



**T.C. ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**GEÇİCİ İSKEMİK ATAK SONRASI İNME GELİŞME RİSKİ**  
**VE RİSKİN BELİRLENMESİNDE**  
**C-REAKTİF PROTEİN VE FİBRİNOJENİN ROLÜ**

**Dr. Aslı BAHAR TURAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa-2011**



**T.C. ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**GEÇİCİ İSKEMİK ATAK SONRASI İNME GELİŞME RİSKİ**  
**VE RİSKİN BELİRLENMESİNDE**  
**C-REAKTİF PROTEİN VE FİBRİNOJENİN ROLÜ**

**Dr. Aslı BAHAR TURAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Mustafa BAKAR**

**Bursa-2011**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	iii
İngilizce özet.....	iv
Giriş.....	1
Geçici iskemik atak (TİA) ve inme.....	1
Tanım.....	1
Epidemiyoloji.....	2
Risk faktörleri.....	3
Patofizyoloji.....	6
Etyoloji.....	10
Semptomlar.....	16
Tanı.....	18
Tedavi.....	20
Prognoz.....	21
C-reaktif protein.....	25
Fibrinojen.....	26
Gereç ve yöntem.....	28
Bulgular.....	31
Tartışma ve sonuç.....	42
Kaynaklar.....	49
Teşekkür.....	64
Özgeçmiş.....	65

## ÖZET

İnme, mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. İskemik inme için bir risk faktörü olan TİA (transient iskemik atak, TİA), inmeden korunma fırsatı sağlaması nedeniyle önemlidir. TİA sonrası inme gelişen hastaların önceden belirlenmesi amacıyla çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiş ve çeşitli belirteçlerin kullanımı denenmiştir. Çalışmamızda bu hastaların önceden belirlenmesi için C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojenin kullanımı amaçlanmıştır.

51 TİA hastanın dahil edildiği prospektif ve randomize çalışmada; hastalar TİA tanısını aldıktan sonra 1 yıl süreyle takip edilmiş, akut, subakut ve kronik dönemde bakılan CRP ve fibrinojen düzeyleri ile iskemik inme gelişimi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. 1 yıllık takip süresinde 7 hastada iskemik inme gelişimi gözlenmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda akut dönemde bakılan artmış CRP ve fibrinojen düzeyleri ile iskemik inme gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bunun yanında; güçsüzlük yakınması ile başvuran, muayenede hemiparezi saptanan, özgeçmişinde kardiyovasküler hastalık öyküsü olan, ailesinde iskemik inme öyküsü bulunan ve akut dönem tedavilerinde konvansiyonel heparin kullanılan TİA hastalarında iskemik inme gelişiminin anlamlı olarak arttığı görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Çalışmamızdan elde edilen bulgular ile TİA hastalarında akut dönemde bakılan CRP ve fibrinojen düzeylerindeki artmanın iskemik inme gelişimine işaret ettiği ve iskemik inme riski yüksek bu hastaların erken tanınabilmesi için CRP ve fibrinojenin birer belirteç olarak kullanılabileceği görüşüne varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İnme, geçici iskemik atak, C-reaktive protein, fibrinojen, prognoz

## **SUMMARY**

### **The Risk of Stroke After Transient Ischemic Attack And The Role of C-Reactive Protein And Fibrinogen In Determining The Risk**

Stroke is one of the most important causes of mortality and morbidity. Transient ischemic attack (TIA), a risk factor of stroke, is important because it provides an opportunity to prevent a stroke. The use of some score systems and biomarkers have been tested in order to determine the patients who have stroke after TIA in advance. The aim of this study is to test the use of C-reactive protein (CRP) and fibrinogen to determine these patients in advance.

In this prospective, randomised trial 51 patients were followed up for one year after the diagnosis of TIA to show the relationship between CRP and fibrinogen levels during acute, subacute, chronic periods and ischemic stroke occurrence. Ischemic stroke occurred in 7 patients within 1 year. The study revealed a significant relationship between ischemic stroke occurrence and elevated CRP and fibrinogen levels during acute period of TIA ( $p < 0,05$ ). Besides these findings, it was revealed that ischemic stroke significantly increased in patients who were admitted with the complaint of weakness, who had hemiparesis on neurological examination, who had a medical history of cardiovascular disease, who had a family history of ischemic stroke and who had conventional heparin treatment during acute period ( $p < 0,05$ ).

