

aminoasiti yerine alanin aminoasiti kodlanmaktadır. C677T mutasyonunda olduğu gibi enzim aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır.

Genel popülasyonun %15-20'si, MTHFR A1298C veya MTHFR C677T varyantlarından biri açısından heterozigottur. MTHFRA1298C VE C677T polimorfizmlerinin, hiperhomosisteineminin, düşük vitamin B12 ve düşük plazma folat düzeylerinin; nörovasküler hastalıklar (iskemik veya hemorajik inme)(146, 148), psikiyatrik bozukluklar, nörodejeneratif hastalıklar ve meme kanseri ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (146,148,149).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Materyal-metod

Hipotezler

- 1) Genç SVO tanısıyla takipli hastalarda akut inme öncesi ve sonrası bakılan hemogram parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.
- 2) Genç SVO tanısıyla takipli hastalarda akut inme öncesi ve sonrası bakılan hemogram parametreleri ile normal sağlıklı bireylerin hemogram parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.
- 3) Genç SVO tanısıyla takipli hastalarda ve normal sağlıklı bireylerin trombofili paneli arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Araştırmamız retrospektif bir araştırma olup çalışmamıza Mayıs 2010 – Mayıs 2015 tarihleri arasında AİBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servise ve

Nöroloji Bölümü'ne başvuran, belirlediğimiz kriterlere göre inme tanısı alan ve nöroloji polikliniğimize yönlendirilen inmeli hastalar ile nöroloji polikliniğine başvuran ve migren tanısı almayan normal sağlıklı bireyler alındı.

3. 1. 1. Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri

Genç SVO tanı kriterlerine uymak olarak belirlenmiştir. İnme anında bilinen enfeksiyonu olmayan (CRP, ESR) 55 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. 2. Kontrollerin çalışmaya dahil edilme kriterleri

Sağlıklı kontrol grubu, hasta grubu ile aynı yaşta (15-55 yaş) enfeksiyonu, romatolojik rahatsızlığı, FMF'i, obezitesi, metabolik hastalığı olmayan, migren tanısı almayan ve biyokimyasal parametreleri (CRP, sedimentasyon, lökosit sayısı) normal olan bireyler çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

3.2. Bireylerin belirlenmesi ve değerlendirme

Daha önce bilinen genç SVO tanısı almış 47 hasta ve kontrol grubu olarak demografik özellikleri eşleştirilmiş 47 sağlıklı normal gönüllü çalışmaya dahil edildi. Başlangıçta sayı toplamda 100 olarak belirlendi ancak toplanabilen hasta sayısı 94 olduğu için hasta-kontrol sayısı 47-47 olarak yeniden düzenlendi. Çalışmaya katılan bireylerin inme esnasında çalışılan hemogram parametreleri ile, inme öncesi enfeksiyon harici herhangi bir nedenle çalışılmış olan hemogram parametreleri arşiv dosyası bilgilerinden retrospektif olarak incelendi ve iki grup arasında karşılaştırıldı.

Genç SVO hastaları seçilirken, hemorajik inme ve intrakraniyel enfeksiyonlara bağlı gelişen inme olguları çalışmaya dahil edilmedi.

Genç SVO grubundaki hastalar, etiyolojik neden araştırılırken yapılan genetik, trombofili panelleri retrospektif olarak tıbbi genetik laboratuvarından temin edildi.

Kontrol grubu için nöroloji kliniğine gerilim tipi baş ağrısı, epilepsi vb. sebeplerle başvuran ve trombofili paneli çalışılan kişiler seçildi ve inme grubu ile karşılaştırıldı.

Araştırmanın bağımlı değişkenleri; elde edilen hemogram parametreleri (WBC, Hb, Htc, nötrofil, lenfosit, trombosit, MPV, RDW, PDW, N/L oranı), genetik trombofili paneli (Faktör V Leiden, Faktör 2, MTHFR C677T, MTHFR A1298) sonuçlarıdır. Bağımsız değişkenleri ise inme geçirip geçirmemesidir.

Bu çalışmanın planlanması sırasında, Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 2014/131 sayılı onayı ve 2014/74-131sayılı düzeltme onayı alınarak gerçekleştirilmiştir ve bu çalışma için hastane yöneticiliğinden arşiv taraması için onay alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunun tıbbi genetik laboratuvarına kan tetkikleri verilirken bilgilendirilmiş onam formu alınıp alınmadığına dikkat edilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler, Microsoft excel programı kullanılarak girilmiştir ve analizler istatistik programı kullanılarak yapılmıştır.

İstatistiksel analiz için PASW 18.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, persentil 25, persentil 75, minimum ve maksimum olarak sunuldu. Sayısal değişkenler için bağımsız iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım koşulu sağlanmadığı durumda Mann Whiney U testi, sağlandığı durumda ise T test kullanıldı. Bağımlı iki grup karşılaştırmalarında ise normal dağılım koşulu sağlanmadığı durumda Wilcoxon Signed Rank Test, sağlandığı durumda ise Eşleştirilmiş T test kullanıldı, (Kategorik değişkenler için ise Ki-Kare koşulu sağlandığı durumda çoklu ve ikili grup karşılaştırmalarında Ki-Kare test istatistiği) sağlanmadığı durumda ise çoklu grup karşılaştırmalarında Çok Gözlü Fisher Kesin Testi ve ikili grup karşılaştırmalarında Fisher Kesin Test istatistiği kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05 ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

Tıbbi istatistiksel analiz için Med-Litera Tıbbi İstatistikten yardım alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Genç SVO tanısı almış olan 47 birey ve gerilim tipi baş ağrısı haricinde herhangi bir hastalık tanısı olmayan 47 kontrol birey alındı. Hastaların ortalama yaşları $44,87 \pm 8,92$ [26 erkek (%55.3), 21 kadın (%44.7)] ve kontrol grubunun ortalama yaşları $44,57 \pm 7,13$ [17 erkek (%36,2), 30 kadın (%63.8)] idi. İki grubun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (*T Test*; $p > 0,05$). (Tablo 7) İki grubun arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (*Ki Kare*; $p > 0,05$) (Tablo 8)

Tablo 7: İnme ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve istatistiksel değerleri

Yaş vs Grup						
Grup	N	Ortalama	Std. Deviation	Minimum	Maksimum	Ortanca
Olgu	47	44,87	8,92	20,00	77,00	46,00
Kontrol	47	44,57	7,13	24,00	55,00	45,00
İstatistik <i>T Test</i>	P=0.858					

Tablo 8: İnme ve kontrol grubunun cinsiyete göre karşılaştırılması.

Cinsiyet vs Grup		Hasta	Kontrol	Toplam
Erkek	Sayı	26	17	43
	%	55,3	36,2	45,7
Kadın	Sayı	21	30	51
	%	44,7	63,8	54,3
İstatistik Ki-Kare		p= 0,062		

Trombofili parametreleri açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda kontrol grubuna göre FVL mutasyonu yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p=0,017$). Diğer parametreler açısından bu iki grupta istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (Bakınız Tablo 9).

Tablo 9: Trombofili değerlerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

Tablo 9

		Hasta Grubu N=47	Kontrol Grubu N=47	p
Faktör VL, n (%)	Normal	43 (95,6)	37 (78,7)	0,017
	Heterozigot	2 (4,4)	10 (21,3)	*
Faktör II, n (%)	Normal	44 (93,6)	44 (93,6)	1,000
	Heterozigot	3 (6,4)	3 (6,4)	*
MTC677, n (%)	Normal	18 (38,3)	27 (57,4)	0,174
	Homozigot	8 (17)	5 (10,6)	*
	Heterozigot	21(44,7)	15(32,0)	0,084
MTA1298, n (%)	Normal	24 (51,1)	24 (51,1)	0,774
	Homozigot	6 (12,8)	4 (8,5)	*
	Heterozigot	17 (36,2)	19 (40,4)	*

İstatistikKi-Kare

*Hasta sayısı nedeniyle p değeri hesaplanamadı.

Hemogram parametreleri açısından hasta grubunun SVO öncesinde ve sırasındaki hemogramları karşılaştırıldığında; SVO sırasında SVO öncesine göre WBC (*T Test*; $p=0,014$), nötrofil (*T Test*; $p=0,007$), RDW (*T Test*; $p<0,001$), nötrofil yüzdesi yüksekliği (*Mann-Whitney U Test*; $p=0,038$); hemogloblin (*T Test*; $p=0,004$), HTC (*T Test*; $p=0,048$), PDW (*Mann-Whitney U Test*; $p=0,035$) düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi.

Hasta grubunun SVO öncesi hemogram parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

hasta grubunda Hgb ve Hct yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (*T Test*; sırasıyla $p=0,005$, $p=0,006$).MPV değeri sınırda anlamsızdı (*T Test*; $p=0,055$).Diğer parametrelerde istatistiksel anlamlı fark yoktu. SVO sırasında ise; hasta grubunda kontrol grubuna göre WBC (*T Test*; $p=0,011$), nötrofil (*T Test*; $p=0,015$),RDW (*T Test*; $p<0,001$) yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi.Diğer hemogram parametrelerinde anlamlı fark tespit edilmedi. (Tablo 10, Tablo 11).

