

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**SEREBROVASKÜLER OLAY GEÇİREN HASTALARDA  
KANDA KALSİTONİN GEN İLİŞKİLİ PEPTİD VE  
ENDOTELİN-1 DÜZEYİNİN ÖLÇÜLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet Ediz SARIHAN  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Cem ERTAN**

**MALATYA – 2010**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**SEREBROVASKÜLER OLAY GEÇİREN HASTALARDA  
KANDA KALSİTONİN GEN İLİŞKİLİ PEPTİD VE  
ENDOTELİN-1 DÜZEYİNİN ÖLÇÜLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet Ediz SARIHAN  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Cem ERTAN**

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
2009/23 proje numarası ile desteklenmiştir.**

## İÇİNDEKİLER

<b>1.Giriş</b>	<b>1</b>
<b>2.Genel Bilgiler</b>	<b>3</b>
<b>2.1. İnmenin Tanımı ve Önemi</b>	<b>3</b>
<b>2.2. Sınıflama</b>	<b>3</b>
<b>2.3. Beynin Anatomisi</b>	<b>5</b>
<b>2.4. İnme'nin Patofizyolojisi</b>	<b>11</b>
<b>2.5. İnme Risk Faktörleri</b>	<b>13</b>
<b>2.5.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri</b>	<b>13</b>
<b>2.5.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri</b>	<b>15</b>
<b>2.5.2.1. Kesinleşmiş Risk Faktörleri</b>	<b>15</b>
<b>2.5.2.2. Kesinleşmemiş Risk Faktörleri</b>	<b>16</b>
<b>2.6. CGRP</b>	<b>18</b>
<b>2.7. Endotelin-1</b>	<b>19</b>
<b>3. Gereç ve Yöntem</b>	<b>21</b>
<b>4. Bulgular</b>	<b>24</b>
<b>5. Tartışma</b>	<b>30</b>
<b>6. Sonuç ve Öneriler</b>	<b>36</b>
<b>7. Özet</b>	<b>38</b>
<b>8. Summary</b>	<b>40</b>
<b>9. Kaynaklar</b>	<b>42</b>
<b>10. Ekler</b>	<b>50</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AF	: Atrial Fibrilation
APTT	: Parsiyel Tromboplastin Zamanı
CGRP	: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
CP	: Kreatin Fosfat
CRP	: C Reaktif Protein
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
ET	: Endotelin
GİA	: Geçici İskemik Atak
GP	: Gliserol Fosfat
HT	: Hipertansiyon
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
MCA	: Orta Serebral Arter
MR	: Manyetik Rezonans
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NIHS	: The National Institute of Health Sciences
NINDS	: National Institute of Nerological Disorders and Stroke
NO	: Nitrik Oksit
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PT	: Protrombin Zamanı
RİND	: Reversibl İskemik Nörolojik Defisit

sAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SVH	: Serebrovasküler Olay
TIA	: Transient İschemic Attack
WBC	: White Blood Cell
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

## TABLO DİZİNİ

Tablo 1.	Serebrovasküler Hastalıkların NINDS Sınıflaması	4
Tablo 2.	İnmelerin Kaynağına Göre Sınıflandırılması	4
Tablo 3.	TOAST Sınıflaması	5
Tablo 4.	Oxfordshire Community Stroke Projekt Kriterleri	5
Tablo 5.	Merkezi Sinir Sistemi'nin Bölümleri	6
Tablo 6.	İnme İçin Saptanmış Risk Faktörleri	14
Tablo 7.	Plazma ET-1 seviyesinin yüksek olduğu durumlar	20
Tablo 8.	Cinsiyete Göre Hasta Grubunda Tanımlayıcı İstatistik Değerleri	26
Tablo 9.	Hasta ve Kontrol Grubunda CGRP ve ET-1 Değerleri	27
Tablo 10.	Cinsiyete Göre Hasta Grubunda Hb, Htc, Plt, Glukoz ve BUN Değerlerinin Karşılaştırılması	28
Tablo 11.	Risk Faktörlerinin Cinsiyete Göre Dağılımı	28
Tablo 12.	Cinsiyete Göre NIHSS Skor Değerlerinin Karşılaştırılması	29

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Beyin Lobları	7
Şekil 2. Beyin Hemisferlerinin Beslenmesi	10
Şekil 3. Willis Poligonu	11
Şekil 4. Hasta ve Kontrol Gruplarında CGRP ve ET-1 Değerleri	27
Şekil 5. Eğitim Durumu ve Grup Değişkenlerinin Karşılaştırılması	29

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Cem Ertan'a, değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Neslihan Yücel'e, Yrd. Doç. Dr. Hakan Oğuztürk'e ve Yrd. Doç. Dr. Gökhan Turtay'a,

Acil serviste beraber çalıştığım tüm asistan, sağlık memuru, hemşire arkadaşlarım ve diğer tüm servis çalışanlarına,

Gerek yapmış olduğum rotasyonlarda bilgi ve becerilerinden faydalandığım değerleri hocalarıma gerekse acil servis içerisinde desteklerini gördüğüm diğer kliniklerin tüm hocalarına,

Tezimin yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen Biyokimya Anabilim dalından Prof. Dr. Yusuf Türköz ve Nöroloji Anabilim dalından Doç. Dr. Yüksel Kablan ile istatistiksel değerlendirmede destek olan Yrd. Doç. Dr. Cemil Çolak'a,

Eğitim sürem ilk gününden, son gününe kadar oğlumuz Muhammed Alp ve kızımız Ayşe Rüya'yı neredeyse tek başına büyütmeyi başaran, sınırsız desteğini esirgemeyen sevgili eşim Hülya'ya, emeğini asla ödeyemeyeceğim canım annem ve babama sonsuz teşekkürler...



## 1. GİRİŞ

Fokal beyin iskemisi insanlarda inmeye en sık yol açan etyolojik etkindir. Serebrovasküler hastalık (SVH) veya inme olarak da adlandırılan bu klinik tablo, beynin kontrateral hemisferini besleyen arterlerden birinin yırtılması veya tıkanması (ateroskleroz) sonucu ortaya çıkan nöromusküler fonksiyon bozukluğudur (1). Beyne giden kan damarlarında oluşan patolojik değişiklikler, travma veya serebrovasküler bazı hastalıklar bu nörolojik tabloya sebep olabilir. Her yaşta ortaya çıkabilse de 40 yaşından önce görülmesi nadirdir. SVH patogenezinde ateroskleroz oluşumu için inflamatuvar süreç önemli bir basamaktır. Deneysel serebral iskemi çalışmalarında vasküler hücre adezyon molekülleri gibi pek çok molekülün salınımının arttığı görülmüştür. Adezyon moleküllerinin plazmadaki seviyelerinin ölçümünün endotelial disfonksiyon veya inflamasyon neticesinde gelişen aterogenezis hakkında önemli bilgi verebileceği düşünülmektedir (2).

İnme dünyada koroner arter hastalığı ve kanserden sonra üçüncü ana ölüm sebebi olup, sakatlığa yol açan hastalıklar arasında ise birinci sırada yer alır (3). Yapılan çalışmalarda yıllık inme insidansı; 55-64 yaş arası 1.7-3.6/1000 kişi, 65-74 yaş arası 4.9-8.9/1000 kişi, 75 yaş üzeri 13.5-17.9/1000 kişi olarak saptanmıştır (4,5). Bogousslavsky ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada tüm inmelerin % 89'u iskemik patogeneze olarak tanımlanmış olup, bunun da % 42'sini aterosklerotik nedenli inmeler oluşturmaktadır (6). Serebral iskeminin yol açtığı vasküler hasar ödem ve hemoraji oluşumuna yol açar (7). Ortaya çıkan nörojenik inflamasyonda patofizyolojik olarak önce nörojenik vasodilatasyon ve akson refleksi görülür. Bu olayda substance P, nörokinin A, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve vazoaktif intestinal peptid gibi biyolojik aktif peptidler rol oynar (8).

CGRP çok yakın zamanda keşfedilen adrenomedullin ve amilin familyasına ait bir moleküldür. Domuzlar üzerinde bir iskemi modeli ile yapılan bir çalışmada iskeminin CGRP'nin yol açtığı dilatasyonu zamanla ilişkili olarak ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (9). Konvansiyonel radyolojik değerlendirmelerde insanlarda korunabilir beyin dokusunun gösterilmesi amacıyla pozitron emisyon tomografi (PET), Xenon X-ray bilgisayarlı tomografi ve Difüzyon/Perfüzyon manyetik rezonans (DWI/PWI ) yöntemleri kullanılmaktadır (10). Biyokimyasal tanı amaçlı çeşitli kan parametreleri dolaylı yoldan bilgi verse de patogenezi açıklamada halen kesin bilgi verecek serum belirteçlerine ihtiyaç vardır. Literatürde bu arayıştan yola çıkarak rutin parametrelerin haricinde CRP proteini çalışılmış, ancak spesifikliğinin olmaması ve anlamlı bulunmaması nedeni ile rutin uygulamaya girememiştir (11). Yeni yapılan çalışmalar eksojen CGRP uygulaması veya endojen CGRP salınımının protein kinaz A aktivasyonu ile hücre içi sAMP artışı ve K kanalları aktivasyonu ile NO üretimine yol açtığı göstermiştir. CGRP şu ana kadar mikrosirkülasyonda tanımlanan en potent vazodilatör madde olup, prostaglandinlerden yaklaşık olarak 10 kat daha potenttir. Asetilkolin, adenosin, supstans P gibi klasik vazodilatörlerden ise 2-3 kat daha etkilidir. CGRP'nin vasküler tonusun ve koroner ve serebral kan akımının düzenlenmesinde fizyolojik bir role sahip olduğuna inanılmaktadır (12,13). Bu bulgu ve veriler ışığında, bu çalışmada SVH'nin fizyopatogenezinde önemli bir yer tutan NO ile etkileşen endojen CGRP'nin vasküler yatak hakkında daha spesifik bilgi verip vermeyeceğini araştırmak için kan örneklerini analiz etmeyi planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnmenin Tanımı ve Önemi

İnme, serebral kan damarlarının patolojik süreçleri sonucunda beyin içinde iskemi veya hemorajinin meydana geldiği, fokal veya global nörolojik semptomların ani başlangıcı olarak tarif edilmiştir (14).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inmeyi; ani gelişen, 24 saat veya daha uzun süren, ölüme yol açabilen, damarsal kökenli, fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulgular olarak tanımlamıştır (15). İnme saniyeler içinde ani veya dakikalar içinde hızlı başlangıçlı vasküler kökenli ve 24 saatten uzun süren nörolojik bulgu ve belirtilerin oluşturduğu bir klinik sendromdur (16). Geçici iskemik atak (GİA) ise fokal beyin veya retina iskemisine bağlı olarak ortaya çıkan ve tipik olarak infarkt kanıtı olmaksızın 1 saatten kısa süren nörolojik defisit tablosu olarak tanımlanmaktadır. Ataklarda semptomlar sıklıkla hızlı bir şekilde (1-5 dakika arasında) zirveye ulaşır ve ortalama 15 dakika ile 1 saat arasında sürer (17).

### 2.2. Sınıflama:

İnme etyolojisine yönelik ilk sınıflandırmalar, genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve tüm inmeler “iskemi” veya “hemoraji” olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda ise ileri nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler ve lezyonun patolojisi ile birlikte, lezyon lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak sınıflandırmalar yapılmıştır (18).

Buna göre yapılan inme sınıflandırmalarında, çeşitli toplumlarda bazı alt gruplar daha sık gözlenmekle birlikte benzer değerler elde edilmiştir. İnme alt gruplarının sıklıklarında iskemik inmeler serebrovasküler hastalıkların %60–80’ini oluşturur (10).

**Tablo 1:** Serebrovasküler Hastalıkların NINDS Sınıflaması (15)

A) Asemptomatik
B) Fokal beyin disfonksiyonu
1)Geçici iskemik atak
2)İnme
a)Serebral infarkt
b)Serebral hemoraji
c)Subaraknoid kanama
d)Arteriovenöz malformasyona bağlı serebral kanama
C) Vasküler demans
D) Hipertansif ensefalopati

**Tablo 2:** Kaynağına göre inmelerin sınıflandırılması (19).

A.Arteriyel İnme
A.I. İskemik inme (% 85-88)
A.I.1. Geçici İskemik Ataklar ( GİA) %5
a.Transient İskemik Atak (TİA)
b.Reversibl İskemik Nörolojik Defisit (RİND)
A.I.2. İnfarkt
A.II. Hemorajik İnme % 11- 14
B.Venöz inme (% 0.5- 1)
B.I. Yüzeysel kortikal ven trombozu
B.II. Sinüs trombozu
B.III. Derin ven trombozu

İskemik inmeler etyolojik olarak “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)” tarafından aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (Tablo 3) (10). Tablo 4’de ise Oxfordshire Community Stroke Project kriterleri sunulmuştur. Serebrovasküler hastalıklar seyrine göre ise iyiye gidiş, stabil inme ve kötüleşen inme şeklinde sınıflandırılabilirler (20).

**Tablo 3:** TOAST sınıflaması

1. Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli)
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar oklüzyonu (lakün)
4. Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme
5. Nedeni belirlenemeyen iskemik inme; a. Birden fazla nedene açıklayıcı nedene bağlı iskemik inme b. Yeterli inceleme yapılmış ancak saptanamamış iskemik inme

**Tablo 4:** Oxfordshire Community Stroke Project kriterleri

1. Total anterior sirkülasyon infarktları
2. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları 2.1. Posterior sirkülasyon infarktları 2.2. Laküner infarktlar.

### **2.3. Beynin Anatomisi**

#### **2.3.1. Genel Bilgiler**

Canlılar yaşamları boyunca sürekli olarak hem dışarıdan hem de vücut içerisinden gelen uyarıların etkisi altında kalırlar. Bu dış ve iç uyarıların alınıp değerlendirilmesi ve bunlara karşı uygun cevapların oluşturulması sinir sisteminin çalışmasıyla olmaktadır.

Vücudumuzun dengeli bir şekilde canlılığını sürdürebilmesi için dış ve iç çevreye uyum göstermesi ve ona uygun cevaplar vermesi gerekmektedir. Çevresel değişiklikler stimulus adı verilen uyarılarla kendini gösterir. Bu uyarılar, sinirler aracılığıyla omuriliğe (medulla spinalis) ve beyine (encephalon) taşınır. Beyin korteksinde analizi yapıp yorumlanan uyarılara göre oluşturulan cevaplar hedef organlara (kaslar, eklemler, bezler ve iç organlar gibi) periferik sinirler aracılığıyla taşınır (21).

#### **2.3.2 Sinir Sisteminin Bölümleri**

İnsanda sinir sistemi anatomik olarak 2 ana bölüme ayrılır.

1. Merkezi sinir sistemi: Beyin (encephalon) ve omurilikten (medulla spinalis) oluşur (Tablo 5).

2. Periferik sinir sistemi: Kraniyal (12 çift) ve spinal (31 çift) sinirlerden meydana gelir.

**Tablo 5:** Merkezi sinir sisteminin bölümleri

1. Encephalon:
a. Cerebrum
i. Diencephalon
ii. Telencephalon
b. Cerebellum
c. Truncus encephalicus (Beyin sapı)
i. Bulbus (medulla oblongata)
ii. Pons
iii. Mesencephalon
2. Medulla spinalis

### **2.3.3. Merkezi Sinir Sistemi**

#### **2.3.3.1 Encephalon**

##### **Beyin lobları**

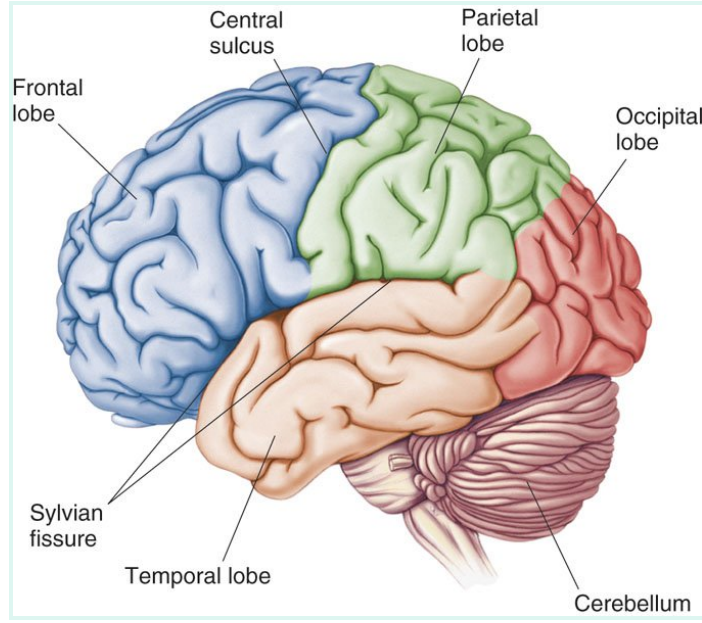
**1) Frontal lob:** Sulcus centralis'in önünde ve sulcus lateralis'in üstünde yer alır.