The study results showed that elevated CRP and fibrinogen levels during acute period of TIA is related with ischemic stroke occurrence therefore CRP and fibrinogen can be used as biomarkers to determine the patients who have a high risk of ischemic stroke.

**Key words:** Stroke, transient ischemic attack, C-reactive protein, fibrinogen, prognosis

# GİRİŞ

## Geçici iskemik atak ve inme

### Tanım

Geçici iskemik atak (transient iskemik atak, TİA), 1950'li yıllarda başlayan serebral iskemiye sınıflandırmaya yönelik çalışmalar sonrası ilk kez 1960'lı yılların ortasında tanımlandı (1,2). 1975 yılında 'National Institutes of Health' tarafından yapılan sınıflama ile serebrovasküler hastalıklar TİA, geridönürlü iskemik nörolojik defisit (RIND) ve tamamlanmış iskemik inme olmak üzere üç gruba ayrıldı (3). Semptomların süresini temel alan bu sınıflamada TİA 'serebral yada retinal fokal iskemi sonucu meydana gelen, klinik semptomların 24 saatten kısa sürdüğü nörolojik disfonksiyon' olarak tanımlandı. Bu tanımlamaya göre; 24 saatten daha uzun süren ve 7 güne kadar devam eden semptomların varlığında RIND sözkonusu iken, inme ancak 7 günden sonra halen devam eden semptomların varlığında sözkonusuydu. Ancak ilerleyen yıllarda yeni nöroradyolojik yöntemlerin (özellikle difüzyon ağırlıklı magnetik rezonans) kullanımı ile inmenin 7 günden kısa süren semptomların varlığında da bulunduğu, semptomlar 24 saatten kısa sürdüğünde de bazen inme görülebileceği gösterildi. Bu gelişmelere ek olarak, 1990'lı yıllarda etkin bir tedavi yöntemi olan ancak uygulanması aciliyet gerektiren trombolitik tedavinin geliştirilmesi ile zamana dayalı bu tanımlamadan uzaklaşıldı. 2002 yılında 'TİA Çalışma Grubu' tarafından doku hasarına dayanan yeni bir tanımlama yapıldı ve TİA 'serebral yada retinal fokal iskemiye bağlı olarak, semptomların 1 saat yada daha az sürdüğü, akut enfarktın bulunmadığı, kısa süreli nörolojik disfonksiyon' olarak tanımlandı (2). Yaygın kullanımına rağmen 1 saat süreli zaman sınırlaması eleştirilere sebep oldu. Çok merkezli bir çalışmada hastaların %60'ında semptomların 1 saatten kısa sürdüğü ancak %11'inde 1-2 saat ve %14'ünde 6 saatten uzun sürdüğü gösterildi (4).

Tüm çalışmalar ışığında 2009 yılında Amerikan Kalp Birliği (AHA) / Amerikan İnme Birliği (ASA) tarafından günümüzde halen kullanılmakta olan tanımlama geliştirildi (5). Bu tanımlamada TİA 'Fokal beyin, spinal kord yada retinal iskemiye bağlı, akut infarkt olmaksızın nörolojik disfonksiyonun görüldüğü geçici epizod' iken, iskemik inme 'santral sinir sistemi dokusunda meydana gelen enfarkt' olarak kabul edildi. Akut koroner sendromda olduğu gibi doku hasarını temel alan ve zaman sınırlaması bulunmayan bu tanımlama ile TİA'nın anjina benzeri bir semptom olarak ele alınması gerektiği, inme ile ayırıcı tanının yapılamadığı dönemde tablonun 'akut nörovasküler sendrom' olarak isimlendirilmesinin uygun olacağı vurgulandı.