Tablo 10: İnme ve kontrol grubunun hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

	SVO Öncesinde		SVO Sırasında		
	Hasta Grubu N=47	Kontrol Grubu N=47	Hasta Grubu N=47	Kontrol Grubu N=47	p*
WBC, Ort±SD <i>T Test</i> ;p	7,56±1,45	7,36±1,59	8,44±2,35	7,36±1,59	0,014
		0,542		0,011	
Nötrofil, Ortanca (Min.-Maks.) <i>T Test</i> ; p	4,57 (2,2-7,1)	4,36 (2,2-7,71)	5,1 (1,17-11)	4,36 (2,2-7,71)	0,007
		0,874		0,015	
Lenfosit, Ortanca (Min.-Maks.) <i>Mann-Whitney</i> <i>U Test</i> ;p	2,19 (1,2-4,02)	2,22 (1,1-3,6)	2,2 (1,1-9,4)	2,22 (1,1-3,6)	0,591
		0,550		0,871	
Hemoglobin, Ort±SD <i>T Test</i> ; p	14,67±1,45	13,75±1,67	14,01±1,71	13,75±1,67	0,004
		0,005		0,448	
HTC, Ort±SD <i>T Test</i> ;p	43,60±4,21	41,06±4,54	42,25±4,96	41,06±4,54	0,048
		0,006		0,228	
MCV, Ort±SD <i>Mann-Whitney</i> <i>U Test</i> ;p	87,32±4,22	86,42±5,47	86,54±6,76	86,42±5,47	0,279
		0,373		0,745	
RDW, Ortanca (Min.-Maks.) <i>T Test</i> ; p	13,6 (11-17,5)	13,7 (11,4-15,9)	15,7 (11,9-20,5)	13,7 (11,4-15,9)	<0,001
		0,928		<0,001	
PLT, Ort±SD <i>T Test</i> ; p	250,72±60,5	271,01±67,09	267,15±73,7	271,01±67,09	0,121
		0,127		0,791	
MPV, Ort±SD <i>T Test</i> ; p	8,58±1,21	8,13±1,05	8,28±1,05	8,13±1,05	0,109
		0,055		0,498	
PDW, Ortanca (Min.-Maks.) <i>Mann-Whitney</i> <i>U Test</i> ;p	16,7 (11,6-19,9)	16,6 (13-18,8)	16,6 (12,2-19,4)	16,6 (13-18,8)	0,035
		0,169		0,782	

Nötrofil Yüzdesi, Ortanca (Min.- Maks.)	1,9 (0,86-4,75)	1,89 (0,73-6,06)	2,39 (0,58-5,3)	1,89 (0,73-6,06)	0,038
<i>Mann-Whitney</i>		0,581		0,076	
<i>U Test; p</i>					

*SVO öncesi ve SVO sırası değerlerinin zamanla değişim analizleri sadece hasta grubunda yapıldı.

Tablo 11: hasta grubunda inne öncesi Hemogram değerlerinin istatistiksel analizi

SVO Öncesinde Hemogram Değerleri

		Hasta								Kontrol								Toplam							
	N	Ortal ama	SD	Orta nca	Percent ile 25	Percent ile 75	Min .	Ma ks.	N	Ortal ama	SD	Orta nca	Percent ile 25	Percent ile 75	Mi n.	Ma ks.	N	Ortal ama	SD	Orta nca	Percent ile 25	Percent ile 75	Mi n.	Ma ks.	
WBC'	4	7,56	1,45	7,60	6,60	8,60	5,00	11,50	4	7,36	1,59	7,20	6,00	8,43	4,10	11,10	9	7,46	1,52	7,50	6,50	8,60	4,10	11,50	
NEU*	4	4,36	1,24	4,57	3,10	5,06	2,20	7,10	4	4,38	1,43	4,36	2,80	5,40	2,20	7,71	9	4,37	1,33	4,48	3,00	5,36	2,20	7,71	
Lenfosit*	4	2,22	0,59	2,19	1,80	2,60	1,20	4,02	4	2,26	0,56	2,22	1,90	2,60	1,10	3,60	9	2,24	0,57	2,20	1,87	2,60	1,10	4,02	
Hb'	4	14,67	1,45	14,70	13,50	15,90	11,50	17,50	4	13,75	1,67	13,90	12,40	14,90	10,60	17,10	9	14,21	1,62	14,30	12,90	15,50	10,60	17,50	
HTC'	4	43,60	4,21	43,50	40,30	47,80	35,40	53,00	4	41,06	4,54	40,90	38,00	44,40	32,30	51,80	9	42,33	4,54	42,60	38,40	46,00	32,30	53,00	
MCV'	4	87,32	4,22	87,20	83,90	90,20	79,10	96,00	4	86,42	5,47	86,80	83,80	89,70	70,10	96,70	9	86,87	4,88	86,80	83,90	90,00	70,10	96,70	
RDW*	4	13,88	1,41	13,60	12,80	15,20	11,00	17,50	4	13,92	1,27	13,70	12,70	15,20	11,40	15,90	9	13,90	1,33	13,65	12,80	15,20	11,00	17,50	
PLT'	4	250,72	60,50	242,00	216,00	282,00	121,00	445,00	4	271,01	67,09	266,60	231,00	308,00	93,00	446,00	9	260,87	64,35	250,00	219,00	298,00	93,00	446,00	
MPV'	4	8,58	1,21	8,30	7,70	9,15	6,80	11,60	4	8,13	1,05	8,20	7,45	8,80	6,10	10,00	9	8,36	1,15	8,26	7,56	8,93	6,10	11,60	
PDW*	4	16,92	1,41	16,70	16,40	18,00	11,60	19,90	4	16,67	1,11	16,60	16,00	17,40	13,00	18,80	9	16,79	1,27	16,65	16,20	17,50	11,60	19,90	
Nötrofil	4		0,84				0,86	4,75	4		1,13				0,73	6,58	9		0,99				0,73	6,58	
*Yüzdesi	7	2,09	4	1,9	1,5	2,46	6	5	7	2,09	3	1,89	1,42	2,37	3	8	4	2,09	9	1,9	1,5	2,4	3	8	

* = Mann-Whitney testi ile değerlendirilmiştir.

' = t-test ile değerlendirilmiştir..

	NEU (SVO Öncesi)	Lenfosit (SVO Öncesi)	RDW (SVO Öncesi)	PDW (SVO Öncesi)	Nötrofil Yüzdesi (SVO Öncesi)
P	0,874	0,550	0,928	0,169	0,581

*Mann Whitney U Test

WBC (SVO Öncesi)	Hemoglobin (SVO Öncesi)	HTC (SVO Öncesi)	MCV (SVO Öncesi)	PLT (SVO Öncesi)	MPV (SVO Öncesi)
------------------	-------------------------	------------------	------------------	------------------	------------------

p	0,542	0,005	0,006	0,373	0,127	0,055
---	-------	-------	-------	-------	-------	-------

*T Test

Tablo 12: İnme sırasındaki hemogram parametreleri ile kontrol grubunun hemogram parametrelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

SVO Sırasında Hemogram Değerleri

		Hasta								Kontrol								Toplam							
		Ortal ama	S D	Orta nca	Percent ile 25	Percent ile 75	Mi n.	Ma ks.	N	Ortal ama	SD	Orta nca	Percent ile 25	Percent ile 75	Mi n.	Ma ks.	N	Ortal ama	SD	Orta nca	Percent ile 25	Percent ile 75	Mi n.	Ma ks.	
WBC	47	8,44	2,35	8,5	6,94	9,6	3,38	14	47	7,36	1,59	7,2	6	8,43	4,1	11,1	94	7,9	2,07	7,59	6,54	9,1	3,38	14	
	47	5,31	2,11	5,1	3,77	6,51	1,17	11	47	4,38	1,43	4,36	2,8	5,4	2,2	7,71	94	4,84	1,85	4,57	3,64	6	1,17	11	
Lenfosit	47	2,46	1,3	2,2	1,7	2,59	1,1	9,4	47	2,26	0,56	2,22	1,9	2,6	1,1	3,64	94	2,36	1	2,2	1,8	2,59	1,1	9,4	
	47	14,01	1,71	14,4	12,8	15,2	10	17,2	47	13,75	1,67	13,9	12,4	14,9	10,6	17,1	94	13,88	1,68	13,95	12,6	15,1	10	17,2	
HTC	47	42,25	4,96	41,8	39,4	46,1	32,3	54,7	47	41,06	4,54	40,9	38	44,4	32,3	51,8	94	41,65	4,77	41,4	38	45	32,3	54,7	
	47	86,54	6,76	87,6	82,2	91,2	70,5	104	47	86,42	5,47	86,8	83,8	89,7	70,1	96,7	94	86,48	6,12	87,3	83,3	90	70,1	104	
RDW	47	15,51	1,85	15,7	14	16,6	11,9	20,5	47	13,92	1,27	13,7	12,7	15,2	11,4	15,9	94	14,71	1,77	14,6	13,3	15,9	11,4	20,5	
	47	267,15	73,7	251	217	325	140	502	47	271,01	67,09	266,6	231	308	93	446	94	269,08	70,12	257,5	219	310	93	502	
MPV	47	8,28	1,05	8,1	7,6	8,9	6,5	10,8	47	8,13	1,05	8,2	7,45	8,8	6,1	10,4	94	8,2	1,04	8,19	7,5	8,84	6,1	10,8	
	47	16,39	1,63	16,6	15,8	17,5	12,2	19,4	47	16,67	1,11	16,6	16	17,4	13	18,8	94	16,53	1,39	16,6	16	17,4	12,2	19,4	
Nötrofil Yüzdesi	47	2,42	1,09	2,39	1,51	3,14	0,58	5,3	47	2,08	1,01	1,95	1,42	2,37	0,73	6,06	94	2,25	1,06	2,02	1,5	2,8	0,58	6,06	

* = Mann-Whitney testi ile değerlendirilmiştir.