Ön kısımları prefrontal alan adını alır ve kişilikle ilgili fonksiyonları üstlenir. Sulcus centralis'in hemen önünde yer alan kısım primer motor merkezdir. Ayrıca motor konuşma merkezi de (Broca alanı) bu lobda bulunmaktadır.

**2) Paryetal lob:** Sulcus centralis'in hemen arkasında yer alıp, ağrı, ısı, dokunma gibi somestetik duyuların merkezidir. Aynı zamanda tat merkezi paryetal lobda bulunmaktadır.

**3) Oksipital lob:** Görme merkezidir. Kalkarin sulkusun alt ve üstünde kalan kısım primer görme merkezidir. Bunun çevresinde bulunan sekonder görme merkezleri ise hareket eden cismin göz ile yakalanması ve sonrasında kaybetmeden takibini sağlayan merkezlerdir.

**4) Temporal lob:** Temporal lobun üst medial kısmında primer işitme alanı bulunur. Bu lobun üst arka kısımlarında duyuşsal konuşma merkezi (Wernicke alanı) bulunmaktadır. Bununla beraber, okuma-yazma merkezi, primer koku ve asosiasyon merkezleri ile uzak ve yakın hafıza merkezleri temporal lobda bulunmaktadır (22).



**Şekil 1.** Beyin lobları, yandan görünüşü. Putz R, Pabst R. (2008).Sobotta İnsan Anatomisi Atlası (A. Elhan, Çev.). İstanbul, Beta Basım Yayım Dağıtım AŞ. S:288.

### **Merkezi Sinir Sistemi Damarları**

Beyin, a.carotis interna ve a.vertebralisler tarafından beslenir. Bu arterler beyin taban kısmında birbirleriyle anastomoz yaparak circulus arteriosus cerebri (Willis poligonu) denilen bir damar halkasını oluştururlar (23).

#### **1) A. CAROTİS İTERNA**

A. carotis interna, a. carotis communis'in iki uç dalından birisidir. Os temporale'deki canalis caroticus'tan geçerek kafatası boşluğuna girer. 4 kısımda incelenir.

**Pars cervicalis:** Dal vermez.

**Pars petrosa:**

- aa. caroticotympanicae
- r. pterygoideus

**Pars cavernosa:**

- R. sinus cavernosi
- A. hypophysialis inferior
- R. ganglionis trigeminalis
- R. meningeus
- A. ophtalmica

**Pars cerebrealis:**

- A. hypophysialis superior
- A. cerebri anterior
- A. cerebri media
- A. communicans posterior
- A. choroidea anterior

2) **A. VERTEBRALIS:** Genel olarak cerebellum'un alt kısımlarını besler.

Verdiği dallar:

**Servikal Bölgede:**

- Rr. spinales
- Rr. musculares

**Kranium Boşluğunda:**

- Rr. meningei
- A. spinalis posterior
- A. spinalis anterior
- A. inferior posterior cerebelli
- R. choroideus ventriculi quarti
- R. tonsilla cerebelli
- Rr. medullares mediales ve laterales

3) **A. BASİLARİS:** Her iki a.vertebralis'in bulbus ön yüz üst kısımda birleşmesiyle meydana gelir. Pons ön yüzde bulunan sulcus basillaris adı verilen olukta seyreder. Beyinsapı, cerebellum üst kısımları ve cerebrum'un alt kısımların besler.

Verdiği dallar:

- Aa. pontis
- A. labyrinthi
- A. inferior anterior cerebelli
- A. superior cerebelli
- A. cerebri posterior

**4) A. CEREBRİ ANTERİOR**

A. carotis interna'dan ayrılır. Karşı tarafın a. cerebri anterior'u ile a. communicans anterior aracılığı ile birleşir. Beyin hemisferlerinin oksipital lob hariç medial kısımlarını besler (Şekil 2). Verdiği dallar:

**Aa. centrales anteromediales**

Corpus striatum ve thalamus'un alt kısımlarını besler.



### **A. centralis brevis ve longa**

Substantia perforata anterior ve lamina terminalis'ten girerek, corpus callosum'un ön kısmı, septum pellucidum, putamen ve nuc. caudatus'un caput'unu besler.

### **A. communicans anterior**

Chiasma opticum, lamina terminalis, hipotalamus, fornix, gyrus cinguliyi besler.

### **A. orbitofrontalis medialis**

Bulbus olfactorius, gyrus rectusu besler.

### **A. frontopolaris**

Frontal lobun ön kısmını besler.

### **A. callosimarginalis**

R. frontalis anteromedialis: Frontal lob ön kısmını,

R. frontalis mediomedialis: Frontal lob orta kısmını,

R. frontalis posteromedialis: Frontal lob arka kısmını,

R. cingularis: gyrus cinguliyi besler)

### **A. pericallosa**

### **A. parieto-occipitalis**

Sulcus parieto-occipitalisi besler.

## **5) A. CEREBRİ MEDİA**

Beyin hemisferlerinin lateral kısımlarını besler (Şekil 2)

### **Aa. centrales anterolaterales**

Substantia perforata anterior'dan girip, basal ganglionları besler.

### **Aa. İnsulares**

Insular korteksin kanlanmasını sağlar.

### **A. orbitofrontalis lateralis**

Frontal lob alt lateral kısımlarını besler.

### **A. temporalis anterior, media, posterior**

Temporal lobun beslenmesini sağlar.

### **A. sulci centralis**

Sulcus centralis'i besler.

### **A. sulci precentralis**

Gyrus precentralis'i besler.

### **Aa. parietales anteriores ve posteriores**

Parietal lobun büyük kısmını besler.

### A. gyri angularis

Gyrus angularis'i besler.

### A. frontalis ascendens

## 6) A.CEREBRİ POSTERİOR

A. basilaris'in iki uç dalından biridir. Bundan çıkan dallar: lobus temporalis'in medial ve inferolateral yüzleri ile, lobus occipitalis'in medial ve lateral yüzlerini besler. Ayrıca, 3. Ventrikül ve lateral ventriküllerdeki pleksus choroideus'a da dallar verir (Şekil 2).

Rr. temporales anteriores

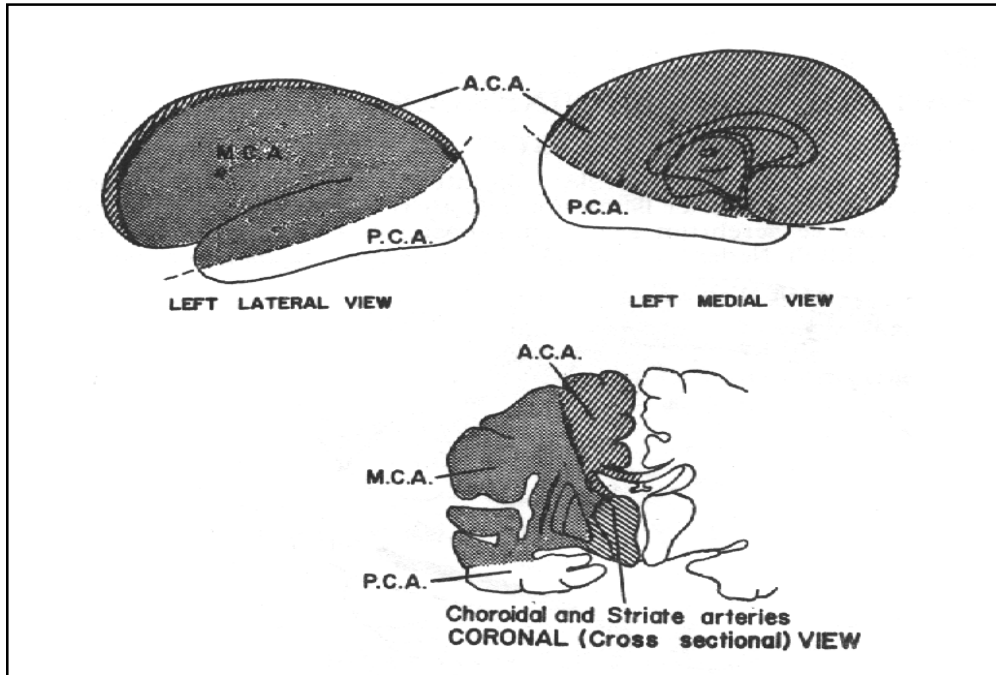
Rr. temporales posteriores

R. parieto-occipitalis

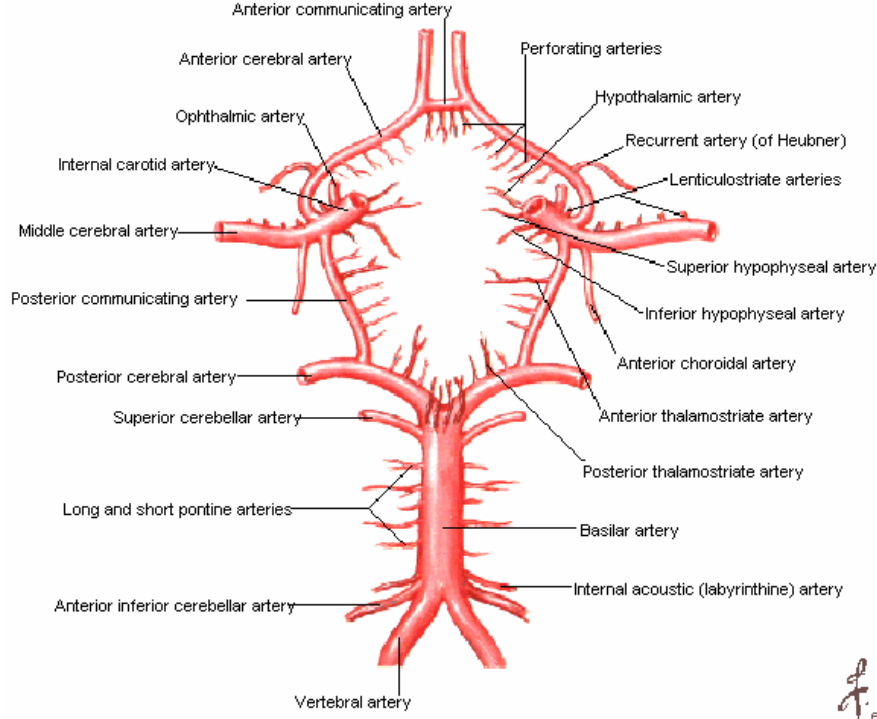
R. calcarinus

R. centralis

R. choroidea



**Şekil 2.** Beyin hemisferlerinin genel beslenmesini gösteren resim (M.C.A.: Arteria cerebri media, A.C.A.: Arteria cerebri anterior, P.C.A.: arteria cerebri posterior; WJ Hendelman (2006). Atlas of Functional Neuroanatomy Boca Raton, CRC Press. Pp:165.)



**Şekil 3.** Willis poligonu ve oluşturan arterler.( FH Netter (2002). İnsan Anatomisi Atlası (M. Cumhuri, Çev.). Ankara, Palme Yayıncılık. S: 133.)

### **Circulus Arteriosus Cerebri (Willis Poligonu)**

Beyni, a. carotis interna ve a. vertebralisler besler (24). Bu arterler beynin taban kısmında birbirleriyle anastomoz yaparak circulus arteriosus cerebri adı verilen bir damar halkası oluştururlar. Bu damar halkasını önde her iki tarafına, cerebri anterior'u ve bu iki arteri bağlayan a. comminicans anterior; arkada her iki tarafın a. cerebri posterior'u; yanlarda da a. carotis internayı a. cerebri posterior'a bağlayan a. comminicans posterior'lar oluşturur (Şekil 3).

### **2.4. Serebral Kan Akımı ve İnmede Beynin Patofizyolojisi:**

Vücudun diğer vasküler yataklarında olduğu gibi, serebral kan akımı doku metabolizması ile oldukça ilişkilidir. En az 3 metabolik faktör serebral kan akımının kontrolünde rol oynar: karbondioksit konsantrasyonu (25), hidrojen iyon konsantrasyonu (26) ve oksijen konsantrasyonu (27).

Aşırı karbondioksit ve hidrojen iyonu konsantrasyonuna yanıt olarak serebral kan akımı artar. Beyin dokusu asiditesini artıran laktik asit, pürivik asit ve diğer ürünler de hidrojen iyon konsantrasyonunu artırarak serebral kan akımını artırır.

Aşırı beyin aktivitesi hariç tutulursa normalde 100 gr beyin dokusu için dakikada 3.5 (±0.2) mililitre oksijen ihtiyacı vardır. Eğer beyin kan akımı azalırsa ihtiyaç duyulan

oksijen temin edilemediğinden, oksijen eksikliği mekanizması yoluyla vazodilatasyon sağlanarak beyin kan akımı ve oksijen transportu neredeyse normal seviyeye ulaşır. Bu bölgesel kan akım regülasyonu, koroner damarlarda, iskelet kasında ve vücudun diğer sirkulatuar bölgelerinde olduğu gibi beyinde de mevcuttur. Serebral doku PO<sub>2</sub>'si 30 mmHg'nın altına düştüğünde (normali 35-40 mmHg) serebral kan akımı artar. PO<sub>2</sub> 20 mmHg'nın altına düştüğünde ise beyin fonksiyonları bozulur, PO<sub>2</sub> seviyeleri daha da düşerse koma görülür. Dolayısı ile zihinsel yetenekler ve serebral nöronal aktivitenin normalleşmesi için serebral kan akımı ve oksijen içeriği son derece önemlidir. İskemi başlangıcından 2 saat sonra başlayan ve sonra günlerce devam eden dönemde aktive edilmiş inflamatuvar hücre akımı önemli bir patofizyolojik bulgu olup, yeni tedavi arama çabalarının hedefidir. Programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptozisin gelişmesi ise iskemiden saatler sonra ortaya çıkmaktadır (25,26).

Arteriyel basınç limitleri 60-140 mmHg arasında olduğu zaman serebral kan akımı otonom regülasyonla düzenlenir ve herhangi bir olumsuz sonuca yol açmaz. Hipertansiyonlu hastalarda ise üst sınır 160-180 mm Hg'dir. Ancak arteriyel basınç 60 mm Hg'nin altına düşecek olursa serebral kan akımı azalır.

Yoğun egzersiz veya aşırı sirkulatuar aktivitede olduğu gibi, ortalama arteriyel basınç akut olarak çok yükselirse, sempatik sinir sistemi kanalıyla büyük ve orta ölçüdeki damarlarda vazokonstriksiyon meydana gelerek küçük kan damarlarına yüksek basınç ulaşmasını ve hemoraji oluşmasını önler. Dolayısı ile serebral inme oluşumunun önlenmesinde sempatik sistemin de önemli bir payı vardır.

### **Serebral Mikrosirkülasyon**

Vücutta diğer doku yatakları için geçerli bir kural olan, metabolik ihtiyaçların fazla olduğu yerlerdeki kan kapiller sayısının çokluğu beyin için de geçerlidir. Nöronal hücre cisimciklerinin bulunduğu yer olan beyin gri cevherinin metabolik oranı, beyaz cevhere göre en az 4 kat fazladır, bu ise gri cevherin kapiller sayısı ve kan akım hızı 4 kat daha fazla olduğu anlamına gelmektedir (25).

Yaşlı bireylerde bazı küçük serebral arterlerin tıkanıklığı oluşur ve bunların % 10'unda yeterli miktarda kan akımı blokajı gelişerek beyin fonksiyonlarının ciddi şekilde bozulmasına bağlı inme görülür (27).