### **Epidemiyoloji**

İnme, tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. 2009 yılında yapılan, dünya çapında çok sayıda çalışmayı kapsayan, 1970-2008 yılları arasında inme tanısı alan olguları inceleyen bir çalışmada; gelişmiş ülkelerde inme insidansının yıllık değişim yüzdesinde %1,1 düşüş olduğu ancak az ve orta gelişmiş ülkelerde ise %5,3 artış olduğu saptanmıştır (6). Bu veriler; yaklaşık dört dekadlık sürede inmenin gelişmiş ülkelerde %42 oranında azalırken, az ve orta gelişmiş ülkelerde %100'den fazla artış gösterdiğini ortaya koymuştur. Yine aynı çalışmaya göre; iskemik inme insidansı gelişmiş ülkelerde 70/100.000, az ve orta gelişmiş ülkelerde 67/100.000 bulunmuştur. 2009 yılında yapılan başka bir çalışmada 1995-2005 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de meydana gelen ölümler incelenmiş ve inmenin ölüm nedenleri arasında siyah ırkta ikinci sıklıkta, beyaz ırkta ise dördüncü sıklıkta yer aldığı görülmüştür (7). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından inmenin özürüllüğe sebep olan nedenler arasında dördüncü sırada yer aldığı, inmeye bağlı özürüllüğü bulunan kişi sayısının gelişmiş ülkelerde 9,35 milyon, az ve orta gelişmiş ülkelerde 83,61 milyon olduğu açıklanmıştır (8).

Geçici iskemik atak, iskemik inme için bir risk faktörüdür ve klinik olarak tanınması inmeden korunma fırsatı sağlaması nedeniyle önemlidir.



İnsidansı ABD’de 83/100.00 olarak belirlenmiştir, her yıl yaklaşık 250.000 yeni vaka olduğu tahmin edilmektedir (9). İlk kez iskemik inme geçiren hastaların %15’inde TİA öyküsü bulunmaktadır (10). Son üç ay içerisinde TİA tanısı alan bir hastada iskemik inme riski, TİA tanısı olmayan hastalara oranla 20-30 kat artmıştır. TİA tanısı aldıktan beş yıl sonra bile bu risk, TİA tanısı olmayanlara oranla 2 kat fazladır (11). TİA sonrası inme gelişim riski erken dönemde daha fazladır. İnmelerin yaklaşık yarısının ilk iki gün içinde geliştiği saptanmıştır (12). 2007 yılında Wu ve ark. (13) tarafından yapılan çalışmada TİA sonrası inme gelişimi ilk iki gün için %3, ilk hafta için %5, ilk ay için %8 ve ilk 3 ay için %9 olarak, 2011 yılında Coutts ve ark. (14) tarafından bildirilen çalışmada ise ilk üç ay için %4,7 olarak belirlenmiştir. TİA geçiren hastalarda inme dışında tekrarlayan TİA, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve ölüm riskinde artış bulunmaktadır (15). TİA sonrası ilk 10 yılda inme, KVH ve diğer vasküler nedenlerle ölüm riski yıllık %4, toplamda %42,8 olarak belirlenmiştir (16).

### **Risk faktörleri**

Risk faktörlerinin belirlenmesi, prognoz tayini ve sekonder korunma açısından önem taşır. Aterosklerozun etyolojide önemli rol oynadığı TİA, inme ve kardiyovasküler hastalıklar ile benzer risk faktörlerine sahiptir. Vasküler risk faktörleri olarak adlandırılan bu grup dışında, sıklıkla 50 yaşın altındaki genç hastalarda ön plana geçen ve daha nadir görülen başka risk faktörleri de bulunmaktadır.

Vasküler risk faktörleri arasında düzeltilbilir nedenler yanında yaş, cinsiyet, ırk, aile hikayesi gibi düzeltilemeyen nedenler de vardır. Yapılan çalışmalarda ileri yaş bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (17). TİA hastalarının büyük kısmı 50 yaşın üzerindedir. Bununla birlikte Johnson ve ark. (18) yaptıkları çalışmada 25-29 yaş grubunda TİA insidansında artış olduğunu gözlemiş ve bu durumu gebeliklerle ilişkilendirmiştir. İnme mortalite ve morbiditesi kadınlarda daha yüksek olduğu halde, bu durum TİA için farklılık gösterir (7). TİA insidansı erkeklerde daha yüksek olduğu gibi, TİA