' = t-test ile değerlendirilmiştir.

Lenfosit (SVO Sırasında)		MCV (SVO Sırasında)		PDW (SVO Sırasında)		Nötrofil Yüzdesi (SVO Sırasında)	
p	0,871		0,745		0,782		0,076

*Mann Whitney U Test

	WBC (SVO Sirasında)	NEU (SVO Sirasında)	Hemoglobin (SVO Sirasında)	HTC (SVO Sirasında)	RDW (SVO Sirasında)	PLT (SVO Sirasında)	MPV (SVO Sirasında)
p	0,011	0,015	0,448	0,228	<0,001	0,791	0,498
*T Test							

Trombofili testlerindeki değişkenlere göre hemogram parametreleri analiz edildiğinde sadece FVL mutasyonu olmayan hastaların CVO sırasında kontrol grubuna göre RDW, WBC ve Neu değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu (*T test*; sırasıyla $p<0.001$; $p=0.046$; $p=0.049$). Diğer hemogram parametrelerinde anlamlı fark yoktu (*T test*; $p>0.05$) Hasta sayısı yeterli olmadığı için heterozigot ve homozigot mutasyonlularda analiz yapılamadı (Tablo 13).

Tablo13: FVL mutasyonu açısından; hasta grubunda kontrol grubuna göre SVO sırasında WBC, nötrofil ve RDW ile karşılaştırılması

		Hasta (Ort±SD)	Kontrol (Ort±SD)	p
Normal	WBC	8,4±2,3	7,5±1,5	0,046
	NEU	5,3±2,1	4,5±1,3	0,049
	RDW	15,5±1,9	14,0±1,4	<0,001
Homozigot	WBC	7,1±0,7	-	-
	NEU	3,5±0,2	-	-
	RDW	15,7±1,3	-	-
Heterozigot	WBC	11,4±2,6	6,9±1,8	-
	NEU	8,0±2,1	3,9±1,8	-
	RDW	16,0±0,4	13,8±1,0	-

Faktör II açısından bakıldığında mutasyonu olmayanlarda hasta grubunda kontrol grubuna göre SVO sırasında WBC, nötrofil ve RDW yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (*T test*; sırasıyla $p=0,010$, $p=0,003$, $p<0,001$) Diğer hemogram parametrelerinde anlamlı fark yoktu (*T test*; $p>0.05$). Hasta sayısı yeterli olmadığı için heterozigot mutasyonlularda analiz yapılamadı (Tablo (Tablo 14)).

Tablo14: Faktör II açısından; hasta grubunda kontrol grubuna göre SVO sırasında WBC, nötrofil ve RDW karşılaştırılması.

		Hasta (Ort±SD)	Kontrol (Ort±SD)	p
Normal	WBC	8,5±2,3	7,4±1,6	0,010
	NEU	5,5±2,0	4,4±1,5	0,003
	RDW	15,5±1,9	13,9±1,3	<0,001
Heterozigot	WBC	8,0±3,9	7,4±1,7	-
	NEU	2,3±1,3	4,5±1,1	-
	RDW	15,8±1,6	14,6±1,5	-

MTHFR C677T mutasyonu açısından bakıldığında; mutasyonu olmayanlarda hasta grubunda kontrol grubuna göre SVO sırasında RDW yüksekliği, heterozigot grupta nötrofil ve RDW yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (*T test*; sırasıyla $p<0,001$, $p=0,048$, $p=0,048$) (Tablo 15).

Tablo 15: MTHFR C677T ile WBC, nötrofil ve RDW nin ilişkisi

		Hasta (Ort±SD)	Kontrol (Ort±SD)	p
Normal	WBC	8,5±3,1	7,5±1,6	0,245
	NEU	5,1±2,6	4,5±1,6	0,415
	RDW	15,7±1,6	13,9±1,2	<0,001
Homozigot	WBC	9,1±1,6	7,2±1,8	0,075
	NEU	5,6±1,5	4,0±1,5	0,087
	RDW	15,6±2,6	13,4±1,2	0,104
Heterozigot	WBC	8,2±1,8	7,1±1,5	0,086
	NEU	5,4±1,9	4,2±1,2	0,048
	RDW	15,3±1,8	14,2±1,4	0,048

MTHFR A1298C mutasyonu açısından bakıldığında; mutasyonu olmayanlarda hasta grubunda kontrol grubuna göre SVO sırasında WBC, nötrofil ve RDW yüksekliği, heterozigot grupta RDW yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (*T test*; sırasıyla ($p=0,002$, $p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,001$) (Tablo 16).

Tablo 16: MTHFR A1298C ile hasta ve kontrol grubunda WBC, nötrofil ve RDW nin ilişkisi

		Hasta (Ort±SD)	Kontrol (Ort±SD)	p
Normal	WBC	9,1±2,3	7,1±1,6	0,002
	NEU	5,7±2,0	4,0±1,4	0,002
	RDW	15,2±1,8	13,7±1,3	0,001
Homozigot	WBC	8,6±2,8	8,1±1,0	-
	NEU	4,5±2,3	5,6±1,5	-
	RDW	15,0±1,2	14,3±1,1	-
Heterozigot	WBC	7,5±2,1	7,5±1,7	0,979
	NEU	5,0±2,1	4,6±1,3	0,494
	RDW	16,1±2,0	14,2±1,3	0,001

Korelasyon Analizleri;

Hasta grubunda elimizdeki demografik verilerle bulgularımız arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. Yaş ile WBC arasında($\rho=-0,377$) negatif bağlantı vardı.

WBC ile nötrofil($r=+0,75$), lenfosit ($r=+0,45$), hemoglobin($r=+0,28$), hematokrit($r=+0,32$) arasında pozitif bağlantı vardır. Nötrofil ile lenfosit($r=+0,37$), hematokrit($r=+0,35$), trombosit ($r=+0,31$) arasında pozitif yönde ve PDW ($r=-0,29$) ile arasında negatif yönde bağlantı vardı.

Hemoglobin ile MCV arasında ($r=+0,38$, $\rho=+0,36$) pozitif yönde ilişki vardı.

MCV ile N/L ($r=-0,33$) oranı arasında negatif yönde bağlantı vardır. MCV ile FVL mutasyonu olması olasılığı ($r=+0,31$) arasında pozitif yönde bağlantı vardır.

PDW ile nötrofil($r=-0,29$) arasında negatif yönde ilişki vardı.

İnme öncesi hesaplanan N/ L oranı arttıkça FII mutasyonuna rastlanmama olasılığı artıyordu ($r=-0,35$).

5.TARTIŞMA

İnme, toplumlarda sosyoekonomik önemi giderek artan bir hastalıktır ve dünyada en önemli ölüm ve sakatlık nedenlerinden biridir. WHO ya göre, inme tüm dünyada, en önemli mortalite sebeplerinden 2. sırada ve gelişmekte olan ülkelerde 3. sırada gelmektedir. İnme bir yaşlılık hastalığı olarak kabul edilse de çocuklar, gençler ve erişkinlerde görülebilmektedir ve genç SVO olarak adlandırılmaktadır. Genç yaşta meydana gelen inme ciddi iş ve üretim kaybına neden olmaktadır. İskemik inmenin multifaktöriyel bir etiyojisi bulunmaktadır. Genetik faktörler diğer risk faktörleri ile birlikte inme gelişimi için predispozandır(159,165,166,167).Kardiyak nedenler dışlandığında genç bireylerde genetik mutasyonlar hiperkoagülabilitateye neden olur ve diğer risk faktörleri ile birlikte iskemik inme gelişimine yol açabilir.

Çalışmamıza alınan olgu grubunun yaşları 20-55 (ortalama 44.87 ± 8.92) arasındaydı. Literatür tarandığında bu çalışmadakine benzer bir yaş aralığı bir tek araştırmada kullanılmıştır. Aneesh B ve arkadaşlarının bu çalışmasında 18-55 yaş aralığı çalışmaya dahil edilmiştir(133). Ancak farklı yaş aralıklarıyla çalışmalar daha fazla sayıdadır. Dash D. ve ark.'larının bir çalışmasında 18-45 yaş aralığında 440

tane genç SVO hastası dahil edilmiş, etyolojileri incelenmiştir. Bu çalışmada kadınların yaş ortalaması 36.0 ± 6.7 ve erkeklerin yaş ortalaması 39.5 ± 7.1 olarak bildirilmiştir(131). Bizim çalışmamızda 21'i kadın (yaş ortalaması $43,88 \pm 8.03$), 26'sı erkek (yaş ortalaması $45.72 \pm 7,13$) olmak üzere 47 hasta birey alındı. Dash D ve ark.'ları bizim grubumuza göre daha genç bir hasta popülasyonu incelenmiştir(131). Bizim çalışmamızda esas hedefimiz inme sırasındaki hemogram parametrelerini incelemek olduğu ve çalışmamız retrospektif olduğu için etyolojiye yönelik bu bilgiler araştırılmamıştır.