Normal serebral kan akımı ortalama 50 mL/100gr/dak'dır. Lokal serebral kan akımı 20 mL/100gr/dak'nın altına düşerse iskemi gelişir. Eğer 12 ml/100gr/dak olursa geri dönüşümsüz beyin hasarı gelişir ki, bu duruma infarkt denilir. İnmelerin çoğu beyni besleyen bir veya daha fazla arterde oluşan aterosklerotik plak oluşumuna bağlıdır. Bu

plaklar kanın pıhtılaşma kaskadını aktive ederek bölgesel akut beyin fonksiyonu kaybına yol açar. Pıhtı hareket ederse akım yönündeki serebral damarlarda emboli gelişebilir. Sonuç olarak hem arteriyal trombus oluşumu hem de emboli serebral kan akımını azalttığı gibi oklüzyonun distalinde de iskemiye yol açar (28).

### **Hemorajik İnme**

Hemorajik inmenin patofizyolojisi, iskemik inme kadar araştırılmamıştır. Ancak beyin parankiminde kan bulunmasının etraf dokulara mekanik etki ile hasar verdiği ve nörotoksisiteye yol açtığı bilinmektedir (29).

İnmelerin 1/4'ünde yüksek kan basıncı bir damarın perforasyonuna yol açarak hemoraji oluşturur ve bölgesel beyin dokusuna baskı yaparak fonksiyon kaybına yol açar.

İntraserebral hemorajilerin yaklaşık olarak %30'luk kısmında kanama, çoğunluğu ilk 4 saat içinde olmakla beraber ilk 24 saatten içerisinde genişlemeye başlar (30). Hemoraji volümü 60 ml'den fazla olduğunda 1 aylık mortalite oranı %71-93'dür (31).

Hemorajik inmeye bağlı erken ölümlerin (%50'den fazla) çoğu kafa içi basınç artışına bağlı olarak beyin fitiklaşması sonucu gelişir. İntraserebral kanama sonrası oluşan erken ve geç dönem ödem de tedavi başarısızlıklarının önemli bir sebebinin oluşturur (32).

### **2.5. İnme Risk Faktörleri:**

Risk faktörlerinin bir bireydeki varlığı inmenin mutlaka gelişeceği anlamına gelmezken, bilinen risk faktörlerinin yokluğunda da bir inme gelişebilir. Ancak risk faktörlerinin ortadan kaldırılması veya tedavi edilebileceklerin tedavi edilmesinin inmenin önlenmesinde önemli yeri olduğu bilinmektedir (33).

#### **2.5.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri:**

**a) Yaş:** Yaş ilerledikçe risk artar. 55 yaşından sonra inme riski her dekatta 2 kat artmaktadır (34,35).

**b) Cinsiyet:** Erkeklerde daha fazla görülür. Ama kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksektir (36).

**c) Irk:** Zencilerde, Japonlarda, ve Çinlilerde inme insidansı daha yüksektir.

**d) Aile Öyküsü:** İskemik inmeler genetik faktörlerle ilgilidir. Aile öyküsünün risk faktörü oluşunda çeşitli etmenler rol oynamaktadır. Bunlar; benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler olabilir (37).

**Tablo 6:** İnme için saptanmış risk faktörleri

<b>I. Değişirilemeyen Risk Faktörleri</b>	
A.	Yaş
B.	Cins
C.	Irk
D.	Aile öyküsü
<b>II. Değişirilebilen Risk Faktörleri</b>	
A.	Kesinleşmiş Risk Faktörleri
i.	Hipertansiyon
ii.	Diyabet, hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı
iii.	Kalp hastalıkları
iv.	Hiperlipidemi
v.	Sigara
vi.	Asemptomatik karotis stenozu
vii.	Orak hücreli anemi
B.	Kesinleşmemiş Faktörler
i.	Alkol kullanımı
ii.	Obezite
iii.	Beslenme alışkanlıkları
iv.	Fiziksel inaktivite
v.	Hiperhomosisteinemi
vi.	İlaç kullanımı ve bağımlılığı
vii.	Hormon tedavisi
	• Oral kontraseptif kullanımı
	• Hormon replasman tedavisi
viii.	Hiperkoagülabilité
ix.	Fibrinojen
x.	İnflamasyon
xi.	Migren

## 2.5.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri:

### 2.5.2.1. Kesinleşmiş Risk Faktörleri:

**a) Hipertansiyon:** İşkemik ve hemorajik inme için en önemli risk faktörüdür. Tedavi edilmemiş hipertansiyon, inme ile çok yakın ilişkidedir (38). Hipertansiyon varlığında işkemik inme sıklığı 4 kat artar. Arter basıncı azaldıkça, belirli bir alt sınır bulunmaksızın inme riski de azalmaktadır (39). Büyük damar ateroskleroza, küçük damar oklüzyonu ve intraserebral hematoma yol açabilir. İnme insidansı hem sistolik, hem de diastolik hipertansiyonla artar. Diastolik basınç artışının eşlik etmediği izole sistolik hipertansiyon yaşlılarda önemli inme risklerinden biridir (40).

**b) Diabetes Mellitus:** Diabetes Mellitus işkemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür. İnme hastalarında olgu-kontrol çalışmaları ya da prospektif epidemiyolojik araştırmalarla rölatif riskin 1.8-6 kat arttığı görölmüştür. Büyük damar aterosklerozunu hızlandırdığı, düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolleri üzerine olumsuz etkide bulunduğu ve hiperinsülinemi yoluyla aterosklerotik plağı büyüttüğü bilinmektedir. Diabetes Mellituslu hastalarda kardiyovasküler olay sıklığı 3-5 kat fazladır. Diabetik kişilerde insülin direncinden dolayı plazma insülin düzeyi artmıştır ve insülin düzeyinin artması ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. İnsülin direnci; dislipidemi, obezite, diabet ve hipertansiyon ile de ilişkilidir (42).

**c) Kalp Hastalıkları:** İşkemik inmelerin %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Gençlerde ise kriptojenik inmelerin %40'ında potansiyel kardiyak emboli kaynağı mevcuttur. Gençlerdeki en önemli embolijenik kalp hastalıkları, AF ile birlikte veya yalnız olarak görölen mitral stenoz, kapak replasmanı yapılması ve bu hastalarda sık görölen infektif endokardit, tek başına veya interseptal anevrizma ile birlikte olan patent foramen ovale, kardiyak tümörler, mitral regürjitasyon ve dilate kardiyomyopatilerdir (10). Atrial fibrilasyon (AF), işkemik inme için önemli bir risk faktörüdür (yıllık %3-5) ve tromboembolik inmelerin %50'sinden sorumludur. Bu risk artışı hem valvüler, hem de valvüler olmayan AF için geçerlidir. Atrial fibrilasyonlu olgularda yaşla birlikte inme insidansı artar (50-59 yaş için %1,5; 80-89 yaş için %23,5) (42). Tedavi edildiğinde mortalite oranı doğrudan düşen tek risk faktörüdür (43).

**d) Hiperlipidemi:** Kolesterol seviyesindeki artış hem koroner hastalığı riskini hem de tromboembolik olay riskini artırmaktadır. 240-270 mg/dl'nin üzerindeki kolesterol değerlerinde işkemik inme riski artmaktadır (44). Total kolesterolün her 1 mmol/L (38.7 mg/dl) artışında işkemik inme risk artışı %25 olarak saptanmıştır (45). Diğer yandan diyet, fibrat, statin kullanımı ile kolesterol seviyesi düşüröldüğünde

koroner olay ve inme sıklığının azaldığı da bilinmektedir (46). Özellikle 30-35 mg/dL'nin altındaki HDL düzeylerinde ise iskemik inme oranı artmaktadır (47).

**e) Sigara:** Sigara içimi, iskemik inme açısından potansiyel bir risk faktörüdür. Hemorajik inmelerde ise risk 2-4 kat artmaktadır. Sigara, CRP gibi inflamasyon belirleyicilerini, LDL oksidasyonunu artırmaktadır. Diğer yandan sigara kanda fibrinojen seviyesini ve trombosit aktivasyonunu, sonuç olarak da koagülasyon eğilimini artırır. Framingham çalışmasında, inme riski 1.8 kat artmış olarak bulunmuş olup bu risk sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra içmeyenlerin düzeyine inmektedir. Sigara dumanına maruz kalanlarda yapılan çalışmalarda da bu risk en az 1.2 kat artmış olarak bulunmuştur.

**f) Asemptomatik Karotis Stenoza:** Cardiovascular Health tarafından yapılan çalışmada 65 yaş üzerinde olan erkeklerde karotis stenoza %7 oranında, kadınlarda ise %5 oranında görülmüştür (48). Stenzun derecesinin artması ile birlikte inme riski de paralel olarak artmaktadır. Eğer eşlik eden hipertansiyon, diabet, veya koroner kalp hastalığı varsa riskin daha fazla olduğu görülmektedir (49). Karotis arter stenoza iskemik beyin hastalıklarının %20-30'undan sorumludur (50). Endarterektomi yapılan hastalarda, medikal tedavi görenlere göre 5 yıllık risk azalması % 5.9'dur (51).

**g) Orak Hücreli Anemi:** Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan orak hücreli aneminin prevalansı düşük olmakla birlikte relatif riski 200-400'dür. Bu hastalarda 20 yaşına kadar inme prevalansı ise %11'dir. Sık kan transfüzyonu uygulanan grupta ise inme riski yılda %10'dan %1'e düşmektedir (10).

#### **2.5.2.2. Kesinleşmemiş Risk Faktörleri:**

**a) Alkol Kullanımı:** Alkol tüketimi özellikle hemorajik inme başta olmak üzere tüm inme tiplerinde ve kardiyovasküler hastalıklarda mortalitede artışa neden olmaktadır. Ayrıca fazla miktarda alkol tüketimi hipertansiyona neden olur ve koagülasyonu artırmak suretiyle de serebral kan akımını azaltır (52).

**b) Obezite:** Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından vücut kompozisyonunda insan sağlığını olumsuz şekilde etkileyecek düzeyde yağ miktarının artışı olarak tanımlanmıştır (53). Obezite genellikle, diabet ve hiperlipidemi ile birlikte olduğunda, inme için risk faktörüdür (36). İnmenin obezitenin derecesine paralel ve lineer bir ilişkisi vardır. Obezite tipinin de önemli bir risk faktörü olduğu ve abdominal obezitenin iskemik inmelerde risk artışına neden olduğu bilinmektedir (54). 65 yaş üzerinde risk 2 katına çıkmaktadır. Tedavi edilmiş obezite ile tansiyon düşmekte dolayısı ile inme riski de azalmaktadır (55).



**c) Beslenme Alışkanlıkları:** Diyetteki yağ miktarı, çeşidi ve meyve-sebze ağırlıklı beslenmenin inme ile ilişkisi tam olarak açıklanamamıştır.

**d) Fiziksel İnaktivite:** Fiziksel aktivite doğrudan inme riskini azaltmaz. Vücut ağırlığının azalması, kan basıncı regülasyonu, serum kolesterol seviyesinin düşmesi, glukoz toleransı üzerine olumlu etkileriyle dolaylı olarak inme sıklığında azalmaya neden olabilir. Düzenli (ortalama 30 dakika/gün) fiziksel aktivite ile kardiyovasküler olay gelişme sıklığı azalma göstermektedir (56, 57).

**e) Hiperhomosisteinemi:** Normal plazma homosistein düzeyi 5-15 mikromol/l olarak kabul edilmekte ve 16 mikromol/l'nin üzerindeki rakamlar hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (10). Artmış kan homosistein yüksekliği, aterosklerotik ve tromboembolik olaylarda riski artırmaktadır (58).

**f) İlaç Kullanımı ve Bağımlılığı:** Kokain, eroin ve amfetamin gibi bağımlılık yapan maddelerin kan basıncında yapacağı anlık değişimler; emboli ile sonuçlanabilen infektif endokardite neden olmak suretiyle inme riskini dolaylı yoldan artırmaktadır (59).

**g) Oral Kontraseptif Kullanımı:** Oral kontraseptiflerin inme riski, içerdikleri estradiol miktarı ile ilişkili olup, 50 mikrogram'dan fazla estradiol içeren ilk jenerasyon ilaçlarda bu risk fazladır. Son zamanlarda kullanılan düşük estradiollü ve kombine preparatlarda risk azalmasına rağmen hala devam etmektedir (10,60).

**h) Hormon Replasman Tedavisi:** Hormon replasman tedavisi alan postmenopozal dönem kadınlarda inme riski artış göstermektedir (61,62).

**i) Hiperkoagülabilité:** Edinsel ya da kalıtlı hiperkoagülabilité durumların (protein C, protein S, faktör V Leiden mutasyonu, AT III eksikliği, protrombin 20210 mutasyonu) sıklıkla venöz tromboza yol açtığı bilinmektedir (63,64). İskemik inme için gerçek risk değerleri kuşkuyla olmakla birlikte bir çalışmada patent foramen ovale olan kişilerde hiperkoagülabilité durumunda iskemik inmenin daha sık olduğu gösterilmiştir (65,66).

**j) Fibrinojen:** 1997'de Smith ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, fibrinojen yüksekliği, inme risk faktörü olarak belirlenmiştir (67).

**k) İnflamasyon:** Serebral kan damarlarının endotel yüzeyindeki hasar intralümenal tromboz ve inme için bir risk faktörüdür (68). Bir akut faz reaktanı olan CRP'nin seviyesi inme riski ile ilişkili bulunmuş ve yüksek CRP seviyelerinin inme riskini 2-3 kat arttırdığı gösterilmiştir (36). İnflamasyon sonucu gelişen vasküler hasara bağlı olarak damar duvarı içinde adezyon moleküllerinin artması; inflamatuvar

hücrelerin, monositlerin, T lenfositlerin göçü ve lipidlerin yapışması sonucu endotelial yüzeyde oluşan plakların protrombik bir özellik kazanmasını sağlar.

**k) Migren:** Migren ile inme ilişkisi, özellikle auralı migrende gösterilmiştir (37,38,69). Migren hastaları ile normal populasyon karşılaştırıldığında, migrenlilerde 7 kat daha fazla oranda, beyinde özellikle arka dolaşımda lokalize sessiz infarktlar saptanmıştır. Bunun atak sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68).

Auralı migren ile inme arasındaki ilişkide patofizyolojik mekanizma olarak, özellikle arka sistem dolaşımında kan akımının ve volümünün azalması ile trombosit aktivasyon ve agregasyonunun artışı gösterilmektedir (69,70).

## **2.6. CGRP:**

CGRP kalsitonin ailesinin bir üyesi olup insanlarda  $\alpha$  CGRP ve  $\beta$  CGRP olarak bulunmaktadır. CGRP 37 aminoasitten oluşur ve 11. kromozom üzerinde yerleşen  $\alpha$  ve  $\beta$  genleri tarafından kontrol edilir. CGRP hem santral, hem de periferel sinirlerden üretilir, en potent vazodilatör peptitdir ve ağrı iletiminde rol alabilir (71,72,73). Trigeminal ganglion üzerinde yer alan trigeminal hücreler CGRP'nin ana kaynağıdır. CGRP'nin etkisini RAMP1 (reseptör activity-modifying protein) ve CLP (calcitonin receptor-like receptor) reseptörlerinin birleşiminden oluşan heterotomik bir reseptör üzerinden etkisini gösterdiği düşünülmektedir (74). CGRP küçük damarlardaki tonus ayarını sağlar ve etkileri en çok mikrovaskülerite üzerinde görülmektedir. CGRP; asetilkolin, adenozin, 5-HT ve substance P'yi içeren klasik vasodilatörlerden 2-3 kat ve prostaglandinlerden ise 10 kat daha fazla olmak üzere, mikrosirkülasyondaki tüm maddelerden daha potent bir vazodilatördür.

Nörojenik inflamasyonda patofizyolojik olarak önce nörojenik vazodilatasyon ve akson refleksi görülür. Bu olayda substance P (SP), nörokinin A (ANKA), kalsitonin gene related peptid (CGRP), vazoaktif intestinal peptid (VIP) gibi biyolojik aktif peptidler rol oynar. CGRP'nin vasküler tonus, koroner ve serebral kan akımının düzenlenmesinde fizyolojik bir role sahip olduğuna inanılmaktadır (75). CGRP hipotansiyon, vazodilatasyon, pozitif inotropik ve kronotropik etkiler oluşturmaktadır (76,77). CGRP reseptörlerinin vücutta respiratuar, endokrin, gastrointestinal, immün ve kardiyovasküler sistemlerde bulunması çeşitli fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde görev yaptığıyla ilgili fikir vermektedir (78). CGRP'nin kan düzeyinin migren ve temporomandibular eklem bozukluğu olan hastaların yanı sıra hipertansiyon, akut miyokard enfarktüsü (AMI) ve sepsis gibi çeşitli diğer hastalıklarda da yükseldiği rapor edilmiştir (78).