sonrası ilk 1 yıl içinde major vasküler olay gelişimi ve ölüm oranı erkeklerde daha yüksek bulunmuştur (19,20). Lichtman ve ark.'nın (20) yaptığı çalışmada; TİA geçiren ileri yaştaki erkek ve kadın hastalar, TİA sonrası ilk 30 gün ve 1 yıl içerisinde gelişen TİA tekrarı, inme, KVH ve ölüm açısından değerlendirilmiş ve yalnızca 1 yıl içindeki TİA tekrarı kadınlarda daha yüksek oranda bulunurken inme, KVH ve ölüm oranları hem ilk 30 gün hem de 1 yıl için erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. İnmede olduğu gibi TİA görülme sıklığı siyah ırkta beyaz ırktan fazladır. İnsidans beyaz ırka oranla 1,4 kat fazladır (19). İskemik inme insidansı Asya'da yaşayan toplumlarda daha yüksek olduğu halde TİA sıklığını değerlendirmeye yönelik yeterli veri bulunmamaktadır (21). Yapılan çalışmalarda aile hikayesi ile TİA'nın bağımsız ve en önemli risk faktörlerinden olan hipertansiyon (HT) arasında doğrudan ilişki bulunduğu gösterilmiştir (22). Ancak TİA sonrası inme gelişimi ile aile hikayesi arasında ilişki saptanmamıştır (23).

Hipertansiyon, düzeltilebilir risk faktörleri arasında en önemlisidir. TİA insidansında belirgin artışa sebep olur (24). Antihipertansif tedavi ile TİA insidansında %25'lik düşüş sağlanmıştır (25). Sistolik kan basıncının, TİA sonrası KVH ve inme gibi major vasküler olay gelişimi açısından en güçlü bağımsız faktörü olduğu gösterilmiştir (26). Ateroskleroz gelişiminde ciddi bir risk faktörü olan diyabet (DM) TİA, inme ve KVH'ın önemli nedenlerinden biridir. Kernan ve ark. (27) DM tanısı bulunmayan, TİA ve hafif seyirli iskemik inme olguları ile yaptıkları çalışmada hastaların yaklaşık yarısında bozulmuş glukoz toleransı yada diyabetik kan şekeri düzeyi saptamışlardır. STOP-NIDDM (The STOP-Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus) çalışmasında; özellikle postprandiyal hiperglisemiyi azaltan akarboz ve  $\alpha$ -glukozidaz inhibitörü kullanımı ile major vasküler olay (TİA, inme, KVH, periferik vasküler hastalık) gelişiminin kontrol grubuna kıyasla %49 azaldığı gösterilmiştir (28). Önceki yıllarda hiperlipidemi (HL)'nin inme ile ilişkisinin KVH kadar güçlü olmadığı düşünülse de, son yıllarda yapılan geniş kapsamlı çalışmalar bunun tersini göstermiştir (29). SPARCLE (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) çalışmasında; KVH bulunmayan iskemik inme ve TİA hastalarında lipid düşürücü tedavi ile sonradan gelişecek inme

ve KVH gelişim riskinde belirgin azalma gösterilmiştir (30). Ateroskleroz ve KVH riskinde artışa sebep olduğu bilinen abdominal obezite ve fiziksel inaktivite iskemik inme ve TİA gelişimi açısından da risk oluşturur (31,32). Sigara kullanımının ateroskleroza sebep olarak iskemik inme ve TİA riskini arttırdığı bilinmektedir. Bununla birlikte, aşırı alkol kullanımının iskemik inme ve TİA gelişimine sebep olduğu gibi bunların tekrar riskini de arttırdığı görülmüştür (33). Vasküler risk faktörlerinin biraraya gelmesiyle oluşan ve metabolik sendrom adı verilen tablo AHA/ASA tarafından HT, glukoz intoleransı, HL, abdominal obezite olarak tanımlanmıştır. İskemik inme ve TİA tanısı alan 977 kişiyi kapsayan bir çalışmada hastaların üçte ikisinde metabolik sendrom tespit edilmiştir (34). İnme hastalarında uykuda solunum bozukluklarında artış mevcuttur. Uykuda solunum bozukluklarının vasküler risk faktörlerini tetikleyerek, kardiyak aritmiye yada hiperkoagülopatiyeye sebep olarak inme gelişimine zemin oluşturduğu düşünülmektedir (35). 2003 yılında McArdle ve ark.'nın (36) TİA geçiren hastalar ile yaptıkları çalışmada; uykuda solunum bozukluklarında artış saptanmış ancak uyku apne sendromu ile bir ilişki saptanmamıştır. 2010 yılında yapılan bir meta-analiz çalışması ise hem inme hem de TİA hastalarında uyku apne sendromunun sıklığında artış olduğunu, tekrarlayan inme varlığında ve etyolojinin belirlenemediği olgularda bu sıklığın daha da arttığını göstermiştir (35).