Yapılan NHANES çalışmasında genç SVO hastalarında kadın yüzdesi %3.2 ve erkek yüzdesi ise %2.7 olarak saptanmıştır. Yukarıda da bahsedilen Dash D. ve arkadaşlarının çalışmasında 440 olgunun erkek ve kadın oranı 5:1 ve yaş ortalamaları da 38.9 ± 7.1 olarak saptanmıştır(131).

Bu çalışmaların sonucunda genç SVO yaş aralığımızın literatürle uyumlu ve doğru olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda kadın-erkek oranı birbirine benzerdir. İnme sırasında enflamasyonun olduğuna dair pek çok çalışma bulunmaktadır. Literatür tarandığında inme grubunda yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre kronik aterosklerozun gelişiminde lökositlerin rolü saptanmıştır(148). Lökositlerin hastalığın erken evresinden itibaren aterom plağının oluşumuna katıldığı rapor edilmiştir(148). Lokositozun plak destabilizasyonunda rol oynayabileceğine dair kanıtlar vardır. Buda akut trombotik olayları indükleyebilir. Bu nedenle lokositozun, WBC yüksekliğinin inme alt tipleri için predispozan olduğu düşünülmektedir(148). WBC'nin enflamatuvar bir cevap olarak aterotrombotik inmenin patogenezinde rol oynadığı çalışmalarda gösterilmiştir(148). Fakat inme ve N/L oranı arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır.

Literatür incelendiğinde N/L oranının inflamatuvar biyomarker olarak kullanılması üzerine çeşitli araştırmalar yapılmıştır.

Çelikkilek A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile N/L oranının iskemik inmede risk faktörü ve mortaliteyi belirlemek için kullanılıp kullanılmayacağını göstermeyi amaçlamışlardır(138). Toplamda 190 birey, bunların 70'i akut iskemik inmeli, 50'si TİA tanılı ve 70 kontrol birey alınarak yapılan çalışmada TİA ve kontrol grubuna göre akut inmeli hastalarda N/L oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur(138). Bizim çalışmamızda da kontrol grubuna göre akut iskemik inmeli hastalarda inme

anında N/L oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını saptadık. Elkind MS ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada akut iskemik inme vakaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, kontrol grubuna göre inmede WBC'nin ve N/L oranının belirgin arttığı bulunmuştur. Ayrıca lokositozun inme için risk faktörü olabileceği saptanmıştır(148). Çelibilek ve arkadaşları tarafından N/L oranının akut inmeli hastalarda prognozu gösteren non-invazif yeni bir marker olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür(138).

Buck ve arkadaşları ile Kazmierski ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmalarda WBC sayısı ile inme sıklığı arasındaki ilişki araştırılmış ve inme sırasında N/L oranının arttığı ve bunun da inflamasyonun bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür(161,162).

İmtiaz F ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada N/L oranının vücuttaki tüm inflamatuvar süreçlerde bir gösterge olduğu rapor edilmiştir. Azab ve arkadaşları stabil ve unstabil koroner arter sendromunda artmış N/L oranı ve WBC sayısının hastalık gidişatını belirlediğini bulmuşlardır. Bunun da TİA ve iskemik inmedeki gibi benzer patogenetik mekanizmlara bağlı olabileceğini düşünülmüştür(149).

Literatür tarandığında N/L oranı ile ilgili çok sayıda çalışma vardır. Fakat inme ile ilgili olan çalışmalara tüm SVO grupları dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızın farkı 20-55 yaş arasındaki genç SVO hastalarında N/L oranının çalışılmasıdır. N/L oranını Bizim çalışmamızda da kontrol grubuna göre akut iskemik inmeli hastalarda inme anı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını saptadık. Bu sonuç bize SVO anında bir enflamasyon olduğunu kanıtlamaktadır.

Bizim çalışmamızda genç SVO lu hastalarda inme sırasında RDW'nin inme öncesi ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu bulduk. Literatür tarandığında Anderson JL ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmaya göre RDW'nin son yıllarda kardiyovasküler hastalığı olanlarda prognoz ile ilişkili olduğuna dair giderek artan kanıtlara rastladıklarını bildirmişlerdir(164). Özellikle yüksek RDW değerleri ile birlikte kardiyovasküler hastalığı olanlarda bu marker artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Yine son zamanlarda yapılan çalışmalarda RDW'nin kardiyovasküler hastalık ve inmede mortalite belirleyicisi olarak kullanıldığı saptanmıştır (164). Aksine, George Ntaios ve arkadaşlarının çalışmasında akut iskemik inmenin erken aşamasında değerlendirilen RDW

değerinin, inmenin şiddeti ve fonksiyonel sonuçları ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür(143). George Ntaios ve arkadaşlarının çalışmasında RDW basit kolay bakılan bir hemogram parametresi olduğu ve akut inmede prognoz ve fonksiyonel sonuçları tahmin etmek için bir araç olacağını savunmuşlardır.

Ani C. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre hem kardiyovasküler hastalık hem de inmeli hastaların mortalitesinin belirlenmesinde RDW'nin önemli bağımsız bir belirleyici olduğu iddia edilmiştir(144).

Ani C. ve arkadaşlarının çalışmasında Rankin skoru ile RDW yüksekliği arasında ilişki saptanmıştır. Rankin skoru yüksek olan ciddi inme geçiren hastalarda RDW daha yüksek saptanmıştır (144).

Department ve arkadaşları ile He Jia ve arkadaşlarının çalışmasında karotis arterosklerozu olan inmeli hastalar ile RDW yüksekliği arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada RDW değerinin karotis aterosklerozu olmayan inmeli hastalara göre karotis aterosklerozu olan inmeli hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir(142). Bizim çalışmamızda da RDW yüksekliği ile iskemik inme arasında bir ilişki saptanmış, genç SVO'da da inme gelişiminde RDW'nin kesin rolü hakkında yapılacak ileriki çalışmalar için bir basamak oluşturacağı düşünülmüştür.

Amerikan yetişkinlerinin alındığı bir çalışmada inme hastalarında kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm ve tüm ölümlerde daha yüksek bir RDW değeri saptamışlardır. Yüksek RDW değeri inme gelişimi, inmede kardiyovasküler ölüm ve diğer nedenlere bağlı olan ölümlerle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür(144).

Vaya ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında anemi, enflemasyon veya lipit profiline bakılmaksızın RDW'nin %14'ten fazla artması kriptojenik inme riskini 2,5 misli artırdığını ileri sürmüşlerdir(163).

Jose M. Ramires ve arkadaşlarının 224 hasta ile tek merkezli olgu kontrol çalışmasında; İlk iskemik inmelerini geçiren hastalar dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda yüksek RDW değeri artmış inme riski ile ilişkili bulunmuştur(145). RDW'nin yaş AF, kanser ve hemoglobin ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. RDW'nin inmede yararlı bir belirleyici olduğu ancak altta yatan biyolojik mekanizma ve ilişkisinin hala açık olmadığı söylenmiştir. Çalışmanın sonucunda RDW'nin kolay bakılan, ucuz bir test olması nedeniyle inme oluşumunda RDW'nin potansiyel rolünün daha geniş çaplı araştırılması gerektiği belirtilmiştir(145).

Bizim çalışmamızda RDW'nın genç SVO hastalarındaki değeri incelenmiş olup RDW literatür ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda SVO öncesinde; hasta grubunda kontrol grubuna göre hemoglobin ve HTC yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek düzeydeydi. Literatür tarandığında akut inmeli hastaların hemoglobin, hematokrit, fibrinojen, plazma viskozitesi, serum total protein ve albümin değerleri ile yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Hiperviskozitenin inme ile ilişkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir(134,135,136). Gusev El ve arkadaşlarının çalışmasında iskemik inme grubu ile kontrol grubunda kan ve plazma viskozitesi ile hemoglobin ve hematokrit değerleri karşılaştırılmıştır(135). İskemik inme hastalarında hematokrit değeri yüksek bulunmuştur ve hiperviskoziteye yol açtığı saptanmıştır. Hematokrit yüksekliğinin arteriyel hipertansiyon, alkol kullanımı ve sigara kullanımı ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır(135). Ayrıca 45-55 yaş arasındaki kadınlarda hematokrit ve viskozitenin hormonal değişiklikler ile korele olduğu bulunmuştur. Szapary ve arkadaşlarının bir çalışmasında SVH patogenezinde HCT, plazmafibrinojen konsantrasyonu ve plazma viskozitesinin, kırmızı kan hücrelerinin agregasyonunda önemli rol oynadığını saptanmış, çalışmalarına toplamda 297 hasta ve 68 kontrol bireyi katmışlardır(136). Çalışmanın sonucunda iskemik inmeli hastalarda kontrol grubuna göre HCT, fibrinojen ve plazma viskozitesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun da inme oluşumunda ve inmeli hastalarda rekürren inme oluşumu için risk oluşturacağını ileri sürmüşlerdir(136).