## 2.7. Endotelin-1:

Endotelinler, 21 amino asitten oluşan, parakrin ve otokrin etki gösteren bilinen en potent vazokonstriktör polipeptiddir. Dolaşımında çok küçük konsantrasyonda (nanomolar/pikomolar) bulunur (79,80). Endotelin ilk olarak 1988 yılında Yanagisaka ve arkadaşları tarafından idendifiye edilmiştir (81). Farklı kromozomlarda yerleşmiş üç farklı endotelin geni tarafından kodlanmaktadır (82). Endotelin sadece endotelde değil; kalp, beyin, böbrek ve bazı diğer hücrelerde de sentez edilmektedir. Preproendotelin önce inaktif prekürsörü olan “big endotelin”e dönüşür. Endotelin converting enzim (ECE-1) big endotelini endoteline çevirir. Dolaşımdaki ET-1 çok kısa yarı ömürlüdür (4-7 dakika). Plazma, akciğer ve böbrekte endopeptidazlar tarafından parçalanır. Endotelinlerin, salgılanma yerlerine göre değişen Endotelin-1 (ET-1), Endotelin-2 (ET-2) ve Endotelin-3 (ET-3) olarak adlandırılan 3 izoformu ve ETA ve ETB olmak üzere iki tip reseptörü vardır. ET-2 esas olarak böbrek ve bağırsakta, ET-3 ise nöronal hücrelerde ve beyinde yapılıdır (83).

Hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada damarlarda vazokonstriktör cevabın arttığı, bunun nedenininde ET-1 seviyesinin artışı olduğu gösterilmiştir (83,84). Orta ve ağır hipertansif hastalarda küçük arter endotelinde preproET-1 mRNA ekskresyonu belirgin olarak artmıştır (85). Bazı çalışmalarda esansiyel hipertansiyonda ET-1’in yüksek olduğu bulunurken bazılarında da normal olduğu bildirilmiştir (80,86,87).

ETA reseptörleri, damarların düz kas dokusunda bulunurlar. Endotelinin ETA reseptörüne bağlanması, vazokonstriksiyona ve sodyum geri emilimine sebep olur. Bu da kan basıncının artmasını sağlar.

ETB reseptörleri ise damarların iç yüzünü döşeyen endotelde bulunurlar. Endotelin ETB reseptörüne bağlandığında, natriürez ve diürezde artış olur. Ayrıca endotel hücrelerinden NO salınımı artar. Tüm bunlar kan basıncının düşmesini sağlar. Santral ve periferik sisteminde her iki reseptörde yer almaktadır.

Tüm vücutta yayılmış olan endotelin reseptörleri, kan damarlarında, beyin hücrelerinde, plexus choroideus'ta ve periferik (çevresel) sinirlerde bulunurlar. Deneysel bir inme (stroke) yaratmak amacıyla sıçanların beyinlerine pikomolar düzeylerde ET-1 enjekte edildiğinde, beyin bu bölümlerinde metabolizmanın tetiklenmesi ve kan akışının azalmasıyla birlikte nöbetler görülmüştür (88). Bu iki etki de kalsiyum kanalları aracılığıyla olur. ET-1'in benzer bir etkisi, sıçanlarda çevresel sinir hasarında da gösterilmiştir. Sağlıklı bireylerde ise, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon

arasındaki denge, bir yanda endotelinler ve diğer vazokonstriktörler ile diğer yanda nitrik oksit, prostasiklin gibi vazodilatatörler sayesinde korunur.

Tablo 7. Plazma ET-1 seviyesinin yüksek olduğu durumlar (89)

Hipertansiyon
Ateroskleroz
Astma
Akut böbrek yetmezliği
Pulmoner hipertansiyon
Beyin travması
Serebral vazospazm
Konjestif kalp yetmezliği
Hiperkolesterolemi

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmaya İnönü Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 09.06.2009 tarihinde 2009/72 protokol numaralı çalışma onayı alındıktan ve 11.06.2009 tarihinde İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden 2009/23 proje kodu ile desteklenmesi uygun görüldükten sonra başlandı.

Kasım 2009 – Şubat 2010 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na müracaat eden ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan, klinik ve radyolojik olarak iskemik inme tanısı kesinleşen ardışık 80 hasta çalışma grubuna dahil edildi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis'e müracaat eden hastalardan inme dışı tanı alan ve cinsiyet ve yaşça uyumlu olan 80 birey, yandaş hastalık gözlemlenmesinin kontrol grubu olarak kabul edildi.

#### 3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 1- İnme şikayetlerinin başlangıcından itibaren ilk 24 saatte başvuran hastalar,
- 2- İskemik inme tanısı gerek klinik gerekse beyin tomografisi ya da beyin MR görüntüleme ile desteklenmek suretiyle kesinleştirilmiş hastalar,
- 3- Çalışmaya girmeyi kabul eden kendisi ile iletişim kurulabilen hastalar ya da kendisi ile iletişim kurulamayan hastaların 1. dereceden yakınlarınca çalışmaya girmesi kabul edilen hastalar.

#### 3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- 1- Anevrizma rüptürü, vasküler malformasyon, kafa travması gibi nedenlere bağlı intraserebral kanama geçirenler,
- 2- İlk geliş anında NIHSS skalası hesaplanamayan hastalar,
- 3- Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar,
- 4- İskemik inme geçirdikten 24 saat sonra müracaat eden hastalar.

Serebrovasküler olay şüphesi ile acil servise kabul edilen hastalar monitorize edilmek suretiyle takibe alındı. Acil serviste hastaların kan basıncı, nabız sayısı, solunum sayısı, vücut ısıları ve oksijen saturasyonları kaydedildi. Hastaların sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Hastalardan tam kan sayımı için 2 cc, rutin biyokimya tahlili için 3 cc, protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), INR tahlili için 1 cc olmak üzere toplam 6 cc kan alınarak laboratuvara gönderildi. İnme şüphesi olan hastalardan önceki merkezde beyin tomografisi çekilmemiş olanların beyin tomografileri çekildi. Tüm hastaların PA akciğer grafileri ve 12 derivasyonlu EKGleri çekilerek kayıt altına alındı. Hastalar laboratuvar değerleri ve beyin tomografileri ile birlikte nöroloji servisine konsulte edildi. İskemik inme tanısı kesinleşen hastalardan şuuru açık olanların kendilerine; şuuru açık olmayan hastaların birinci dereceden yakınlarına çalışmamız anlatıldı. Ek-1’de sunulan bilgilendirme formu okutuldu ve katılmayı kabul eden hastaların kendileri veya yakınları tarafından onam formu dolduruldu. Çalışmamızda kullanılmak üzere 5 cc kan daha alındı ve biyokimya tüpüne koyuldu. Ek-2’de gösterilen standart çalışma formu dolduruldu. Bu forma hastanın yaşı, cinsiyeti ve doğum tarihini içeren demografik bilgilerinin yanı sıra inme bulgularının başlangıç saati ile acil servise müracaatı arasında geçen süre kaydedildi. Risk faktörleri (hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner iskemi, konjestif kalp yetmezliği) sorgulandı. Laboratuvar değerleri ve EKG bulguları forma kaydedildi. İnme ciddiyetini değerlendirmede kullanılan ve Ek-3’de gösterilen NIHSS Skalası ile detaylı olarak değerlendirilip kaydedildi. NIHSS skala puanı 10 ve altında olanlar iyi olarak değerlendirilirken 11 ve üzerindeki puana sahip olanlar kötü olarak değerlendirildi.

### **3.3. İnme Tipinin Belirlenmesi:**

Hastaların beyin tomografileri bir nörolog ile birlikte değerlendirildi. Hemorajik SVO olma konusunda en ufak bir tereddüt olduğunda radyoloji öğretim görevlisinden görüş istenildi. İskemik SVO dışındaki tüm gruplar dışlandı.

### **3.4. Radyolojik Tetkikler:**

Hastaların beyin tomografi çekimleri Siemens Somatom Spirit cihazı ile yapıldı. İhtiyaç duyulan hallerde kranial MR çekimleri 1,5 tesla gücündeki Philips marka cihaz ile yapıldı.

### **3.5. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması:**

Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden tam kan sayımı, rutin biyokimya ve kanama parametreleri çalışıldı. Ayrıca alınan 5 cc kan, jelli seperatör tüpüne koyuldu. Dakikada 4000 devir yapan santrifüj cihazında 15 dakika santrifüj

yapıldı. Serumundan 2 cc alınmak suretiyle 2 tane ependorf tüpüne 1'er cc koyuldu ve tüpler (-20) dereceye bırakıldı. Her iki günde bir kez toplanan ependorf tüpleri (-70) derece ısıya sahip olan derin dondurucuya çalışma gününe kadar saklanmak üzere bırakıldı. CGRP ve ET çalışılmaya başlanmadan 24 saat önce (-70) dereceden çıkarılan ependorf tüpleri (+2) dereceye alındı. 24 saat içinde yavaşça çözünen serumlardan CGRP ve ET düzey ölçümü yapıldı.

### **3.6. İstatiksel Analiz:**

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows v.17.0) programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel veriler için normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Independent Samples t test (Bağımsız Örneklem t testi) kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılım ve homojenlik göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi ve kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise Pearson Ki-Kare, Yates düzeltilmiş Ki-Kare veya Fisher kesin Ki-Kare testleri amaca uygun olacak biçimde kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Bağımsız Örneklem t Testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi ve kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise Pearson Ki-Kare, Yates düzeltilmiş Ki-Kare veya Fisher kesin Ki-Kare testleri kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

01.11.2009 – 30.02.2010 tarihleri arasında Turgut Özal Tıp Merkezi Acil Servisine inme ile ilişkili bulgularla başvuran ve çalışmaya kabul edilen 80 hastadan 43'ü erkekti. Hastaların yaş ortalaması 74.16 idi (54-101, SD:17.5). Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş değişkenleri açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.874$ ). Hastaların ilk saptanan inme ile ilişkili bulgu sonrasında hastaneye gelişlerine kadar geçen ortalama süre 4,12 saattir (2-9 saat, SD:2,75). Her 2 cinsiyet grubu karşılaştırıldığında hastaneye ulaşma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Hastaların sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları sırasıyla erkekler için 171.29 mm Hg ve 88,78 mmHg iken, kadınlar için 160.16 mm Hg ve 89,39 mmHg idi. Sistolik ve diastolik kan basınçları açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.13$ ). Sadece yaş değişkeni için erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı fark varken ( $p=0.01$ ); SVO geçirme sıklığı açısından cinsiyetin anlamlı düzeyde bir farkı bulunmamıştır. (Tablo 8).

Hastaların NIHS skorları incelendiğinde toplam skor değeri 10'un altında olan 55 hasta (%68,8) varken, 25 hastanın (%31,2) NIHS skoru ise 10'dan yüksek hesaplandı. Hastalarımızın ortalama NIHS skoru ise 10,9 olarak bulundu. NIHS skorları açısından hasta grubunda cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.349$ , Yates düzeltilmiş Ki-Kare).

Hasta ve kontrol gruplarında CGRP ve ET-1 değerlerinin anlamlılığı değerlendirildiğinde, hasta grubunda ortalama CGRP değeri 10.13 pg/mL iken, kontrol



grubunda 11.52 pg/mL'ydi ( $p=0,02$ ). ET-1 için hasta grubunda ortalama değer 44.85 pg/mL bulunmuşken, kontrol grubunda 47.18 pg/mL ortalama değeri saptandı ( $p=0,79$ ). CGRP değerleri için hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark varken, ET-1 değerleri için gruplar arasındaki fark anlamlı değildi (Tablo 9).

Hasta ve kontrol grubu sigara içme öyküsü açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunda 80 hastanın 36'sı (% 45) sigara içmekteyken, kontrol grubunda ise 12 (% 15) kişi sigara içicisiydi. Sigara içicilerinin %75'i hasta grubundaydı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ , Pearson Ki-Kare).

Tam kan sayımlarında ölçülen hemoglobin (Hb) değeri ortalaması erkekler için 14.38 g/dl iken kadın hasta grubunun ortalaması 13.40 g/dl idi. Hemotokrit (Htc) ortalaması kadınlar ve erkekler için sırasıyla %39.15 ve %41.91'di. Platelet (Plt) sayımı değeri kadınlar için ortalama 269.62/ml, erkekler için 218.30/ml olarak saptandı. Hb, Htc ve Plt değişkenleri için erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0.03$ ,  $p=0,03$ ,  $p=0,001$ ). Biyokimyasal parametreler açısından ise herhangi bir farklılığa rastlanmadı.

Hasta grubunun başvuru anındaki elektrokardiyografileri (EKG) değerlendirildiğinde toplam 14 hastada (%17,5) AF saptanırken, 42 hastada (%52,5) normal EKG bulguları, 12 hastada (%15) sağ veya sol dal bloğu, 2 hastada (%2,5) ventriküler ekstrasistol, 2 hastada (%2,5) sol ventrikül hipertrofisi, 1 hastada (1,3) geçirilmiş MI ve toplam 7 hastada ise (8,8) çeşitli EKG değişiklikleri saptandı.

Çalışma grubumuzu oluşturan 80 hastadan 56'sı (%70) hastanemize ilimiz içerisindeki devlet hastaneleri ve özel hastanelerden sevk edilirken, 24 hasta (%30) evlerinden kendi imkanları ile başvurmuşlardır.

Hasta grubunun eğitim düzeyi incelendiğinde 38 hasta (%47,5) hiçbir eğitimi olmadığını ifade ederken, 35 hasta (%43,8) ilköğretim mezunu, 3 hasta (%3,8) orta öğretim ve 4 hasta ise (%5) lise mezunu olduğunu ifade ederken, hasta grubumuz içerisinde yüksek öğretim mezunu olan hiçbir hastamız yoktu.

Risk faktörlerinin hasta ve kontrol gruplarında dağılımını incelediğimizde; hasta grubunda HT'un kadın hastalarda daha sık mevcut olduğu saptanırken ( $p= 0.004$ , Pearson Ki-Kare), erkek hastalar arasında sigara içiciliğinin daha yaygın olduğu saptandı ( $p= 0.001$ , Yates düzeltilmiş Ki-Kare). Alkol kullanımı da, tıpkı sigarada olduğu gibi erkek hastalar arasında, kadın hastalara oranla anlamlı olarak yüksekti ( $p= 0.001$ , Fisher Ki-Kare). DM varlığı erkek hastalarda %27,9 ve kadın hastalarda %8,1

oranlarında saptanırken (**p= 0.024**, Pearson Ki-Kare), KKY sıklığı açısından iki cinsiyet arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ( $p>0,05$ ).