TİA ve inme gelişiminde ateroskleroz kadar önemli diğer bir neden kardiyoembolidir. Atriyal fibrilasyon (AF), en sık görülen aritmi tipi olup kardiyoembolik inmenin en önemli nedenidir (37). AF varlığında inme gelişme riski 5 kat artmıştır. AF'ye bağlı inmelerde seyir daha ciddidir, mortalite ve morbidite riski artmıştır (38). Tekrarlayan inmeler için major bir risk faktörüdür (39). Bilinen AF'si olmayan, inme ve TİA hastaları incelendiğinde; %6 ile %20 arasında değişen oranlarda AF saptanmış ve bu sıklığın yaş ile artış gösterdiği görülmüştür (37,39-41).

Tüm inme olgularının yaklaşık %10'unu 50 yaşın altındaki hastalar oluşturmaktadır. Genç inme olarak adlandırılan bu grupta etyolojik nedenler ileri yaştakilerden farklılık gösterir. Vasküler risk faktörlerine ek olarak; trombofili, otoimmün bozukluklar, kardiyak anomaliler ve migren sık görülür.

Etyolojinin belirlenemediği hasta sayısı bu grupta daha fazladır (42). Ancak yine de vasküler risk faktörleri özellikle 35 yaşın üzerindeki erkek hastalarda olmak üzere bu grupta da ön plandadır ve uzun dönem mortalite ve morbiditeden sorumludur (43). Yapılan çok sayıda çalışma ile trombofilik nedenleri arasında yer alan hiperhomosisteinemi; protein C, protein S ve antitrombin III (AT-III) düşüklüğü; faktör II, faktör V Leiden (FVL) ve MTHFR mutasyonunun genç yaştaki inme ve TİA olguları açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir. ANA ve ANCA pozitifliğinin %7-8 oranında olduğu bu hasta grubunda otoimmün mekanizmaların trombozu tetikleyerek patofizyolojide rol oynadığı düşünölmektedir (42). Yapılan çalışmalarda; daha az sıklıkla görölmekle gebelik, migren ve oral kontraseptif kullanımının tromboza yatkınlığa neden olarak özellikle beraber 35 yaş altındaki kadınlarda inme ve TİA gelişimine neden olduğunu göstermiştir (42,44). (PFO) ve atriyal septal defekt (ASD), genç yaştaki inme ve TİA hastalarında en sık görölen kardiyak anomalilerdir (42,45,46). PFO ve ASD varlığında, multipl iskemik lezyon gelişimi ve serebral iskemik olayın tekrarında belirgin artış görölmektedir (46).

Sosyoekonomik durumun inme ve TİA gelişimine etkisi incelenmiş; altta yatan mekanizmalar tam olarak açıklanamamakla birlikte, vasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, düşük sosyoekonomik durum ile riskte artış olduğu tespit edilmiştir. Düşük sosyoekonomik durumu olan hastaların daha genç yaşta olduğu ve daha ciddi defisite sahip oldukları gösterilmiştir (47).

### **Patofizyoloji**

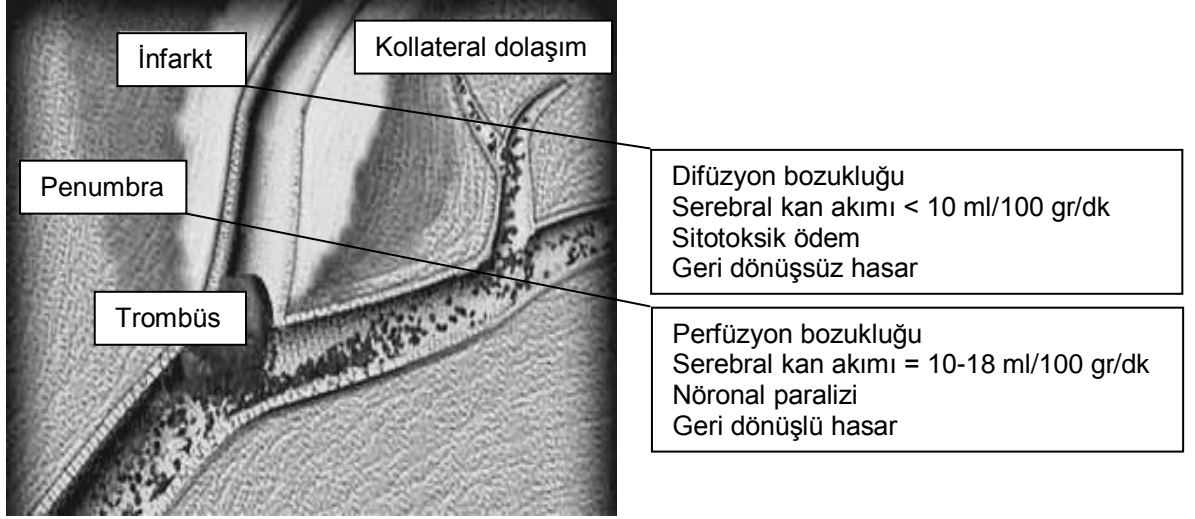
Serebral damarların morfolojik yapısı, adventisya, media ve intima tabakalarından oluşur ve en dışta yer alan elastik lamina dışında vasküler yataktaki ile benzerdir. İntima; kan akımı sırasında tromboz oluşumunu önleyen, tek katlı endotel hücrelerinden meydana gelmiştir. Endotelin başlıca görevlerinden biri, koagülasyon ve trombozun aktif inhibisyonudur.