500 inmeli hastanın retrospektif olarak hematolojik verilerinin incelendiği Niazi GA ve arkadaşlarının çalışmasında büyük serebral enfarktı olan hastalar ile diğer hastalar arasında Hb ve HCT değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca erkek ve kadınlar karşılaştırıldığında da erkeklerde Hb ve HCT anlamlı olarak daha yüksek değerde saptanmıştır. Bu çalışma polisiteminin inme için bir risk faktörü olabileceği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Yoshiyasu ve arkadaşlarının çalışmasında da HCT'in tam kan viskozitesindeki en önemli etken olmasına rağmen düşük riskli inme grupları ile kontrol grubu arasında farklılık gösterilememiştir(134). Yüksek plazma fibrinojen düzeyinin serebral inme ve kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu Framingham çalışması ile gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda inme öncesi, inme anında ve kontrol grubunda

Hb ve HCT değerleri çalışılmış fakat ne yazık ki plazma fibrinojen düzeyi ve viskozite çalışılmamıştır.

Son çalışmalarda, trombosit hiperaktivitesinin infarkt ile sonuçlanabilen aterotrombozu hızlandırdığı ve MPV ile PDW nin koagülasyon aktivasyonunda daha etkin olabileceği gösterilmiştir(156,157,158). PDW ve MPV rutin hematolojik tetkikler sırasında kolayca llebilene, trombosit fonksiyonlarını gösteren bir parametredir. MPV ve PDW ile ilgili yapılmış çalışmalar incelendiğinde MPV nin tüm inme tiplerinde yükseldiği saptanmıştır (156). Carlos J. Ve arkadaşlarının çalışmasında inme geçiren hastalardaki yüksek MPV değeri, artmış morbidite ve artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur(151). Akut inmeden sonraki 4 yıl içinde ikinci kez inme gelişme riskini tahmin etmede ve inme sonrasında 3 ay ile 1yıl arasındaki prognoz hakkında bilgi sağlamada MPV nin kullanılabileceği Ntaios G. ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür(143). Bazı çalışmalarda düşük PDW ve MPV'nin kongitif bozukluk, vasküler demans, Alzheimer hastalığı, pulmoner HT ve osteoporoz ile ilişkili bulunmuştur(152,153). Yüksek PDW ve MPV'nin akut miyokard infarktüsü, unstabil anjina ve diyabetin vasküler komplikasyonları ile ilişkisi saptanmıştır(154,155). Bizim alışmamızda ise; inme öncesinde ve sırasında hasta verileri ve kontroller arasında PDW ve MPV değerlerinde anlamlı fark olmadığı gibi hasta grubunun inme öncesi ve sonrası PDW değerleri arasında, inme sırasında PDW düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi. Bu literatür ile uyumsuz bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hasta sayımızın az olması bu uyumsuzluğ açıklayabilir. Bir diğer açıklama ge SVO'da farklı bir durumun söz konusu olması olabilir.

Literatür tarandığında ge SVO hastalarında trombofili paneli ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır.(157,158,159,160). Bizim alışmamızda iskemik inme geçirmiş ge hastalarda MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör 5 Leiden, Faktör 2 mutasyonları çalışılmış, hasta grubu ve kontroller arasında FVL hariç anlamlı fark tespit edilmemiştir. Beklenenin tersine FVL mutasyonunun kontrol grubunda hastalara göre daha yüksek oranda gözlenmesi ve diğer trombofili parametrelerinde hasta ve kontroller arasında fark tespit edilememesi literatür ile uyumsuzdur. Bunun en önemli sebebi hasta sayımızın yetersiz olması ve bizim hasta grubumuzun hem venöz hem de arteriyel enfarktları kapsaması olabilir. Ali G. Hamedani ve

arkadaşlarının çalışmalarında 15-49 yaş aralığında ilk kez iskemik inme geçiren 354 kadın ve 476 erkek hasta, 907 tane de sağlıklı kontrol birey dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda genç erişkindeki nedeni belli olmayan iskemik inme ile faktör 5 Leiden mutasyonu arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır(160). Faktör 5 Leiden mutasyonunun birçok çalışmada arteriyel ve venöz tromboz için risk faktörü olduğunu gösterilmiştir(165,166,167,168). Venöz trombozunda genç yetişkinlerdeki iskemik inmenin bir nedeni olduğunu D'Amico D. ve arkadaşları ile Voetsch B. Ve arkadaşları çalışmalarında tespit etmişlerdir(169,170).

MTHFR C677T gen polimorfizmi ile iskemik inme arasında ilişki olduğu Ariyaratman ve arkadaşları, Banerjee ve arkadaşları, Casas ve arkadaşlarının çalışmalarında rapor edilmiştir. Li Pingping ve arkadaşlarının çalışmasına 2223 iskemik inmeli hasta ve 2936 kontrol birey dahil edilmiş, MTHFR C677T gen polimorfizmi çalışılmıştır. Sonuç olarak MTHFR C677T'nin genetik polimorfizmin iskemik inme riskini artırdığı görülmüştür(158). Crolin ve arkadaşlarının yaptığı 6110 inme hastasının katıldığı çalışmada MTHFR C677T geninde heterozigot ve homozigot mutasyonunun varlığının inme gelişiminde artışa neden olduğu bildirilmiştir.

Supanc V. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada klasik vasküler risk faktörlerinin(HT, AF, KAH, DM, sigara kullanımı) bulunduğu 55 yaş altında iskemik inme geçirmiş hastalarda Faktör 2, Faktör 5 Leiden mutasyonu, MTHFR C677T, Plasminojen aktivatör inhibitörü-1(PAİ-1) çalışılmış ve karşılaştırılmıştır. Sonucunda klasik risk faktörü olan ve MTHFR C677T mutasyonu olanlarda daha yüksek oranda inme geliştiği saptanmıştır(159).

Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak trombofili varlığı ile hemogram parametreleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Faktör V normal grubunda; hasta grubunda kontrol grubuna göre SVO sırasında WBC, nötrofil ve RDW yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (*T test*; $p=0,046$, $p=0,049$, $p<0,001$) Faktör II normal grubunda; hasta grubunda kontrol grubuna göre SVO sırasında WBC, nötrofil ve RDW yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (*T test*; $p=0,010$, $p=0,003$, $p<0,001$)

MTHFR C677T normal grubunda; hasta grubunda kontrol grubuna göre SVO sırasında RDW yüksekliği, heterozigot grubunda ise hasta grubunda kontrol grubuna

göre SVO sırasında nötrofil ve RDW yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (*T test*; $p < 0,001$, $p = 0,048$, $p = 0,048$)

MTHFR A1298C normal grubunda; hasta grubunda kontrol grubuna göre SVO sırasında WBC, nötrofil ve RDW yüksekliği, heterozigot grubunda ise hasta grubunda kontrol grubuna göre SVO sırasında RDW yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (*T test*; $p = 0,002$, $p = 0,002$, $p = 0,001$, $p = 0,001$)

Bizim çalışmamızda ilginç olarak trombofilisi olmayan bireylerde inflamasyonu gösterdiği düşünülen ve yukarıda detaylı olarak bahsedilen hemogram parametreleri yüksek bulunmuştur. Bu durum trombofilinin varlığının inflamasyondan bağımsız bir inme nedeni olması olabilir. Hasta sayımız yeterli olmadığı için kesin çıkarımlar yapabilmemiz mümkün değildir. Literatürde trombofili ve hemogram parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak bu sonuç daha geniş ve bu konuyu araştırarak çalışmalara ihtiyaç olduğunu gösterebilir.

Sonuç olarak, Zamanında konulmuş bir tanı; yeterli tedavi, tekrar eden inmelerin ve daha ciddi sekellerin önlenmesi açısından gerekli olduğundan, inmenin risk faktörlerinin bilinmesine ve kolay çalışılabilen biyokimyasal markerlara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda da genç SVO lu hastaların ilk inme anındaki hemogram parametrelerinden inflamasyonu destekleyen anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Hemogram parametrelerinden; Hb, Hct, WBC, Neu/Lenfosit oranı, RDW ve PDW nin inme hastalarında enfalamasyon göstergesi ve belkide risk tayini için kullanılabileceği çalışmamızda bulunmuştur. Ancak hasta sayımızın az oluşu nedeni ile trombofili paneli ile hemogram parametreleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Amaç: Bu çalışmada; Genç SVO tanısıyla takipli hastalarda akut inme öncesi ve sonrası bakılan hemogram parametreleri arasında fark olup olmadığı, hastalarda akut inme öncesi ve sonrası bakılan hemogram parametreleri ile normal sağlıklı bireylerin hemogram parametreleri arasında fark olup olmadığı, hastalar ile kontrol bireylerin trombofili paneli arasında fark olup olmadığı ve inme riskinin, inme anındaki inflamasyonun belirlenmesinde kullanılıp kullanılmayacağı, tanıya katkısının olup olmayacağı, inme tekrarının önlenip önlenemeyeceğini belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu amaçla, AİBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji ve acil bölümüne başvuran, genç SVO tanısı almış 47 hasta ve kontrol grubu olarak demografik özellikleri eşleştirilmiş 47 sağlıklı normal gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Başlangıçta sayı toplamda 100 olarak belirlendi ancak toplanabilen hasta sayısı 94 olduğu için hasta-kontrol sayısı 47-47 olarak yeniden düzenlendi. Çalışmaya katılan bireylerin inme esnasında çalışılan hemogram parametreleri ile, inme öncesi herhangi bir nedenle çalışılmış olan hemogram parametreleri arşiv dosyası bilgilerinden retrospektif olarak incelendi ve iki grup arasında karşılaştırıldı.