Hasta grubunda, cinsiyete göre EKG değişikliği, KKY değişkeni, revaskularizasyon, hiperlipidemi ve biyokimyasal laboratuvar değerleri açısından herhangi bir istatistiksel farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise; EKG bulguları, hiperlipidemi, revaskularizasyon, alkol değişkenleri, medeni durum değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 8.** Cinsiyete göre hasta grubunda değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri

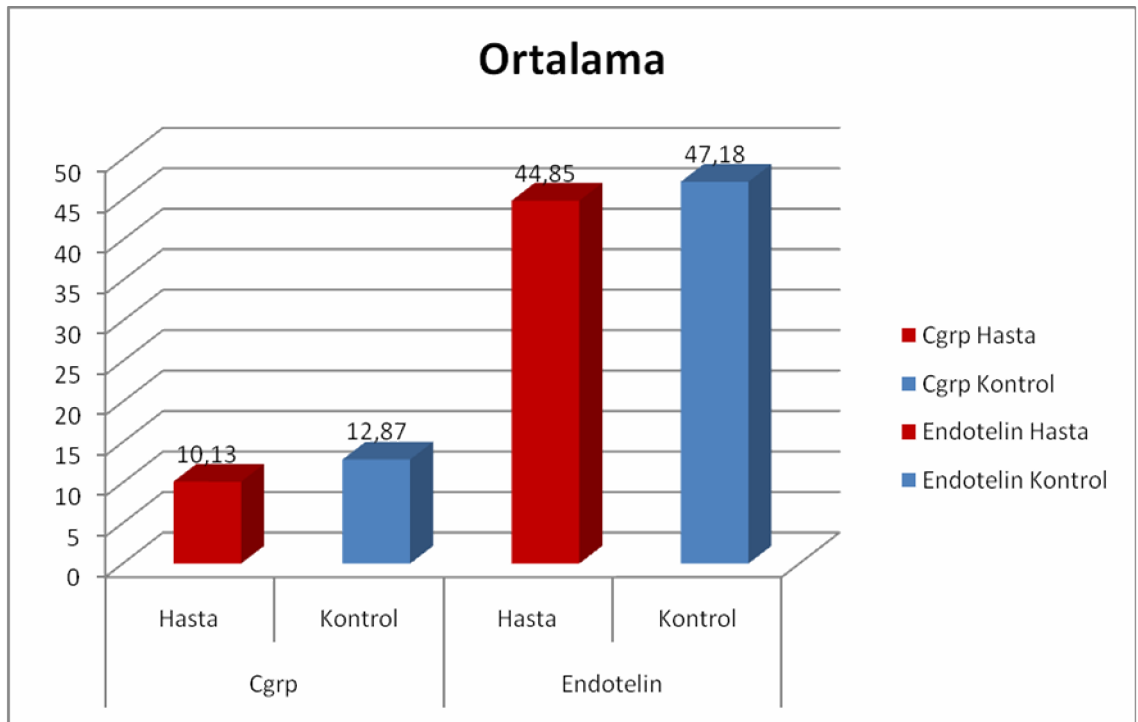
	Cinsiyet	N	Ortalama	SD	P
<b>Yaş</b>	Kadın	37	74.16	13.50	<b>0.01*</b>
	Erkek	43	67.67	10.04	
	Toplam	80	68.66	9.83	
<b>SVO-t**</b>	Kadın	37	4.08	2.67	0.89
	Erkek	43	4.16	2.86	
	Toplam	80	4.12	2.75	
<b>SKB</b>	Kadın	37	171.29	32.40	0.13
	Erkek	43	160.16	32.40	
	Toplam	80	157.10	34.65	
<b>DKB</b>	Kadın	37	88.78	15.91	0.87
	Erkek	43	89.39	17.02	
	Toplam	80	86.41	2.75	

\*: Bağımsız Örneklem t Testi; \*\*: SVO-t: SVO sonrası geçen süre, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, WBC: Beyaz küre

**Tablo 9.** Hasta ve kontrol gruplarında CGRP ve ET-1 değerleri.

	Grup	N	Ortalama	SD	Medyan	P
CGRP	Hasta	80	10.13	10.95	7.19 (0.45-72.22)	<b>0.02*</b>
	Kontrol	80	12.87	11.52		
ET-1	Hasta	80	44.85	21.02	9.38 (1.90-69.44)	0.79*
	Kontrol	80	47.18	35.21		

\*: Mann-Whitney U testi



**Şekil 4.** Hasta ve kontrol gruplarında CGRP ve ET-1 değerleri

**Tablo 10.** Cinsiyete göre hasta grubunda Hb, Htc, Plt, Glukoz ve Bun değişkenlerinin karşılaştırılması.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SD	P
Hb	Kadın	37	13.40	1.65	<b>0.03*</b>
	Erkek	43	14.38	2.22	
Htc	Kadın	37	39.15	4.77	<b>0.03*</b>
	Erkek	43	41.91	6.47	
Plt	Kadın	37	269.62	69.18	<b>0.001*</b>
	Erkek	43	218.30	59.47	
Glukoz	Kadın	37	143.72	58.80	0.42
	Erkek	43	157.46	89.35	
BUN	Kadın	37	18.89	6.72	0.17
	Erkek	43	21.55	9.81	

\*: Bağımsız Örneklem t Testi; BUN: Blood urea nitrogen

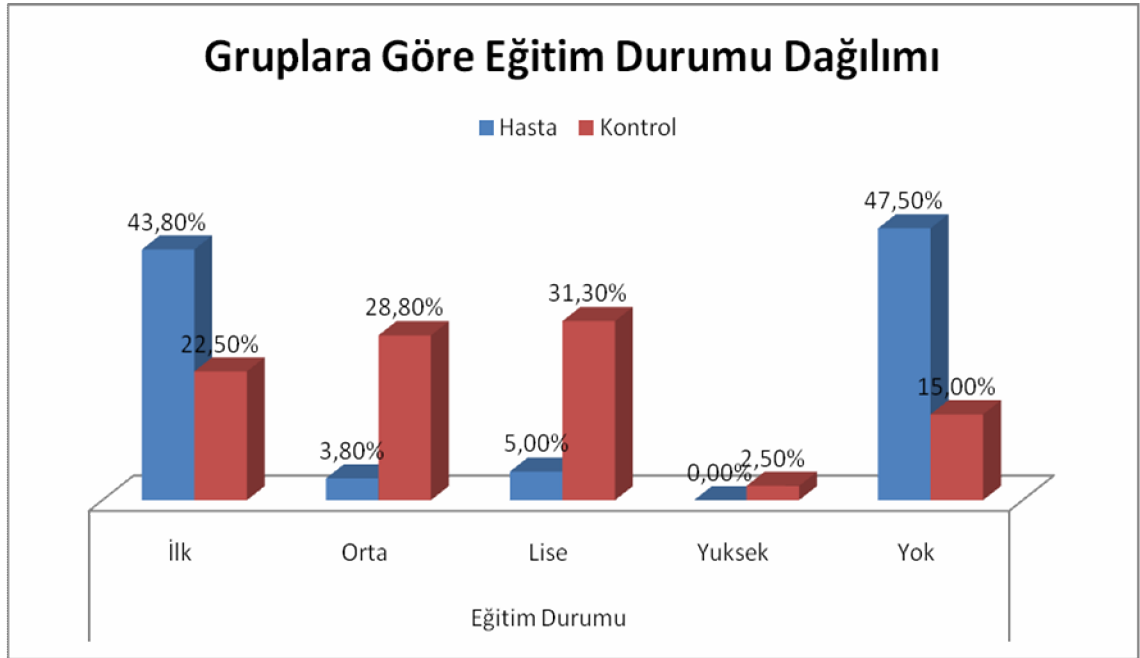
**Tablo 11.** Risk faktörlerinin cinsiyete göre dağılımı

Değişken	Erkek	Kadın	P
HT (Var)	15 (% 34.9)	25 (% 67.6)	0.001*
Sigara (Var)	31 (% 72.1)	5 (% 13.5)	<b>0.024**</b>
DM (Var)	12 (% 27.9)	3 (% 8.1)	0.001***
Alkol (Var)	10 (% 23.3)	0 (% 0)	0.001***
KKY (Var)	15 (% 34.9)	16 (% 43.2)	>0.05*

\*: Yates düzeltilmiş Ki-Kare; \*\*: Pearson Ki-Kare; \*\*\*: Fisher Ki-Kare

**Tablo 12:** Cinsiyete göre NIHSS Skor değerlerinin karşılaştırılması (Hasta Grubu).

			NIH		Toplam
			10'un altı	10'un üstü	
Cinsiyet	Kadın	N	23	14	37
		% Satır	% 62.2	% 37.8	% 100.0
		% Sütun	% 41.8	% 56.0	% 46.3
	Erkek	N	32	11	43
		% Satır	% 74.4	% 25.6	% 100.0
		% Sütun	% 58.2	% 44.0	% 53.8
Toplam		N	55	25	80
		% Satır	% 68.8	% 31.3	% 100.0
		% Sütun	% 100.0	% 100.0	% 100.0



**Şekil 5.** Eğitim durumu ve grup değişkenlerinin karşılaştırılması

## 5.TARTIŞMA

SVO veya inme olarak adlandırılan bu klinik tablo, beynin kontrilateral hemisferini besleyen arterlerden birinin yırtılması veya tıkanması (ateroskleroz, tromboz v.b.) sonucu ortaya çıkan nöromusküler fonksiyon bozukluğudur (1). Beyne giden kan damarlarında oluşan patolojik değişiklikler, travma veya serebrovasküler bazı hastalıklar bu nörolojik tabloya sebep olabilir. Her yaşta ortaya çıkabilse de 40 yaşından önce görülmesi nadirdir (92). SVO patogenezinde ateroskleroz oluşumu için inflamatuvar mekanizmalar önemli bir basamaktır (93). SVO, hemen tüm dünyada halen sağlık ve iş gücü kaybına neden olan en önemli sağlık sorunlarından biridir (4). İnme vakalarının önlenmesi hem kişisel, hem de halk sağlığı açısından öncelikli bir amaçtır. İnme risk faktörlerinin bilinmesi, hastalığın morbidite ve mortalite riskinin azaltılması ülkelerin sağlık programlarında önemli yer tutmaktadır. Fokal beyin iskemisi insanlarda inmeye yol açan en sık sebeptir, deneysel serebral iskemi çalışmalarında vasküler hücre adezyon molekülleri gibi pek çok moleküllerin salınımının arttığı görülmüştür (7). Hatta bu moleküllerin plazma seviyelerinin ölçümünün endotelial disfonksiyon veya inflamasyonda aterogenezis gelişimi hakkında önemli bilgiler verebileceği düşünülmektedir (94).

Yaş inme için önemli bir risk faktörüdür. İnme geçirenlerin yaklaşık %70'inin 65 yaş üzerinde olduğu bildirilmiştir (95). İskemik inmelerde ortalama yaş  $60\pm 12$  iken hemorajik inmelerde ise ortalama yaş  $59\pm 12$  dir (96). Yoneda ve arkadaşları çalışmalarında iskemik inme tanısı koydukları 913 hastada, yaş ortalamasını  $70\pm 11$  olarak bulmuşlardır (97). Reganon ve arkadaşları çalışmalarında ise ortalama yaş iskemik inme için  $65.3\pm 8.2$  olarak bildirmişlerdir (98). Etgen ve arkadaşları (99)

iskemik inmeli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların yaş ortalamasını 67,7 buldular. Tay ve arkadaşları (100) yaş ortalamasını 65,5, Di Angelantonio ve arkadaşları (101) ise 68,9 şeklinde bulmuştu. Çalışmamızda ise hastaların yaş ortalaması diğer çalışmalarla paralellik gösterir şekilde  $68.68 \pm 14.63$  olarak saptanmıştır.

İltimur ve arkadaşları (102) hastaların %64,9'unu kadın, %35,1'ini erkek bulurken, Makikallio ve arkadaşlarının çalışmasında (103) %56,8'ini kadın, %43,2'sini erkek idi. Dikmen ve arkadaşları (104) ise çalışmalarında %45,9'unu kadın, %54,1'ini erkek bulmuşlardı. Çalışmamızda saptanan %53.80'lik oranla erkek cinsiyet hakimiyeti Dikmen ve arkadaşlarının çalışmasına benzerken, diğer bazı çalışmalarda ise kadın hasta oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmekteydi. Bu durumun bölgesel dağılım farklılıklarına bağlı olduğuna inanmaktayız. Erkek ve kadın hastalar arasında SVO geçirme sıklığı açısından cinsiyetin anlamlı düzeyde bir farkı bulunamamıştır.

Gurger ve arkadaşlarının (105) yaptığı 100 hastalık çalışmada hastaların acil servise gelene kadar geçen sürelerin ortalaması 9.5 saattir. İspanya'da 2003-2004 yılları arasında yapılan bir çalışmada hastaların %29.8'inin ilk üç saat içerisinde hastaneye müracaat etmesine rağmen %51'ininde 12 saat veya daha fazla bir süre içerisinde acil servise müracaat ettiği bildirilmiştir (106). Iguchi ve arkadaşlarının (107) 130 hastayı inceledikleri bir çalışmada inme semptomlarının başlangıcından acil kliniğine başvuru arasında geçen ortalama süre 7.5 saat olarak bildirilmişken bizim çalışmamızda 4.12 saat olarak bulundu. Bu sürenin diğer çalışmalardan daha kısa bulunmasının nedeni hastanemizde inme ünitesinin olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bazı hastalar ilimizdeki diğer hastanelere 112 acil ambulans servisi tarafından götürülmelerini takiben trombolitik tedavi şansı tanınabilmesi için hızla sevk edilirken, bazı hastalar ise bölgemizde önemli bir merkez olan hastanemize yakınları tarafından getirilmektedir. Hasta grubu içerisinde SVO sonrası acil servise başvuru süreleri cinsiyete göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını saptadık ( $p=0,89$ ).

Hasta grubunda cinsiyete göre HT değişkeni karşılaştırıldığında kadın hastalarda anlamlı yükseklik görülmektedir. Pek çok çalışmada HT etiyopatogenezinde de endotelial disfonksiyon sorumlu tutulmaktadır (108,109). Dolayısı ile iskemik SVO ile HT birlikteliği aynı patogenezin farklı noktadaki yansımaları olarak değerlendirilebilir. Hipertansiyon hem hemorajik, hem de iskemik serebrovasküler hastalıkta HT'den etkilenen insanların çokluğu ve HT'nin kontrol edilememesinden dolayı, erken ölüm ve sakatlığın en önemli risk faktörüdür (110). Rabkin ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, HT'nun inme üzerine etkilerinde sistolik olduğu kadar diastolik HT'nun de etkileri olduğunu düşündürmektedir (111). Tedavi ile inme riskinin belirgin oranda azaldığı ortaya konulmuştur. Efstathiou ve arkadaşları 192 iskemik inme vakasında hastaların %52.6'sında hipertansiyon hikayesi olduğunu bulmuştur. Bu vakaların ortalama sistolik kan basıncı 161.7±21.5, ortalama diastolik kan basıncı ise 96.5±11.5 bulunmuştur (112). Bir diğer çalışmada 2395 inme hastasının incelendiği bir çalışmada hastaların % 61'inde hipertansiyon tespit edilmiştir (113). 1392 iskemik inme vakasının incelendiği bir çalışmada ise HT%53.1 oran ile en sık rastlanan risk faktörü olarak bulunmuştur (114). Fang ve arkadaşları sistolik ve diastolik kan basıncını inme riski ile önemli derecede ilişkili bulmuştur. Bu ilişki sistolik kan basıncı ile daha güçlü bulunmuştur. Bu çalışmada sistolik basınçtaki her 10 mmHg'lık artışın inme riskinde yaklaşık %25 artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (115). Çalışmamızda ise hastaların % 59'unda HT mevcuttu ve bu bulgu literatür bilgileri ile uyumluydu. Hastaların ortalama sistolik kan basıncı 160.20±34.74 mmHg ve diastolik kan basıncı 87.47±15.83 idi.

İnmeli hastalarda prognozu doğru olarak tahmin etmek için kullanılan farklı inme skalaları geliştirilmiştir (116). İnmeli hastalarda kullanılan skalalardan NIH inme skalası; hastaneye başvuru anında yapılmaktadır. Başlangıç NIH skoru düşük olan hastaların büyük oranda iyi ya da mükemmel erken dönem prognoza sahip oldukları bilinmektedir. Diğer yandan Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflamasına göre laküner gruptaki hastaların diğer alt gruplara göre daha iyi erken dönem prognoza sahip olmaktadır. Di Angelantonio ve arkadaşları (117) hastaların ortalama NIH inme skorunu 6,5; Etgen ve arkadaşları (118) 8,00; Sarıfakı ve arkadaşları (119) 15,74 gibi farklı değerler bulmuşlardı. Biz ise hastalarımızın NIH inme skoru ortalamasını 10,9 olarak bulduk. Hasta grubumuzda NIHS skorunun yüksek olmasını hastanemizin bölgenin inme merkezi olmasına ve dolayısıyla da yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların hastanemize başvurması ve/veya transfer edilmesine bağlamaktayız.

Bizim çalışmamızda şu an için bilinen en güçlü vazodilatör peptid olan CGRP'nin plazma düzeylerinin iskemik SVO ile ilişkisi incelendi ve hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptandı. İskemik SVO'lu hastalarda belirgin derecede azalmış olan endojen CGRP seviyeleri, iskemiye kompanse edemeyecek homeostatik bozukluk olduğunu düşündürmektedir. CGRP'nin vasküler tonus, koroner ve serebral kan akımının düzenlenmesinde fizyolojik bir role sahip olduğuna inanılmaktadır (71). CGRP hem santral hem de periferel sinirlerde yoğun olarak üretilmektedir (67). CGRP



ve substance P (SP) gibi maddelerin aynı sinir uçlarında bulunuyor olmaları birbirlerinin etkilerini potansiyelize ettiklerini düşündürmektedir (120). CGRP'nin kan düzeyleri migren ve temporomandibular eklem bozukluğu olan hastalarla birlikte hipertansiyon, kalp krizi ve sepsis gibi çeşitli diğer hastalıklarda da yükselmektedir (121).