Serebral mikrosirkülasyon, vasküler sistemin en küçük komponentleri olan arterioller, kapiller ve venüllerden meydana gelmiştir. Arterioller, serebral

kan akımına karşı direnç oluşturan temel yapılardır. Kapiller, metabolitlerin kapiller yatağa difüzyonunu sağlar. Venüller ise toplayıcı túbül görevi görmektedir. Serebral mikrosirkülasyonun görevi, kan akımını regüle ederek hedef bölgelere kanın ulaşmasını, metabolitleri uzaklaştırarak oksijen ve glukozun dağılımını sağlamaktır.

Serebral iskemi, mikrosirkülasyona gönderilen kan akımında azalma ile meydana gelir. İskemi sonrası saniyeler-dakikalar içinde birbirini izleyen karmaşık biyokimyasal olaylar gelişir; serebral enerji metabolizması azalır, aerobik glikoliz bozulur, sodyum ve kalsiyum iyonları hücre içine geçer, eksitotoksik nörotransmitterler salınır, lokal asidoz ile birlikte laktat düzeylerinde artış meydana gelir, serbest radikaller üretilir, hücre şişer, lipazların ve proteazların aşırı aktivasyonu olur ve sonuçta hücre ölür. Lökosit infiltrasyonu ve beyin ödemi serebral iskemik hasarın artmasına neden olur (48).

Serebral akımın tamamen kesilmesi ile elektriksel aktivite 12-15 saniye içinde baskılanır. 2-4 dakika sonra kortikal nöronların sinaptik uyarımı inhibe olur. Yetişkin bir insanda normal serebral kan akımı, yaklaşık dakikada 50-55 ml/100 gr'dır. Deneysel olarak fokal serebral iskemiye sebep olan eşik değerler belirlenmiştir. Buna göre; kan akımı dakikada 18 ml/100 gr'a düştüğünde elektriksel yetersizlik gelişir. Bu akıma maruz kalan nöronlar fonksiyonel olarak normal olmadığı halde iyileşme potansiyeline sahiptir. Kan akımının dakikada 10 ml/100 mg'a düşmesi hücre ölümü ile sonuçlanır ve bu değer ikinci eşik değer olan membran yetersizliği eşik değeri olarak kabul edilmiştir. Bu değerler, iskemik penumbranın kan akımı için alt ve üst değerlerini oluşturmaktadır. İskemik penumbra; kan akımı iki eşik değer arasında yer bulunan, fonksiyonel olarak sessiz ama yapısal olarak intakt ve potansiyel olarak kurtarılabilir nöronların bulunduğu iskemik beyin bölgesidir (Şekil-1). Akut fazda akımın tekrar sağlanması durumunda geri dönüşlüdür. Ancak geri dönüşsüz hasarın meydana gelmesi yalnızca akıma değil, aynı zamanda iskeminin süresine de bağlıdır.