Genç SVO hastaları seçilirken, hemorajik inme ve ensefalit e bağlı gelişen inme olguları ile aktif enfeksiyonu olan ve CRP, sedimentasyon yüksekliği bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Genç SVO grubundaki hastalar etyolojik neden araştırılırken yapılan genetik, trombofili panelleri retrospektif olarak tıbbi genetik laboratuvarından temin edildi. Kontrol grubu için nöroloji kliniğine baş ağrısı, migren vb. sebeplerle başvuran ve trombofili paneli çalışılan kişiler seçildi ve inme grubu ile karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Tüm genç SVO'lu hastalara ve kontrollere ait yaş ortalamaları $44,87 \pm 8,92$ ve $44,57 \pm 7,13$ bulunmuştur. SVO öncesinde; hasta grubunda kontrol grubuna göre hemoglobin ve HTC yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi SVO sırasında ise; hasta grubunda kontrol grubuna göre WBC, nötrofil, RDW yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi SVO sırasında SVO öncesine göre WBC, nötrofil, RDW, nötrofil yüzdesi yüksekliği; hemoglobin, HTC, PDW düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi WBC ile nötrofil ve lenfosit arasında pozitif korelasyon saptandı.

Hasta grubunda kontrol grubuna göre faktör V normal oranı yüksekliği anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Faktör II normal grubunda; hasta grubunda kontrol grubuna göre SVO sırasında WBC, nötrofil ve RDW yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi. Faktör V normal grubunda; hasta grubunda kontrol grubuna göre SVO sırasında WBC, nötrofil ve RDW yüksekliği saptandı. MTHFR C677T normal grubunda; hasta grubunda kontrol grubuna göre SVO sırasında RDW yüksekliği, heterozigot grubunda ise hasta grubunda kontrol grubuna göre SVO sırasında nötrofil ve RDW yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptandı. Bu veriler bize inme anında infalamasyon belirteçlerinin arttığını ve inmenin gelişiminde inflamatuvar süreçler, hem iskemik serebrovasküler hastalığın bir nedeni olarak, hem de beyin iskemisinin patofizyolojisinde önemli role sahip olduğunu göstermektedir. Sistemik inflamasyonun ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığı ve inme riskini artırdığını düşündürmüştür. Trombofili paneli ile hemogram parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı buda hasta sayımız yetersiz olduğu için hasta ve kontrol grupları arasında literatür ile uyumlu olabilecek anlamlı bir fark tespit edemedik..

Yorum ve öneriler: Sonuç olarak, Zamanında konulmuş bir tanı; yeterli tedavi, tekrar eden inmelerin ve daha ciddi sekellerin önlenmesi açısından gerekli olduğundan, inmenin risk faktörlerinin bilinmesine ve kolay çalışılabilen biyokimyasal markerlara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda da genç SVO lu hastaların ilk inme anındaki hemogram parametrelerinden inflamasyonu destekleyen anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Hemogram parametrelerinden; Hb, Hct, WBC,Neu/Lenfosit oranı, RDW ve PDW nin inme hastalarında enfalamasyon göstergesi ve belkide risk tayini için kullanılabileceği çalışmamızda bulunmuştur. Ancak hasta sayımızın az oluşu nedeni ile trombofili paneli ile hemogram parametreleri rasındaki ilişkinin belirlenmesi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışma pek çok çalışmanın yapılandırılmasına neden olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Adams, R.D., Victor, M., Ropper, A.H. Principles of Neurology.Cerebrovascular Disease 9th Edition, Mc Graw Hill Co, USA, 746-845,2011
2. Balkan S. Editör.Serebrovasküler hastalıklar, 2009;S:375-377
3. Role of Inflammatory Markers in Brain Ischemia , Manuel Rodriguez-Yanez,Jose Castillo turkiye klinikleri J Neur 2010;5(1):39-44
4. Akut iskemik inme ile ortalama trombosit hacmi ilişkisi, Deveci Ş, Çelebi A,Aşkın S, Gürsoy A E, Kolukısa M,Hakyemez A, Ege Journal of Medicine, 2014, cilt 53, sayı 1, sayfa(lar) 001-006
5. Aho K., Harmsen, S., Hataon, S., Marquardsen, J., Smirnow, V.E.Cerebrovascular disease in the community: results of a WHOcollaborative study. Bull World Health Organ, 58, 113-130, 1980.
6. Astrup, J., Siesjo, B.K, Symon, L. Thresholds in cerebral ischemiatheischemic penumbra. Stroke, 12, 723-725,
7. Demirkaya Ş, Vural O. Serebral kan akımı ve serebral metabolizma. ED Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2009; 9-16. Güneş Kitabevi.
8. Cerebrovascular disorders. A clinical and research classification. WHO ofset publ. No.43, Geneva, 133-136, 1978.
9. Kumral, E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No: 72, Yücesahil 4-446, 1993
10. Lopez, A.D., Mathers, C.D., Ezzati, M., Jamison, D.T., Murray, C.J.L. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. Lancet, 367, 1747-1757, 2006.
11. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of Cerebrovascular Diseases III. Stroke, 21,637-676, 1990.
12. Hankey, G.J. Stroke. How large a public health problem and how can the neurologist help? Arch Neurol, 56, 748-775, 1999.
13. Bonita, R. Epidemiology of Stroke. Lancet, 239, 342-347, 1992.
14. Kumral E., Balkır K. İnme Epidemiyolojisi. İç: Balkan Serebrovasküler Hastalıklar, 4,38-46,2002
15. Bek, S., Kaşıkçı, T., Genç, G., Akgün, H., Demirkaya, Ş., Odabaşı, Z.Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi. Türk Nörol Derg, 15,4, 174-180, 2009.
16. Balkan, S. Serebral Vasküler Anatomi. İç: Serebrovasküler Hastalıklar, 1-15, 2009.
17. Öztürk Ş., Serebrovasküler Hastalık Epidemiyolojisi Ve Risk Faktörleri- Dünya ve Türkiye Perspektifi. Turkish Journal of Geriatrics 2009; 13 (1): 51-58.
18. Türkiye hastalık yükü Çalışması 2004- Editörler Ünivar N, Mollahaliloğlu S,Yardım N. Ankara 2006, RSHMB Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Aydoğdu Ofset Matbaacılık, 2007; pp 24-41.
19. Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet

- Etkililik Çalışması, (Hastalık Yüğü Final Raporu), Ankara 2004, pp 138-152
20. Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, Sirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 1998;Sep-Oct;8(5):278-88.
21. Etiology of Cerebrovascular Disease in Young Adults, Çağatay ÖNCEL, L. Sinan BİR, Atilla OĞUZHANOĞLU, Özlem ERÖZ, 2009, Volume 26, Number 1, Page(s) 012-017
22. Bonita, R. Epidemiology of stroke. *Lancet*, 239, 339-344, 1992.
23. Kristensen, B., Malm, J., Carlberg, B., Stegmayr, B., Backman, C., Fagerlund, M. et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults in Northern Sweden. *Stroke*, 28, 1702-1708, 1997.
24. Howard, G., Brockschmidt, J.K., Rose, L.A., Frye-Pierson, J.L., Crouse, J.R., Evans, G.W. et al. Changes in survival after transient ischemic attacks: Observations comparing the 1970s and 1980s. *Neurology*, 39, 982-985, 1989.
25. Nencini, P., Intizani, D., Baruffi, M.C., Fratiglioni, L., Gagliardi, R., Benvenuti, L. et al. Incidence of stroke in young adults in Florence, Italy. *Stroke*, 19, 977-981, 1988.
26. Shinkawa, A., Ueda, K., Hasuo, Y., Kiyohara, Y., Fujishima, M. Seasonal variation in stroke incidence in Hisayama, Japan. *Stroke*, 21, 1262-1267, 2000.
27. Terent, A. Survival after stroke and transient ischemic attacks during the 1970s and 1980s. *Stroke*, 20, 1320-1326, 1989.
28. Zuber, M., Mas, J.L. Epidemiologic des accidents vasculaires cerebraux. *Rev Neurol.*, 148, 245-255, 1992.
29. Mortality Due to Stroke in Antakya, Mustafa YILMAZ, Nigar YILMAZ, S.D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, cilt 2 sayı 3/2011
30. The Atlas of Heart Disease and Stroke. WHO in collaboration with the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (last updated 2012)
31. World Health Organization. WHOSIS (WHO Statistical Information System). WHO Mortality Database (last updated: 24.11.2011)
32. Neurological disorders; a public health approach. In *Neurological disorders A Public Health Challenge*. WHO 2006, WHO Press Switzerland, chap. 3, pp 151-163.
33. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurology*. 2003;2:43-53.
34. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Chabriat H. Clinical phenotypes and genetic data in 15 unrelated families. *Neurology* 1995;45(suppl 4):A273
35. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. A evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005;58:688-97.
36. 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.