Serum Endotelin-1 (ET-1) düzeyleri ile serebrovasküler olay arasındaki ilişki incelendiğinde ise çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Kanda çok düşük konsantrasyonlarda dolaşan güçlü bir vazokonstriktör peptid olan ET-1, en çok vasküler düz kas hücrelerine bakan endotel hücrelerinden salınır ve iskemik SVO'dan ziyade hemorajik SVO'da yükseklik gösterir (122-124). Yapılan çalışmalarda akut şiddetli intraserebral kanamalarda endotelinlerin önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir (125).

Yapılan çalışmalarda sigara ile aterosklerotik inme arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Honolulu Heart Study içinde 10 yıllık takipte sigara kullanımının, serebral enfarkt ve intrakraniyal kanama riski için önemli bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (126,127). Herman ve Walsh 2007 yılında ABD'nin Arizona eyaletinde sigara yasağının toplum sağlığı üzerindeki etkisini incelemişler ve acil servise müracaat eden inmeli olgu sayılarında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler olduğunu saptamışlardır (128). Yine Paulson ve arkadaşlarınca yapılan deneysel hayvan çalışmasında nikotinin sadece inme insidansını yükseltmediği, aynı zamanda da beyin ödemi artırarak inmenin seyrini kötüleştirdiğini saptamışlardır (129). Girot ise çalışmasında bütün inmelerin %25'i sigara içimi ile doğrudan ilişkili olduğunu ifade etmiştir (130). Genç erişkinlerde bu oran %50'yi bulabilir. Sigara içimi iskemik inme rölatif riskini yaklaşık iki kat artırmaktadır. Aynı şekilde sigara ile endotelial disfonksiyonu ilişkisi de pek çok çalışmada irdelenmiştir (131,132). Bununla beraber bizim çalışmamızda cinsiyete göre sigara içimi sıklığı hasta grubunda içerisinde erkek hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmamızda da hasta ve kontrol grubunda sigara içimi oranları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bulgularımızın literatürle uyumlu olduğu görüşündeyiz.

Hasta grubunda cinsiyete göre Hb, Htc ve Plt değişkenleri karşılaştırıldığında kadın hasta grubunda her üç değer de anlamlı yüksek bulunmuştur. Dolayısı ile bu parametrelerin özellikle kadın hastalarda iskemik SVO'nun en azından kanın viskozitesini artırmak sureti ile katkı yapacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda EKG değişiklikleri açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlılık bulunmasa da atrial fibrilasyon 75 yaşın üzerindeki insanlarda iskemik inmenin en önemli nedenidir (133). Atrial fibrilasyonlu inme vakaları atrial fibrilasyonu olmayan inme vakalarına göre daha kötü prognoz, daha yüksek hastane içi mortalite, daha yüksek medikal ve nörolojik komplikasyona sahiptir (134). İskemik inmeli hastaların yaklaşık %16'sı atrial fibrilasyonla ilişkilidir (135). Pozsegovits ve arkadaşları inme hastalarında AF oranını % 26.9 olarak bulmuştur (136). Çalışmamızda AF oranı %20 iken AF ile mortalite arasındaki istatistiksel olarak bir ilişki bulunmamıştır ( $p=0.673$ ).

Çalışmamızın en dikkat çekici sosyo-demografik sonuçlarından birisi de eğitim durumunun azalması ile SVO birlikteliğinin istatistiksel anlamlı düzeyde artmasıdır. Bu sonuç, eğitim düzeyi arttıkça iskemik SVO için risk faktörü olabilecek etkenlerden bilinçli olarak uzak kalma eğilimine bağlanabilir. Yine genel sağlık kurallarına ve ilgili hekim önerilerine adaptasyon ve uygulayabilme de eğitim durumu ile yakından ilişkilidir.

KKY değişkeni ise kadın hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı idi. İnme vakalarının önlenmesinde en önemli nokta, artmış risk faktörlerini taşıyan kişilerin belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin en aza indirgenmeye çalışılmasıdır. Her ne kadar bazı risk faktörleri azaltılabilse de yaş, cinsiyet, ırk, aile hikayesi, etnik grup gibi bazı risk faktörlerini değiştirmek imkansızdır. Değiştirilebilir risk faktörleri hipertansiyon, kalp hastalıkları, diabetes mellitus, hiperlipidemi, asemptomatik karotis stenozu, sigara içimi ve alkol kullanımıdır. Randomize klinik çalışmalar bu risk faktörlerinin tedavi ve modifikasyonunun inme riskini azaltabildiğini göstermiştir (137,138).

Cinsiyete göre alkol değişkenine bakıldığında toplumumuzun genel sosyo-kültürel alışkanlığı ile paralel olarak erkek hasta grubunda anlamlı fark bulundu. Alkol kullanımının ateroskleroz üzerine etkisini açıklamada miktar ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Hafif derecede alkol kullanımı HDL kolesterol düzeyini artırmaktadır. Ancak yüksek miktarda alkol kullanımı trigliserid düzeyini artırarak ateroskleroz riskini artırmaktadır (139). Bizim çalışmamızda alkol kullanımı ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum ülkemizde alkol kullanımının fazla yaygın olmamasına bağlanabilir. Yapılan bir meta analizde ise tüketim dozuna bağımlı olarak alkol kullanımının yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (140). Kadınlar alkol nedenli inme yönünden erkeklere göre daha fazla risk altındadır. Pascal ve arkadaşlarının

Avustralya'da yaptıkları bir çalışmada da kadınlarda alkol ilişkili inmenin dört kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (141).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1) CGRP düzeyi hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi ( $10.2 \pm 10.1$ ,  $12.8 \pm 11.5$ ;  $p=0.03$ ).

2) ET-1 değişkeni için gruplar arası fark anlamlı bulunamadı ( $44.85 \pm 20.9$ ,  $47.18 \pm 35.1$ ;  $p= 0.47$ ).

3) Hastaların NIH inme skoru ortalamasını 10,9 olarak buldu.

4) Hasta grubunda sigara içen birey sayısı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

5) Hastaların inme başlangıcından acile gelinceye kadar geçen süre ortalaması 4,14 saatti.

6) Yaş değişkeni açısından erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı fark vardı. Hasta grubunda erkeklerde yaş ortalaması 67, kadınlarda 74 olarak bulundu. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması  $68.68 \pm 14.63$  olarak saptanmıştır.

7) Hasta grubunda cinsiyet faktörünün SVO üzerine anlamlı bir etkisi bulunamamıştır.

8) Eğitim düzeyinin düşük hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla SVO geçirildiği tesbit edildi.

9) Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında hem özgeçmişinde hipertansiyon varlığı, hem de acil servise başvurduklarında ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri ile inme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

10) Sigara değişkeni açısından hasta grubunun %45 ve kontrol grubunun % 15 gibi bir oranla sigara iiciliklerinin olması ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki ortaya çıkarılmıştır (p=0.001).

11) Alkol değişkeni açısından gruplar arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir (p=0.802).

12) Hematolojik temel değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuşken, biyokimyasal değişkenler açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

14) Risk faktörlerinden HT, HL ve DM varlığı açısından hem gruplar arasında, hem de hasta grubunda cinsiyetler arasında yapılan değerlendirme de herhangi bir anlamlı fark saptanamamıştır.

15) alışmanın sonuçları ile serum CGRP düzeyi ölçümlerinin akut serebrovasküler hastalıkların tanı ve takibinde olumlu bir rol alabileceğini dşnmekte olup, daha geniş kapsamlı ve çok merkezli çalışmalarla daha yaygın verilere ulaşılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, SVO'lu hastalarda CGRP düzeyi anlamlı ölçüde azalmıştır. Dolayısı ile CGRP ile yapılabilecek sonraki çalışmalarla risk altındaki popülasyonu tanımlamak da hedef alınabilir. İleride yapılacak olan çalışmalarda nitrik osit (NO) gibi diğer vazodilatör ajanların da CGRP ile beraber çalışılmasının elde edilecek verileri daha anlamlı kılacağı inancındayız. Hastaların orta ve uzun dönemli takiplerinin işlenmesi de CGRP'nin prognostik belirteç olarak anlamlılığını ortaya koyabilecektir. Bundan sonra bu ve benzeri alanlarda yapılacak her türlü ilave çalışma ve yeni bilgi aynı zamanda evrensel bilgi havuzuna önemli katkı sağlayacaktır.

## 7. ÖZET:

### SEREBROVASKÜLER OLAY GEÇİREN HASTALARDA KANDA KALSİTONİN GENİ İLİŞKİLİ PEPTİD VE ENDOTELİN-1 DÜZEYİNİN ÖLÇÜLMESİ

#### **Amaç**

İnme, kalp hastalıkları ve kanserden sonra ölümün üçüncü nedeni olup sekel bırakıcı bir hastalıktır. Hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan bir hastalık grubu olarak da ön sıralarda yer almaktadır. Acil servise inmeyle gelen hastaların erken teşhis ve tedavisi ile bu hastalığın mortalite ve morbiditesi azalmaktadır. Bu çalışma akut SVO ön tanısı ile acil servise müracaat eden hastaların serum CGRP ve endotelin-1 düzeylerini ölçmeyi ve tanısal bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını bulmayı hedefledik.

#### **Gereç ve Yöntem:**

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisinde Kasım 2009 –Şubat 2010 tarihleri arasında akut iskemik SVO tanısı konulan hastalardan 80 hasta ve kontrol grubu olarak da SVO harici hastalardan 80 tanesi seçildi.

#### **Bulgular:**

Hasta ve kontrol grupları arasında CGRP düzeylerinde anlamlı fark ( $10.2 \pm 10.1$ ,  $12.8 \pm 11.5$ ;  $p=0.03$ ) saptanırken; endotelin-1 düzeylerinde anlamlı fark ( $44.85 \pm 20.9$ ,  $47.18 \pm 35.1$ ;  $p=0.03$ ) bulunamamıştır.

Hastaların yaş ortalaması 68'di ve 43'ü erkekti. İnmenin başlangıcından acile gelinceye kadar geçen süre ortalaması 4 saattir. Hastaların %50'sinde hipertansiyon,

%19'unda diabet, %17,8'inde hiperlipidemi, %7,5'inde koroner iskemi, %38,8'inde KKY mevcuttu. Hastaların %45'inde sigara ve %12,5'inde alkol kullanım öyküsü vardı. Hastaların SKB ortalaması 166 mmHg iken, DKB ortalaması 89 mmHg idi. Hastaların EKG'lerinde % 17,5 oranında AF vardı.

**Sonuç:**

CGRP düzeyinin akut serebrovasküler olaylarda düşmesi, iskemi lehine belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bunun için daha fazla ve geniş çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:**

Acil Servis, İnme, CGRP, Endotelin-1

## **7. SUMMARY:**

### **Detection of the Blood Levels of Calcitonin Gene-Related Peptide and Endothelin-1 in the Patients with Stroke**

#### **Aim**

Stroke is the third most frequent death reason after heart diseases and cancer, which generally associated with sequels. It is also a significant health-fund-consuming disease which accounts for an important amount of new hospital admissions. The mortality and morbidity of the stroke may be decreased with accurate and early diagnosis in the patients who applied to emergency clinics. In this study, we aimed to detect the blood levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and endothelin-1 in the patients with stroke and intended to clarify whether these substances may or not be used as cerebro-vascular disease markers.

#### **Materials and Methods**

A total of 80 patients, who were diagnosed as acute ischemic cerebro-vascular disease in Emergency Clinic of Inonu University Medical Faculty between November 2009 and February 2010 were selected as the patients group. Additionally, a total of 80 patients, who were not related to cerebro-vascular diseases were selected to constitute the control group.

#### **Results**

Although a significant difference on CGRP levels was found ( $10.2 \pm 10.1$ ,  $12.8 \pm 11.5$ ;  $p=0.03$ ) between the patient and control group, no difference was detected for endothelin-1 ( $44.85 \pm 20.9$ ,  $47.18 \pm 35.1$ ;  $p=0.03$ ).



The mean age of the patients was 71 years and 53 were male. The average time from the disease onset to emergency clinic admission was 4 hours. Among the patients, there was a history of hypertension in 50%, diabetes in 19%, hyperlipidemia in 17.8%, coronary ischemia in 7.5% and congestive heart disease in 38.8%.

Smoking and alcohol use history were present in 45% and 12.5% of the patients, respectively. The average systolic blood pressure and diastolic blood pressure values of the patients were 166 mmHg and 89 mmHg, orderly. Atrial fibrillation was present in 17.5% of the patients.

### **Conclusion**

Our results suggest that low CGRP levels in acute cerebrovascular disease may indicate that it can be used as an ischemic marker. We believe that larger studies are required on this topic.

### **Key Words**

Emergency medicine, Stroke, CGRP, Endothelin-1

## 9. KAYNAKLAR

- 1) Thurman RJ, Jauch EC. Acute ischemic stroke: Emergent evaluation and management. *EmergMed Clin N Am* 2002; 20: 40
- 2) Stanimirovic DB, Wong J, Shapiro A, Durkin JP. Increase in surface expression of ICAM VCAM-1 and E-selectin in human cerebrovascular endothelial cells subjected to ischemia-like insults. *Acta Neurochir Suppl* 1999;70:12–6.
- 3) Vila N, Castillo J, Davalos A, Chamorro A. Proinflammatory Cytokines and Early Neurological Worsening in Ischemic Stroke. *Stroke* 2000;31:2325-2329.
- 4) Bonitta R: Epidemiology of stroke. *Lancet*.1992; 339:342-344.
- 5) Taraka H, Hayashi M, Date C et al. Epidemiologic studies of stroke in Slubata, a Japanese provincial city preliminary report on risk factors for cerebral infarction. *Stroke* 1985;16:773-780.
- 6) Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F: The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*.1998;19 :1083-1092
- 7) Susan C. Fagan, PharmD; David C. Hess, MD; Elizabeth J. Hohnadel, MS. Targets for Vascular Protection After Acute Ischemic Stroke ; (*Stroke*. 2004;35:2220-2225.)
- 8) Geppetti P, Holzer P (1996) Neurogenic Inflammation. CRC Press, Boca Raton
- 9) Louis TM, Meng W, Bari F, Ericco RA, Busija DW: Ischemia reduces CGRP-induced cerebral vascular dilation in piglets. *Stroke*. 1996 Jan;27(1):134-8; discussion 139.
- 10) Xia F, Yin H, Borlongan CV, Chao J, Chao L. Adrenomedullin gene delivery protects against cerebral ischemic injury by promoting astrocyte migration and survival. *Hum Gene Ther*. 2004 Dec;15(12):1243-54. Mary Ann Liebert Links.
- 11) Balkan S: Serebrovasküler Hastalıklar, Güneş Kitabevi Yayınları 2002;3:31; 49-58.
- 12) C.R. Canova, C. Courtin, W.H. Reinhartnn.C-reactive protein (CRP) in cerebro- vasküler events. *Atherosclerosis* 147(1999) 49-53 C-reactive protein (CRP) in cerebro-vasküler events.

- 13) Girgis SI, Mac Donald DW, Stevenson JC, et al. Calcitonin gene-related peptide: Potent vasodilator and major product of calcitonin gene. *Lancet* 1985; 2:14-16
- 14) Demirci İ, Tuncay Delibaşı, İsmail Kaan Kayahan, Eser Başak Sevgi Demirci. Akut iskemik serebrovasküler olayda reperfüzyon hasarı engellenebilir mi? Moleküler mekanizmalara yönelik yeni gelişmeler. *Kayahan, Tıp Araştırmaları Dergisi* 2004;2 (3) 53-56.
- 15) Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-328.
- 16) Adams RD, Victor M, Ropper AH. (Eds). *Principles of Neurology. Cerebrovascular Disease* 6th. Edition pp:777-873, McGraw Hill Co, USA, 1997
- 17) Kumral E. İnme Epidemiyolojisi. ED. Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi, Ankara, 2005:39-56.*
- 18) Ertan, C. (2009). Geçici İskemik Atak. S. Satar ve Ö. Güneysel (Ed.). *Acilde Nöroloji* (s. 185). Adana: Nobel Kitabevi
- 19) Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın No: 72, İzmir, 1993; 1-179.
- 20) Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, Cooper ES, Dyken ML, Easton JD, et al. Special Report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of Cerebrovascular Diseases III. *Stroke*. 1990;21:637- 676.
- 21) Bernstein EF, Cooper ES et al. Classification of cerebrovascular diseases III. Special report from the national institute of neurological disorders and stroke. *Stroke* 1990; 21; 637.
- 22) Moore KL. *Clinically Oriented Anatomy*. 3rd ed., Baltimore: Williams&Wilkins, 1992: 149-152, 853-854.
- 23) Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*, 2. cilt.4. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2006. Sayfa:84-86
- 24) Crossman AR, sec. Ed, *Neuroanatomy in Gray's Anatomy*. Standing S, Editor in chief. 40 th ed. Churchill Livingstone, Spain, 2008.
- 25) Hansen JT, Lambert DR. *Netter's Clinical Anatomy*, 1st ed. MediMedia, USA, 2005.
- 26) Guyton & Hall: *Textbook of Medical Physiology*. 11. Edition. Cerebral Blood Flow, Cerebrospinal Fluid, and Brain Metabolism Sy 761-763.
- 27) Feuerstein GZ, Wang X. New opportunities for stroke prevention and therapeutics: A hope from anti-inflammatory drugs? In: Feuerstein GZ, ed. *Inflammation and Stroke*. Basel: Birkhauser-Verlag, 2001:3-10.
- 28) Paulson OB: Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow. *Eur Neuropsychopharmacol* 12:495, 2002.
- 29) Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischemic stroke: An integrated view. *Trends Neurosci* 1999;22:391-397.
- 30) Juvela S, Kase CS. Advances in intracerebral hemorrhage management. *Stroke* 2006;37:301-304.
- 31) Broderick J, Connolly S, Feldman E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 Update. *Stroke* 2007;38:2001-2023.
- 32) Juvela S, Kase CS. Advances in intracerebral hemorrhage management. *Stroke* 2006;37:278.
- 33) Badjatia N, Rosand J. Intracerebral hemorrhage. *Neurologist* 2005; 11(6):311-324.

- 34) Kumral E, Balkır K. İnme Epidemiyolojisi. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar 2002; 4: 38-46.
- 35) Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke*. 1996;27:373–380.
- 36) Smith WS, Hauser SL, Easton JD. Cerebrovascular diseases In: Braunwald E, Hauser S, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL (eds). *Harrison's principles of internal medicine* (15th ed). New York, McGraw-Hill, 2001.
- 37) Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002; 347:1557–1565.
- 38) Tzourio C, Iglesias S, Hubert JB, et al. Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study. *BMJ*. 1993; 307: 289–292.
- 39) Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet*. 1996; 347: 1503–1506.
- 40) Gilroy J. Cerebrovascular disease. *Basic Neurology*. pp:225-277, 3rd Edition, Mc Graw Hill Co, USA, 2000.
- 41) Kutluk K. Risk Faktorleri ve Primer Korunma. Ed. Kutluk K. İskemik inme, Nobel Tıp Kitabevleri, İzmir;2004:37–48
- 42) Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Hypertens*. 2001;14:116–125.
- 43) Biller J, Love BB. *Vascular Disease of the Nervous System*. Ed: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, *Neurology in Clinical Practice*. 3rd Edition. Pp1125-1166, Butterwordt- Heinemann, USA, 2000.
- 44) Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 25: 227-234.
- 45) Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986; 324: 473-476.
- 46) Barr CS, Rhodes P, Struthers AD. C-Type natriuretic peptide. *Peptides*. 1996; 17: 1243-1251.
- 47) Tokgozoğlu L. Aterosklerozun Genetiği. Ed: Kumral E, İnce B. *Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar*. pp:14-26, ARGOS A.Ş, İstanbul, Türkiye, 2003
- 48) Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA et al. Bioactivity and metabolism of C-Type natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol metab* 1994; 78: 428-435.
- 49) Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları* No:72, Yucesahil 4-446.
- 50) Kumral E, Kumral K: İnme Risk Faktorleri. *Noropsikiyatri Arşivi* 1985;28:55-58.
- 51) Phatouros CC, Higashida RT, Malek AM, Meyers PM, Lempert TE, Dowd CF, et al. Carotid artery stent placement for atherosclerotic disease: rationale, technique, and current status. *Radiology*. 2000;217:26–41.
- 52) Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, Barnett, HJ. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *N Engl J Med*. 2000;342:1693–1700.
- 53) Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke*. 1999;30:2307–2312.

- 54) World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1–253.
- 55) Coban O. Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Ed: Oge AE, Noroloji İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, pp:193-197, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 2004.
- 56) Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, et al. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2003;34:1586–1592.
- 57) Demirtaş E. Beyin damarlarında ateroskleroz sürecinin patolojisi. Ed: Kumral E, İnce B, Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar. pp:30-39, ARGOS A.Ş., İstanbul, Türkiye, 2003.
- 58) Gillum RF, Mussolino ME, Ingram DD. Physical activity and stroke incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 1996;143:860–869.
- 59) Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, et al. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke*. 2003;34:632–636.
- 60) Yılmaz N, Yılmaz M, Pence S, Ozaslan J, Kocoglu H, Yılmaz G. Determination of serum B12 vitamin and folic acid levels in patient with stroke. *Acta Medica*. 2001;44:37–39.
- 61) Neiman J, Haapaniemi HM, Hillbom M. Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. *Eur J Neurol*. 2000;7:595–606.
- 62) Gillum LA, Mamidupidi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives, a metaanalysis. *JAMA*. 2000;284:72–78.
- 63) Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr, Bernstein A. Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen/progestogen as hormone replacement therapy. *Stroke*. 1998;29:23–28.
- 64) Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med*. 2008;168:861–866.
- 65) 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.
- 66) Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, et al. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke*. 2001; 32: 1793–1799.
- 67) Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent. 2007: 33.
- 68) Schwartz SM, Siscovick DS, Longstreth WT Jr, et al. Use of low-dose oral contraceptives and stroke in young women. *Ann Intern Med*. 1997; 127(8 pt 1): 596–603.
- 69) Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: a randomized trial. *Stroke* 14: 668-669, 1990.

- 70) Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–126.
- 71) Bushnell CD. Migraine and risk of ischemic stroke: an evidence- based medicine review. *J Clin Outcomes Manage*. 2001; 8: 33–39.
- 72) Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004; 291: 427–434.
- 73) Bednarczyk EM, Remler B, Weikart C, et al. Global cerebral blood flow, blood volume, and oxygen metabolism in patients with migraine headache. *Neurology*. 1998; 50: 1736–1740.
- 74) İpek Midi, Nazire Avşar. *Klinik Gelişim Dergisi*. 2007;381-385.
- 75) Rosenfeld, M., et al. (1983). "Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing". *Nature* 304 (5922): 129–135.
- 76) Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I (1985). "Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator". *Nature* 313 (5997): 54–6.
- 77) McCulloch, J., et al. (1986). "Calcitonin gene-related peptide: Functional role in cerebrovascular regulation". *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 5731–5735.
- 78) Poyner, D., et al. (2002). "International Union of Pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonin receptors.". *Pharmacol Rev* 54 (2): 233–246
- 79) Girgis SI, Mac Donald DW, Stevenson JC, et al. Calcitonin gene-related peptide: Potent vasodilator and major product of calcitonin gene. *Lancet* 1985; 2:14-16
- 80) Dawbrand D, Gregory J, Emson PC. Visualisation of calcitonin gene-related peptide receptors in the rat. *Eur J Pharmacol* 1985; 111: 407.
- 81) Trengghi G, et al. Distribution and origin of calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the sensory innervation of the mammalian eye. *J Comp Neuro* 1985; 233: 506.
- 82) Arulmani, U., et al. (2004). "Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology". *Eur J Pharmacol* 500: 315–30.
- 83) Schneider M; Hilgers KF, Arnfried U, et al. Plasma endothelin is increased in early essential hypertension. *Am J Hypertension* 2000;13;579-585.
- 84) Hilgers KF, Klingbeil AU, John S, Veelken R, Schneider RE. Plasma endothelin is increased in early essential hypertension. *Am J Hypertension* 2004;13:507
- 85) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988,332:411-415.
- 86) Inoue A, Yanagisawa M., Kimura S, et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2863-2867
- 87) Gomez-Garre D, Guerra M, Gonzales E; et al. Aggregation of human polymorphonuclear leucocytes by endothelin: role of platelet activating factor. *Eur J Pharmacol* 1992;224:167-172.
- 88) Rossi GP, Albertin G, Bellini A, et al. Gene expression, localization and characterization of endothelin A and B receptors in human adrenal cortex. *J Clin Invest* 1992;94:1226- 1234.
- 89) Rossi GP, Colonna S, Pavan E, et al. Endothelin-1 and its mRNA in the wall layers of human arteries at vivo. *Circulation* 1999;99:1147-1155

- 90) Ergul S, Ergul A, Hudson JA, et al. The effect of regulation of high blood pressure on plasma endothelin-1 levels in blacks with hypertension. *Am J Hypertension*. 1998;11:1381-1385
- 91) Moreau P. Endothelin in hypertension. A role for receptor antagonists? *Cardiovascular Research* 1998;39:534-542
- 92) K1 92 OLACAK Ozdemir YG, Bolay H, Dalkara T. Akut iskemik inmenin patofizyolojisi. Ed: Kumral E, Akut İskemik İnme. pp:56-68, ARGOS A.Ş, İstanbul, Türkiye, 2001.
- 93) K2 93 OLACAK Barnet HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. Pathophysiology, Diagnosis and management of stroke. pp54-56, 3rd Edition, Churchill Livingstone.
- 94) Rossi GP, Colonna S, Pavan E, et al. Endothelin-1 and its mRNA in the wall layers of human arteries at vivo. *Circulation* 1999;99:1147-1155
- 95) Oguzhan Ç: Beyin damar hastalıklarında tanımlar, sınıflama, epidemiyoloji ve risk faktörleri. Öge AE (editör). *Nöroloji, Nobel Tıp Kitapevleri* 2004:193-194.
- 96) Kumral E, Balkır K. İnme epidemiyolojisi. Balkan S (editör). *Serebrovasküler Hastalıklar*. 1.baskı, Ankara: Günes Kitabevi, 2002: 38-40.
- 97) Yoneda Y, Okuda S, Hamada R, Toyota A, Gotoh J, Watanabe M, et al. Hospital cost of ischemic inme and intracerebral hemorrhage in japanese inme centers. *Health Policy* 2005; 73:202-211.
- 98) Vila V, Sales VM, Vaya Amparo, Lago A, Alanso P, Aznar J. Association between inflammation and hemostatic markers in atherothrombotic inme. *Thrombosis research* 2003;112:217-221.
- 99) Etgen T, Baum H, Sander K and Sander D. Cardiac Troponins and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Acute Ischemic Stroke Do Not Relate to Clinical Prognosis. *Stroke*. 2005;36;270-5.
- 100) Tay SY, Ampil ER, Chen CPLH, Auchus AP. The relationship between homocysteine, cognition and stroke subtypes in acute stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 2006 ;250 : 58-61
- 101) Angelantonio ED, Castro SD, Toni D, Sacchetti ML, Biraschi F, Prencipe M, Fiorelli M. Determinants of plasma levels of brain natriuretic peptide after acute ischemic stroke or TIA *Journal of the Neurological Sciences*. 2007;260:139-42.
- 102) Iltumur K, Karabulut A, Apak I, Aluclu U, Ariturk Z, Toprak N. Elevated plasma N - terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke. *Am Heart J* 2006;151:1115-22.
- 103) Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen JT, Vuolteenaho O, Tapanainen JM, Ylitalo K, et al. Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke* 2005;36:1016 -20.
- 104) Dikmen M, Gulel B, Guneş HV, Gucuyener D, Değirmenci İ, Ozdemir G, Başaran A, Akut İnme Hastalarında Risk Faktörü Olan Homosistein Düzeyine MTHFR Gen Polimorfizmlerinin Etkisi, *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004;5: 55-61.
- 105) Gurger M. Acil serviste akut iskemik stroklu hastaların tanısında kreatin kinaz MB, troponin- I, D-Dimer değerlerinin kullanılması. Elazığ: Fırat Üniversitesi; 2007.
- 106) Kawano-Castillo J, Chuguilin-Arista M, Tipismana-Barbaran M, Vizcarra-Escobar D. Factors associated with delayed hospital treatment for patients with acute cerebrovascular disease. *Rev Neurol*. 2007;44:264-8.

- 107) Iguchi Y; Wada K, Shibasaki K, Inoue T, Ueno Y, Yamashita S, Kimura K. First impression at stroke onset plays an important role in early hospital arrival. *Intern Med.* 2006; 45: 447-51.
- 108) Hirata Y, Hayakawa H, Suzuki Y, Ikenouchi H, Kohmoto O, Kimura K, Kitamura K, Eto Kangawa K, Matsuo H, Omata M. Mechanism of adrenomedullin-induced vazodilation in the rat kidney.2000;81:1-6.
- 109) Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992: 340.
- 110) Jo I, Ahn Y, Lee J, Shin KR, Lee HK, Shin C. Prevalence, awareness, treatment, control and risk factors of hypertension in Korea: The Ansan Study. *J Hypertens* 2001; 19: 1523-32.
- 111) Rabkin SW, Mathewson AL, Tate RB. Predicting risk of ischemic heart disease and cerebrovascular disease from systolic and diastolic blood pressures. *Ann Intern Med* 1978; 88: 342-345.
- 112) Silvestrelli G, Paciaroni M, Caso V, Milia P, Palmerini F, Venti M, Parnetti L. Risk factors and inmee subtypes: results of five consecutive years of the Perugia inmee registry. *Clin Exp Hypertens* 2006; 28:279-286.
- 113) Kuller LH. Incidence Rates of Strokes in the 80s. The end of the Decline in Stroke?(Editorial) *Stroke* 1989;20:841-843.
- 114) Ghandehari K, Izadi Z. The Khorasan inmee registry: results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovasc Dis* 2006; 23:132-139.
- 115) Funk XH, Longstreth WT, Li SC, Kronmal RA, Cheng XM, Wang WZ, et al. Longitudinal study of blood pressure and inmee in over 37,000 people in China. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11:225-229.
- 116) Alison E B, Dambrosia J, Janket S J, Eichbaum Q et al. A three -item scale fot the early prediction of stroke recovery. *Lancet.*2001;357:2095 –9
- 117) Angelantonio ED, Castro SD, Toni D, Sacchetti ML, Biraschi F, Prencipe M, Fiorelli M. Determinants of plasma levels of brain natriuretic peptide after acute ischemic stroke or TIA *Journal of the Neurological Sciences.*2007;260:139–42.
- 118) Etgen T, Baum H, Sander K and Sander D. Cardiac Troponins and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Acute Ischemic Stroke Do Not Relate to Clinical Prognosis. *Stroke.* 2005;36;270–5.
- 119) Sarıfakı S. Akut iskemik strokta serum interlokin –1 beta (İL-1s)ve tumor nekroz faktoralfa (TNF  $\alpha$ ) duzeyleri. Erzurum: Ataturk universitesi; 2007.
- 120) Holzer P. Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. *Neurosci* 1988; 24: 739-68.
- 121) Tvedskov JF, Lipka K, Ashina M, et al. No increase of calcitonin gene related peptide in jugular blood during migraine. *Ann Neurol* 2005; 58:561-568.
- 122) Oğuz Kayaalp. *Tıbbi Farmakoloji*, 5.baskı, 1990.
- 123) Masaki T. Pharmacology of endothelin. *Eur J Pharmacol* 1990;183:120
- 124) Morganti A, Giussani M, Ghio F, Pierini A, Savoia MT, Cogo A. Endothelin-releasing stimuli and calcium antagonists in normal and pathological conditions. *J Hypertens Suppl* 1994; 12 (1) : 27-31
- 125) Early surgery versus initial conservative treatment in patients spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH ) : a randomised trial. *Lancet* 2005 ;365:387-97



- 126) Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB et al. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Stroke The Framingham Study. *JAMA*, 1988;259: 1025-1029.
- 127) Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J*, 1989; 298:789-794.
- 128) Herman PM, Walsh ME. Hospital Admissions for Acute Myocardial Infarction, Angina, Stroke and Asthma After Implementation of Arizona's Comprehensive Statewide Smoking Ban. *Am J Public Health*. 2010 May.
- 129) Paulson JR, Yang T, Selvaraj PK, Mdzinarishvili A, Van der Schyf CJ, Klein J, Bickel U, Abbruscato TJ. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010 Feb;332(2):371-9. Epub 2009 Nov 4.
- 130) Girot M. *Presse Med*. [Smoking and stroke] *Presse Med*. 2009;38:1120-5. Epub 2009 Feb 5.
- 131) Rubanyi GM: The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993, **22**(Suppl 4):S1-S14
- 132) Jones CJH, Kuo L, Davis MJ, deFily DV, Chillian WM: Role of nitric oxide in coronary microvascular responses to adenosine and increased metabolic demand.
- 133) Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Manios E, Peppes V, Vemmos K. Efficacy of anticoagulation for secondary in-mee prevention in older people with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective case series study. *Age and Ageing* 2005; 34:35-40.
- 134) Steger C, Pratter A, Bregel MM, Awanzini M, Valantin A, Slanvy S, Stöllberger C. In-mee patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian in-mee registry. *European Heart Journal* 2004; 25:1734-1740.
- 135) Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA. Prevention of in-mee in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 1998; 51:674-681.
- 136) Pozsegovits K, Kazuo S, Nagy Z. Epidemiology of in-mee in elderly. *\_deggyogy Sz* 2006; 59:449-453.
- 137) Wolf PA, Belanger AJ, D'Agostino RB. Management of Risk Factors. *Neurologic Clinics*, 1992,10:177-191.
- 138) Thompson DW, Furlan AJ. Clinical Epidemiology of Stroke. *Neurologic Clinics*, 1996;14:309-315.
- 139) Adams HP, Butter MJ, Biler J, Toffol GJ. Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol*, 1986;43:793-796.
- 140) Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types-a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2010 May 18;10:258.
- 141) Pascal R, Chikritzhs T, Gray D. Estimating alcohol-attributable mortality among Indigenous Australians: towards Indigenous-specific alcohol aetiologic fractions. *Drug Alcohol Rev*. 2009 Mar;28(2):196-200.