37. Yatsu FM, Becer C., Mc Leroy KR, Coull B, Feibel J, Howard G, et al. Community hospital-based stroke programs; North Carolina, Oregon and New York I:goals objectives and data collection procedures, stroke 1996;17;276-84
38. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier db, Price TR, Wolf PA, infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data bank. Ann Neurol 1989;25:382-90
39. İnme Risk Faktörleri, İpek Midi, Nazire Afşar, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD
40. İnme Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, Prof. Dr. Nevzat Uzuner, Prof Dr. Kürşad Kutluk, Prof. Dr. Sevin Balkan, Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği
41. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. Neurol Clin 1992;10:113-124
42. Varona JF, Guerra JM, Bermejo F et al. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term. Eur Neurol 2007;57(4):212-8.
43. Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M et al. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study.Neurology 1998;50(4):890-4.
44. Telman G, Kouperberg E, Sprecher E et al.Distribution of etiologies in patients above and below age 45 with first-ever ischemic stroke. Acta Neurol Scand 2008;117(5):311-6.
45. Lee TH, Hsu WC, Chen CJ et al. Etiologic study of young ischemic stroke in Taiwan. Stroke 2002;33(8):1950-5.
46. 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(9):1702-9.
47. Risk Factors of Stroke,Şule Şahin Onat, Gülten Erkin,FTR Bil Der J PMR Sci 2008;1:30-37
48. 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.
49. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, et al. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. Stroke. 1996; 27: 373–380.
50. Wolf PA, D’Agostino RB, O’Neal MA, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study. Stroke.1992;23: 1551–1555.
51. Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, et al. Pregnancy and the risk of stroke. N Engl J Med. 1996; 335: 768–774.
52. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, Stern BJ. Number of pregnancies and risk for stroke and stroke subtypes. Arch Neurol. 1997; 54:203–206.
53. Broderick J, Brott T, Kothari R, et al. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. Stroke. 1998; 29: 415–421.
54. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. Stroke.1999; 30(4): 736-743.

55. Gillum RF. Risk factors for stroke in blacks: a critical review. *AmJ Epidemiol.* 1999; 150: 1266–1274.
56. He J, Klag MJ, Wu Z, Whelton PK. Stroke in the People's Republic of China: I. Geographic variations in incidence and risk factors. *Stroke.* 1995; 26: 2222–2227.
57. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, et al. Familial aggregation of stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1993;24: 1366–1371.
58. Liao D, Myers R, Hunt S, et al. Familial history of stroke and stroke risk: the Family Heart Study. *Stroke.* 1997; 28: 1908–1912.
59. Nicolaou M, DeStefano AL, Gavras I, et al. Genetic predisposition to stroke in relatives of hypertensives. *Stroke.* 2000;31:487– 492.
60. Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of blood pressure, hypertensive complications, and antihypertensive drug responses. *Pharmacogenomics.* 2003; 4: 53–65.
61. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain.* 2004; 127(pt 1): 212–219.
62. Hillier CE, Collins PW, Bowen DJ, et al. Inherited prothrombotic risk factors and cerebral venous thrombosis. *QJM.* 1998; 91:677–680.
63. Goldberg SN, Conti-Kelly AM, Greco TP. A family study of anticardiolipin antibodies and associated clinical conditions. *AmJ Med.* 1995; 99: 473–479.
64. Begelman SM, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *Curr Opin Rheumatol.* 2000; 12: 41-47.
65. Shetty-Alva N, Alva S. Familial moyamoya disease in Caucasians. *Pediatr Neurol.* 2000; 23: 445–447.
66. Kalimo H, Viitanen M, Amberla K, et al. CADASIL: hereditary disease of arteries causing brain infarcts and dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1999; 25: 257–265.
67. <http://strokeassociation.org/presenter.jhtml?identifier=4716>
68. Wolf PA. Cerebrovascular risk. In: Izzo JLJ, Black HR, eds. *Hypertension*
69. *Primer: The Essentials of High Blood Pressure.* Baltimore, Md: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999:239.
70. 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 [published correction appears in *Lancet.* 2003;361:1060]. *Lancet.* 2002; 360: 1903–1913
71. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA.* 2002; 287: 1003-1010
72. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report [published correction appears in *JAMA.* 2003;290:197]. *JAMA.* 2003; 289: 2560–2572.
73. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.

- Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. *Lancet*. 2000; 356:1 955–1964.
74. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALL-HAT) [published corrections appear in *JAMA*. 2003;289:178 and *JAMA*. 2004;18:2196]. *JAMA*. 2002; 288: 2981–2997.
 75. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359: 995–1003
 76. Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, et al. Baseline characteristics and early blood pressure control in the CONVINCE Trial. *Hypertension*. 2001; 37: 12–18.
 77. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757–764.
 78. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991; 265: 3255–3264.
 79. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States [published correction appears in *N Engl J Med*. 2002;346:544]. *N Engl J Med*. 2001;345: 479–486.
 80. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*. 2002; 288:1882–1888
 81. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, et al. Short-term predictors of incident stroke in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996; 27: 1479–1486.
 82. Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: a comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke*. 2002; 33: 230–236.
 83. Kurth T, Kase CS, Berger K, et al. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke*. 2003; 34: 2792–2795.
 84. Barnoya J, Glantz SA. Secondhand smoke: the evidence of danger keeps growing. *Am J Med*. 2004; 116: 201–202
 85. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, et al. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control*. 1999; 8: 156–160.
 86. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003; 46: 11–29.
 87. Silvestrini M, Troisi E, Matteis M, et al. Effect of smoking on cerebrovascular reactivity. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996; 16:746 –749.

88. Robbins AS, Manson JE, Lee IM, et al. Cigarette smoking and stroke in a cohort of US male physicians. *Ann Intern Med.* 1994;120: 458–462.
89. Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD000146.
90. US Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services.* 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1996.
91. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, et al. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: the Honolulu Heart Program. *Stroke.* 1994; 25: 951–957.
92. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA.* 1979; 241: 2035–2038
93. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [published correction appears in *Lancet.* 1998;352:1558]. *Lancet.* 1998;352: 854–865
94. Tuomilehto J, Rastenyte D. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for stroke. *J Cardiovasc Risk.* 1999; 6: 241–249
95. Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 1995; 18: 361–376
96. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. [published correction appears in *Lancet.* 2000;356:860]. *Lancet.* 2000; 355: 253–259.
97. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361:1149–1158.
98. Chimowitz MI, Mancini GB. Asymptomatic coronary artery disease in patients with stroke. Prevalence, prognosis, diagnosis and treatment. *Stroke.* 1992; 23: 433–436.
99. Sen S, Oppenheimer SM. Cardiac disorders and stroke. *Curr Opin Neurol.* 1998; 11: 51–56.
100. Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997;336: 251–257.
101. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke.* 1992; 23: 1752–1760.
102. Mackey AE, Abrahamowicz M, Langlois Y, et al. Outcome of asymptomatic patients with carotid disease. Asymptomatic Cervical Bruit Study Group. *Neurology.* 1997; 48: 896–903.
103. Nadareishvili ZG, Rothwell PM, Beletsky V, et al. Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Arch Neurol.* 2002; 59: 1162–1166.
104. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy

- TrialCollaborators. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1693–1700.
105. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo AsymptomaticCarotid Endarterectomy Study Group. *Mayo Clin Proc*. 1992; 67:513–518.
 106. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22: 983–988.
 107. Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trialstranslate into clinical practice? *JAMA*. 2003; 290: 2685–2692
 108. Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, et al. Stroke Prevention in AtrialFibrillation Investigators. Lessons from the Stroke Prevention inAtrial Fibrillation trials. *Ann Intern Med*. 2003; 138: 831–838.
 109. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease:a report of the American College of Cardiology/ American HeartAssociation Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *J Am CollCardiol*. 1998; 32(5): 1486–1588.
 110. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotictherapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: ameta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 492–501.
 111. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrialfibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 409–416.
 112. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascularaccidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998;91: 288–294.
 113. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokesin 450,000 people in 45 prospective cohorts: prospective studiescollaboration. *Lancet*. 1995; 346: 1647–1653.
 114. Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Asia Pacific Cohort StudiesCollaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke inthe Asia Pacific region. *Int J Epidemiol*. 2003; 32: 563–572.
 115. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, et al. AtherosclerosisRisk in Communities Study. Plasma lipid profile and incidentischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)Study. *Stroke*. 2003; 34: 623–631.
 116. Shinton R, Sagar G. Lifelong exercise and stroke [publishedcorrection appears in *BMJ*. 1993;307:706]. *BMJ*. 1993; 307:231–234
 117. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*.2001; 345: 1243–1249
 118. Sowers JR. Recommendations for special populations: diabetesmellitus and the metabolic syndrome. *Am J Hypertens*. 2003;16(11 pt 2): 41S– 45S.
 119. Djousse L, Ellison RC, Beiser A, et al. Alcohol consumption andrisk of ischemic stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 2002; 33:907–912.
 120. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk ofischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288: 2015–2022.
 121. Brattstrom L, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin L. Commonmethylenetetrahydrofolate reductase

gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation*. 1998; 98: 2520–2526.

122. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*. 2004; 291: 576–584.

123. Chan WS, Ray J, Wai EK, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence [published correction appears in *Arch Intern Med*. 2005;165:2040]. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 741–747.

124. DeGraw TJ, Siren AL, Penix L, et al. Increased endothelial expression of intercellular adhesion molecule-1 in symptomatic versus asymptomatic human carotid atherosclerotic plaque. *Stroke*. 1998; 29: 1405–1410

125. Culebras A. Cerebrovascular disease and sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004; 4: 164-169

126. İnmede Tanı ve Tedavi Klavuzu, Prof. Dr. Nevzat Uzuner, Prof Dr. Kürşad Kutluk, Prof. Dr. Sevin Balkan

127. Bozbuğa, N. Serebrovasküler Hastalıklar. İç: Lindsay, Bone, Callander. Çeviri; Bozbuğa M. Resimli Açıklamaları ile Nöroloji ve Nöroşirürji, 236-268, 2000.

128. Samancı, N., Özcan, E. Strok rehabilitasyonu: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar, 22, 329-349, 2002.

129. Yaltkaya, K., Balkan, S., Oğuz, Y. Serebrovasküler Hastalıklar. Nöroloji Ders Kitabı. Palme yayıncılık, 13, 183-219, 2000.

130. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, 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)(Suppl): e601S–e636S

131. Dash D, Bhashin A, Pandit K. A, Tripathi M, Bhatia R, Prasad K, Padma V. M. Risk factors and etiologies of ischemic strokes in young patients: A tertiary hospital study in North India. *Journal of Stroke*, 2014;16(3);173-177

132. Marini C, Totaro R, Carolei A. Long-term prognosis of cerebral ischemia in young adults. *Stroke Journal of American Heart Association*, 1999;30:2320-2325

133. Singhal Aneesh B, Biller J, Elkind Mitchell S, Jauch Edward C, Kittner Steven J, Levine A, Steven r. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *American Academy of Neurology*, 2013;1089-1097

134. Tsuda Y, Satoh K, Kitadai M, Takahashi T. Hemorheologic profiles of plasma fibrinogen and blood viscosity from silent to acute and chronic infarctions. *Journal of Neurological Science*, 1997;147:49-54.

135. El G, Eb P, Mlu M, Ti K, An I, Berezov VP, Serdiuk IE, Nikonov AA. The circadian changes of plasma and blood viscosity and hematocrit in patients with ischemic stroke. *Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2008;22:61-65

136. Szapary L, Szots M, Horvath B, Marton Z, Alexy T, Kesmarky G, Juricskay I, Nagy F, Gaal V, Palfi A, Koltai K, Toth K. Effect of cardiovascular risk factors on hemorheologic parameters in

- cerebrovascular patients. *Ovr Hetil*, 2003;144(22):1085-1090.
137. Niazi GA, Awada A, Rajeh S, Larbi E. Hemotological values and their assessment as risk factor in Saudi patients with stroke. *Acta Neurol Scand*, 1994 jun;89(6):439-445.
 138. Çelikkilek A, İsmailoğulları S, Zararsız G. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2014;28:27-31.
 139. Gökhan S, Ozhasenekler A, Mansur Durgun H, Kıl E, Üstündağ M, Orak M. Neutrophil lymphocyte ratio in stroke subtypes and transient ischemic attack. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013;17:653-657.
 140. Gong X, Zou X, Liu L, Pu Y, Wang Y, Pan Y, Soo Y.O.Y, Leung T.W.H, Zhao X, Wong S.K. Prognostic value of inflammatory mediators in 1-Year outcome of acute ischemic stroke with middle cerebral artery stenosis. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*, 2013;7
 141. Saliba W, Grisness B, Elias M, Rennert G. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and risk of first episode stroke in patients with atrial fibrillation: A cohort study. *Accepted article*, 2015;130-138
 142. Jia H, Li H, Zhang Y, Li C, Hu Y, Xia C. Association between red blood cell distribution width (RDW) and carotid artery atherosclerosis (CAS) in patients with primary ischemic stroke. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2015;61:72-75
 143. Ntaios G, Gurer Ö, Faouzi M, Aubert C, Michel P. Red cell distribution width does not predict stroke severity or functional outcome. *International Journal of Stroke*, 2012;2-6.
 144. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *L.Neurol Sci*, 2009;277:103-108.
 145. Ramirez M, Gomez G.M, Ortiz O.A, Roa-Montero M. A, Baquero-Gomez J.M, Silva-Constantino A.B. Relation between red blood cell distribution width and ischemic stroke: a case-control study. *International Journal of Stroke*, 2013;8:36
 146. Bauduer F, Lacombe D. Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylenetetrahydrofolate reductase 677T, and population genetics. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2005;86:91-99.
 147. Öztürk H. K, Özgöz A, İçduyu M. F, Küsbeci Y. Ö, İmirzalioğlu N. Prothrombotic gene polymorphisms in young patients with cerebrovascular accident. *J Clin Anal Med*, 2013;4(4):273-276
 148. Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, Paik MC, Sacco RL; Northern Manhattan Stroke Study. Elevated white blood cell count and carotid plaque thickness: the northern manhattan stroke study. *Stroke* 2001;32:842-849
 149. İmtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012;5:2
 150. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short-and-long-term mortality after non-ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;106:470-476
 151. Carlos J, Llorido A, Gomez J. C, Oliva A.A, Montano C.G, Recio Fernandez J.M, Diez N.F. Mean platelet volume in acute phase of ischemic stroke, as predictor of mortality and functional outcome after 1 year *Journal Of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol.22 no.4(May), 2013: pp

152. Arslan D, Cimen D, Güvenc O, Kaya F, Sert A, Oran B. Platelet distribution width and mean platelet volume in children with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease with left-to-right shunt: new indices of severity. *Pediatr Cardiol*. 2013;34: 1013-1016.
153. Akbal A, Gökmen M, İncier B, Kömürcü E. Mean platelet volume and platelet distribution width can be related to bone mineralization. *Osteoporos Int*. 2014;25:2291-2295.
154. Gupta S, Saxena SK, Laichandani A, Chandra R, Gupta AC, Mishra MP, et al. Significance of platelet Volume Indices in Patients of Coronary Artery Disease (CAD) and Acute Myocardial Infarction (MI). A New Predictor For IHD. *Indian J Cardiol* 2012;15:22-25
155. Jindal S, Gupta S, Kakkar A, Singh HV, Gupta K, et al. Platelet indices in diabetes mellitus: indicators of diabetic microvascular complications. *Hematology*. 2011; 16:86-89
156. Santilli F, Vazzana N, Lianni R, Guagnano MT, Davi G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2012;13:27-42
157. Abdallah A.A, Sawaya R. H, Raja A. Gene mutation and Stroke in young adult. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol 23, No.10, 2014;pp2554-2558
158. Li P, Qin C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and susceptibility to ischemic stroke: A meta-analysis. *Gene* 535(2014) pp:359-364
159. Suspanc V, Sonicki Z, Vukasovic I, Solter v. V, Zaverio I, Kes B.V. The role of classic risk factors and prothrombotic factor gene mutations in ischemic stroke risk development in young and middle-aged individuals. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease*, Vol.23, No. 3, 2014: pp e171-e176
160. Hamedani Ali G, Cole W. J, Cheng Y, Sparks J. M, O'Connell R. J, Stine C. O, Wozniak A. M, Stern J. B, Mitchell D.B, Kittner J. S. Factor V Leiden and ischemic stroke risk: the genetics of early onset stroke (GEOS) study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease*, Vol. 22 No.4, 2013;pp 419-423
161. Buck BH, Liebeskind DS, Saver JL, et al. Early neutrophilia is associated with volume of ischemic tissue in acute stroke. *Stroke* 2008;39:355-360.
162. Kazmierski R, Guzik P, Ambrosius W, Ciesielska A, Moskal J, Kozubski W. Predictive value of white blood cell count on admission for in-hospital mortality in acute stroke patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;107:38-43.
163. Vaya A., Hernandez V, Rivera L, Hernandez J. I, Lago A, Espana F, et al. Red blood cell distribution width in patients with cryptogenic stroke. *Clinical Applied Thrombosis/Hemostasis* 2014
164. Anderson JL, Ronnow BS, Horne BD, et al. Usefulness of a complete blood count-derived risk score to predict incident mortality in patients with suspected cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2007;99:169-174.
165. Ridke PM, Miletich JP, Hennekens CH, ET AL. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women: Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997;277:1305-1307
166. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, et al. Common genetic markers and prediction of recurrent events after ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2009;73:717-723

167. Berge E, Haug KBF, Sandset EC, et al. The factor V Leiden, prothrombin gene 20210 GA, MTHFR 677CT and platelet glycoprotein 3a1565TC mutations in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation. *Stroke* 2007;38:1069-1071
168. Hamzi K, Tazzite A, Nadifi S. Large scale meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: five genes involving 152,197 individuals. *Indian J Hum Genet* 2011;17:212-217
169. D'Amico D, Moschiano F, Leone M, et al. Genetic abnormalities of protein C system: Shared risk factors in young adults with migraine with aura and with ischemic stroke. *Cephalalgia* 1998;18:618-621
170. Voetsch B, Damasceno BP, Camargo EC, et al. Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults. *Thromb Haemost* 2000;83:229-233