## 10.EKLER

EK-1

### HASTA KABUL FORM

#### 1.DEMOGRAFİK BİLGİLER:

Tarih:...../...../.....

1.1. Hastanın Adı -Soyadı:

1.2. Protokol no:

1.3. Cinsiyeti: Kadın Erkek

1.4. Doğum tarihi: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

1.5. Adres:

1.6. Telefon: GSM:

Ev:

1.7. Eğitim durumu: İlk Orta Lise Yüksek Yok

1.8. Medeni durumu: Evli Bekar Dul

1.9. Hasta nereden geliyor?

Ev  İş  Başka hastane ( ..... Hastanesi )

1.10. Geliş şekli: Kendi aracıyla 112 Özel ambulans Diğer

#### 2. İNME İLE İLGİLİ BİLGİLER:

2.1 İnmenin başlangıç saati:

Hastanın inme geçirdiği saat tam olarak bilinmiyorsa en son iyi görüldüğü saat inmenin başlangıç saati olarak kabul edilecek)

2.2. Acile giriş saati: ( \_ / \_ )

2.3. İlk inme: Evet Hayır

2.4. Önceki inme tipi: İskemi Hemorajik

### 3. RİSK FAKTÖRLERİ:

3.1. Hipertansiyon:

3.1.1. Yüksek tansiyonu var mı?  Evet  Hayır

3.1.2. HT için ilaç kullanıyor mu?  Evet  Hayır

3.2. Diabet:

3.2.1. Bilinen diabeti var mı? Evet  Hayır

3.2.2. Bilinen diabeti var ise tedavi ediliyor mu? Evet İnsülin  
OAD Hayır

3.3. Hiperlipidemi:

3.3.1. Bilinen hiperlipidemisi var mı? Evet Hayır

3.3.2. Bilinen hiperlipidemisi varsa tedavi alıyor mu? Evet Hayır

3.4. Koroner İskemi:

3.4.1. Tipik koroner göğüs ağrısı var mı? Evet Hayır

3.4.2. Evet ise bu ağrılar için ilaç kullanıyor muydu Evet  Hayır

3.4.3. Hiç kalp krizi geçirmiş mi? Evet  Hayır

3.4.4. Revaskülarizasyon müdahalesi (anjioplasti, stent, koroner by-pass) yapılmış mı?  
 Evet  Hayır

3.4.5. EKG'de Mİ bulguları var mı?  Evet  Hayır

3.5. Konjestif Kalp Yetmezliği:

3.5.1. Hareket etmek-yol yürümek, merdiven çıkmak, ev işi yapmak vs. ile artan nefes darlığı, ayak bileklerinde şişlik, su toplanması veya geceleri çok yastıkla yatmasını gerektirecek nefes darlığı, hava açlığı yakınmaları olur muydu?

Evet  Hayır

3.5.2. Evet ise ilaç kullanıyor muydu? Evet Hayır

3.5.3. Konjestif kalp yetmezliği var mı? Evet Hayır

TA.: .... / .....mmHg NB: .... /dk S.S.: .... /dk SPO2:

#### **4. FİZİK MUAYENE:**

BAŞ BOYUN:

THORAKS:

K.V.S.:

BATIN:

G.Ü.S.:

EKSTREMİTELER.:

#### **5. LABORATUVAR:**

**CBC:** Wbc: Hb: Htc: Plt:

**BİYOKİMYA:** Glukoz.: Bun: Kreatinin: Na: K: Cl: Ca

**INR:**

**EKG:**

**EK-2**

**NIH STROKE SCALE**

<b>TALİMATLAR</b>	<b>SKALA TANIMI</b>	
<b>1a.Bilinç düzeyi</b>	<p>0=Uyanık, net olarak cevap veriyor.</p> <p>1=Sommolans: Hasta uyanık değil ancak minör uyaranlarla uyanabiliyor, sorulan sorulara cevap veriyor veya emirleri yerine getiriyor</p> <p>2=Stupor: Hasta ancak ısrarlı güçlü uyaranlarla uyanıyor, hareket etmek için güçlü veya ağırlı uyaran gerekiyor. Hareketleri stereotipik değil.</p> <p>3=Refleks motor veya otonomik cevapları var veya tamamen cevapsız, arefleksik</p>	
<b>1b.Biliç düzeyi soruları:</b>	<p>0=Her iki soruya da doğru cevap veriyor</p> <p>1=Bir soruya doğru cevap veriyor.</p> <p>2=Hiçbir soruya doğru cevap vermiyor.</p>	
<b>1c.Biliç düzeyi komutları</b>	<p>0=Verilen her iki emri doğru yapıyor.</p> <p>1=Bir emri doğru olarak yapıyor.</p> <p>2=Verilen hiçbir emri doğru olarak yapmıyor.</p>	

<b>2.En iyi bakış</b>	<p>0=Normal</p> <p>1=Kısmi bakış felci. Bu skor bir ya da iki gözde bakış anomalisi olan ama zorlu deviasyon ya da total bakış felci bulunmayan durumlarda verilir.</p> <p>2=Zorlu deviasyon ya da okulosefalik manevrayla düzeltilemeyen total bakış felci ya da forse deviasyon durumlarında verilir.</p>	
<b>3.Görsel.</b>	<p>0=Görsel kayıp yok</p> <p>1=Kuadrantanopsi</p> <p>2=Homonim hemianopsi</p> <p>3=Bilateral hemianopsi (kortikal körlük dâhil)</p>	
<b>4.Yüzde zaaf</b>	<p>0=Normal simetrik hareket</p> <p>1=Hafif zaaf (nasolabiyal sulkusta silinme, gülümserken asimetri)</p> <p>2=Santral fasiyal paralizi (yüzün alt kısmında tam ya da tama yakın motor zaaf)</p> <p>3=Bir ya da iki yanlı periferik fasiyal paralizi-fasiyal dipleji(yüzün üst ve alt tarafında tek ya da iki yanlı motor zaaf)</p>	
<b>5a.Motor sol kol</b>	<p>0=Parezi yok, ekstremitte 90 (ya da 45) derecede tam 10 saniye durabiliyor.</p> <p>1=Hafif düşürme eğiliminde, ekstremitte 90–45 derece arasında duruyor ancak 10 saniyeden önce düşüyor; yatağa ya da başka bir desteğe çarpmıyor.</p> <p>2=Yerçekimine karşı biraz direnç gösteriyor, ekstremitte 90 (ya da 45) derece kalkmıyor ya da yatağa hemen geri düşüyor.</p> <p>3=Yerçekimine karşı direnç yok. Ekstremitte hemen düşüyor.</p> <p>4 = Hareket yok</p>	

<b>5b.Motor sağ kol</b>	<p>0=Parezi yok, ekstremitte 90 (ya da 45) derecede tam 10 saniye durabiliyor.</p> <p>1=Hafif düşürme eğiliminde, ekstremitte 90-45 derece arasında duruyor ancak 10 saniyeden önce düşüyor; yatağa ya da başka bir desteğe çarpıyor.</p> <p>2=Yerçekimine karşı biraz direnç gösteriyor, ekstremitte 90 (ya da 45) derece kalkmıyor ya da yatağa hemen geri düşüyor.</p> <p>3=Yerçekimine karşı direnç yok. Ekstremitte hemen düşüyor.</p> <p>4 = Hareket yok</p> <p>9 = Amputasyon, eklem füzyonu:</p>	
<b>6a.Sol bacak</b>	<p>0=Parezi yok, bacak tam 5 saniye 30 derecedeki pozisyonda kalıyor.</p> <p>1=Yere düşürme eğilimi var; bacak 5 saniye sonra düşüyor fakat yatağa çarpıyor.</p> <p>2=Yerçekimine karşı biraz direnç var; bacak 5 saniye sonra yatağa düşüyor, ancak yer çekimine karşı biraz direnç gösteriyor.</p> <p>3=Yerçekimine karşı hiç direnç yok, bacak hemen yatağa düşüyor.</p> <p>4 = Hareket yok.</p> <p>9 = Amputasyon, eklem füzyonu:</p>	

<b>6b. Sağ bacak</b>	<p>0=Parezi yok, bacak tam 5 saniye 30 derecedeki pozisyonda kalıyor.</p> <p>1=Yere düşürme eğilimi var; bacak 5 saniye sonra düşüyor fakat yatağa çarpıyor.</p> <p>2=Yerçekimine karşı biraz direnç var; bacak 5 saniye sonra yatağa düşüyor, ancak yer çekimine karşı biraz direnç gösteriyor.</p> <p>3=Yerçekimine karşı hiç direnç yok, bacak hemen yatağa düşüyor.</p> <p>4 = Hareket yok.</p> <p>9 = Amputasyon, eklem füzyonu</p>	
<b>7.Ekstremite ataksisi</b>	<p>0=Yok</p> <p>1=Bir ekstremitede varsa</p> <p>2=İki ekstremitede varsa</p>	
<b>8.Duyu</b>	<p>0=Normal, duyu kaybı yok.</p> <p>1=Hafif-orta duyu kaybı: Tutulan tarafta hipoestezi, hipoaljezi.varsa</p> <p>2=Tam duyu kaybı=Yüz, kol ve bacaklarda anestezi düzeyinde duyu kusuru varsa</p>	
<b>9.En iyi dil</b>	<p>0=Afazi yok normal</p> <p>1=Hafif-orta derecede afazi;; Akıcılık, adlandırma, tekrarlama ve verilen emirleri yerine getirmede aksaklıklar olmasına rağmen hasta ile iletişim kurulabiliyor</p> <p>2=Ağır afazi; Tüm konuşulanlardan parça halindeki ifadelerden muayene eden şüpheli tahminde bulunarak bir anlam çıkarabiliyor</p> <p>3=Mutizm, global afazi, anlamlı bir verbal iletişim yok, ağır anlama bozukluğu</p>	



<b>10.Dizartri</b>	<p>0=normal</p> <p>1=Hafif-orta derecede ise (Hastanın konuşması zorda olsa anlaşılabilir)</p> <p>2=İleri dizartri (konuşma neredeyse anlaşılmıyor), mutik/anartrik</p> <p>9=Entübe veya hastda konuşmayı engelleyecek fiziksel bariyerlerin olması.</p>	
<b>11.İhmal</b>	<p>0 = Anormallik yok</p> <p>1=Vizüel ihmal, taktil, işitsel, mekan ihmali, anozognozia veya vizüel/taktil uyaranlardan yalnızca biri için söndürme bulgularından biri varsa</p> <p>2=Birden fazla modalitede ileri derecede ihmal. Ototopognozi ya da yalnızca bir tarafa yöneliyor.</p>	
<b>Toplam</b>		

### EK 3

#### TELEFON VEYA POSTA ANKET FORMU

Bu sorular sizin kendinize bakabilme kabiliyetiniz ile ilgilidir. Bu soruların bazıları size uygun olmayabilir. Ancak lütfen her soru için bir kutu işaretleyiniz:

#### **Banyo**

1. Banyo ya da duş: (Lütfen kutulardan birini işaretleyiniz)

Kendi başınıza yapabilir misiniz?

Bir kişinin yardımıyla yapabilir misiniz?

Asla yapamaz mısınız?

#### **Merdiven kullanma**

2. Merdivenleri inebilir veya çıkabilir misiniz? (Lütfen kutulardan birini işaretleyiniz)

Kendi başınıza ?

Sadece bir kişinin yardımıyla ?

Hiçbir şekilde ?

#### **Giyinme**

3. Giyinebilir misiniz? (Lütfen kutulardan birini işaretleyiniz)

Hiçbir yardıma ihtiyaç duymadan ?

Sadece düğme / fermuar/kemer/ayakkabı bağı için yardım ?

Giyinmenin büyük bölümünde yardıma ihtiyaç var ?

#### **Hareketlilik**

4. İç mekânlarda yürüyebiliyor musunuz? (Lütfen kutulardan **birini** işaretleyiniz)

Yardımsız (koltuk değneği veya yürüteç olabilir)?

Bir başkasının yardımı ile ?

- Tekerlekli sandalye ile kendi başınıza ?
- İki ya da daha fazla kişinin yardımı olmadan mümkün değil ?

### **Transfer**

5. Yataktan sandalyeye geçebiliyor musunuz? (Lütfen kutulardan birini işaretleyiniz)
- Kendi başınıza ?
- Biraz yardım ile veya birisinin gözetiminde?
- Bir veya daha fazla kişinin yardımıyla ?
- Mümkün değil ?

### **Beslenme**

6. Kendi başınıza yemek yiyebiliyor musunuz? (Lütfen kutulardan birini işaretleyiniz)
- Yardımsız ?
- Biraz yardımla (yiyeceklerin kesilmesi v.b.)?
- Ciddi yardım gerekiyor ?

### **Tuvalet**

7. Tuvalet ya da lazımlık kullanıyor musunuz? (Lütfen kutulardan birini işaretleyiniz)
- Yardıma gerek duymadan?(soyunmak, temizlenmek)
- Birazcık yardımla ?
- Ciddi yardım gerekiyor ?

### **Bakım**

8. Saçlarınızı tarıyor, dişlerinizi fırçalıyor, yüzünüzü yıkıyor ve traş (erkekler için ) oluyor musunuz? (Lütfen kutulardan **birini** işaretleyiniz)
- Yardıma gerek duymadan ?
- Yardımla ?

### **Mesane**

9. Hiç idrar kaçırdınız mı (örneğin elbiseniz ya da yatağınız ıslandı mı)? (Lütfen kutulardan birini işaretleyiniz)
- Asla
- Çok nadir “kazaen” ?
- Çok nadirden daha sık kazaen ?
- Kendinizin idare ettiği sonda var mı?
- Bir başkası tarafından bakımı sağlanan sonda var mı ?

### **Bağırsaklar**

10. Hiç büyük abdestinizi kaçırdınız mı? (Lütfen kutulardan birini işaretleyiniz)
- Asla ?
- Çok nadir “kazaen” ?
- Çok nadirden daha sık kazaen ?
- Veya birinin lavman yapması gerekiyor mu ?

11. Kendinizi sıklıkla üzgün veya depressif hissediyor musunuz? (Lütfen kutulardan birini işaretleyiniz)

Evet

Hayır

13. Geçirdiğiniz inme sonucu sağlığını nasıl tanımlarsınız? (Lütfen size en uygun gelen ifadenin yer aldığı sadece bir kutuyu işaretleyin)

Çok sağlıklı ve iyiyim

Birkaç ufak problemim var ancak bunlar yaşam kalitemi etkilemiyor.

Günlük aktivitelerimin hepsini yapıyorum ancak yaşamım kısıtlanmış durumda

Yaşamım ciddi olarak kısıtlanmış durumda, günlük aktivitelerimi yapmak için yardıma ihtiyacım var.

Yaşamım ciddi olarak kısıtlanmış durumda. Yardıma ihtiyacım var ancak sürekli dikkat edilmesi gerekmiyor.

24 saatlik bakıma tamamen bağıyım.