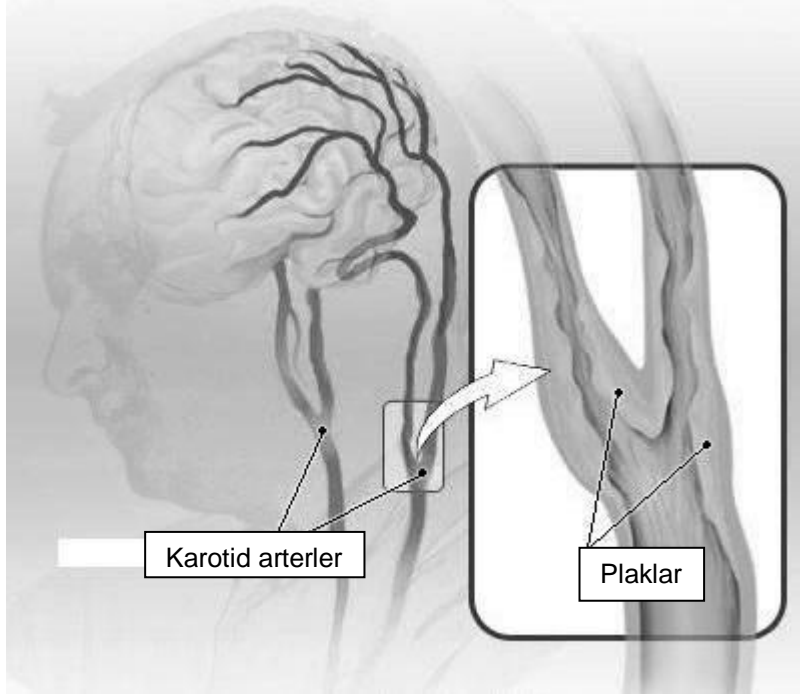
**Şekil-1:** Serebral iskemi bölgesi

Elektriksel aktivitenin kaybolduğu 18 ml/100 gr/dk eşik değeri aynı zamanda homeostazisin bozulmaya ve beyin ödeminin gelişmeye başladığı değerdir. Ödem, geri dönüşsüz hasarın gelişimini hızlandıran bir faktör olduğu gösterilmiştir. Başlangıçta meydana gelen sitotoksik ödem ile hücre şişer ve hücrelerarası mesafede daralma meydana gelir. Hücrelerarası mesafenin daralması, doku basıncında artışa ve perfüzyonun zaten azalmış olduğu alanlarda lokal kan akımının daha da azalmasına sebep olur. İskemik olayın ilk birkaç dakikasından itibaren tespit edilebilen sitotoksik ödemi, kan-beyin bariyerinin bozulması ile vazojenik ödem izler. Sitotoksik ödem reperfüzyon ile geri dönebilirken, saatler-günler içinde meydana gelen vazojenik ödemden sonra hasar geri dönüşsüzdür (49).

Geçici iskemik atak, serebral kan akımının geçici olarak azalması ancak kalıcı hasar (infarkt) gelişmeden önce normale dönmesi ile meydana gelir. Serebral kan akımının az olduğu sırada fonksiyonlarını yerine getiremeyen iskemik penumbranın sebep olduğu nörolojik disfonksiyon, kanlanmanın normale dönmesi ile kısa sürede ve kalıcı hasar olmaksızın düzelir. Kardiyak anjina ile aynı özelliklere sahip bu patofizyolojik süreç nedeniyle TİA, serebral anjina olarak da adlandırılmaktadır.

Serebral kan akımında azalma; büyük veya küçük damarların yapısındaki patolojik değişikliklere bağlı olabileceği gibi, kardiyembolik nedenlere de bağlı olabilir. Vasküler kaynaklı serebral iskemi; akut gelişen bir

lokal tromboza, kronik ateroskleroz bölgesinde gelişen bir oklüzyona, vasküler plaktan ayrılan parçaların distalde sebep olduğu bir emboliye yada perfüzyon yetersizliğinin kritik düzeylere ulaşmasına bağlı gelişebilir. Sıklıkla trombüs varlığında gelişen bu tablolar aterosklerotik damarlarda görülür. Serebral dolaşımında aterosklerotik plakların en sık görüldüğü yerler arteriyel bifurkasyonlardır. Büyük damarlar arasında en sık internal karotid ve vertebral arter orijinleri ile baziler arter ile vertebral arterlerin birleşim yerlerinde bulunur. Genellikle bir büyük damar ve onun dalları etkilenmiştir (Şekil-2).



**Şekil-2:** Büyük arter hastalığı

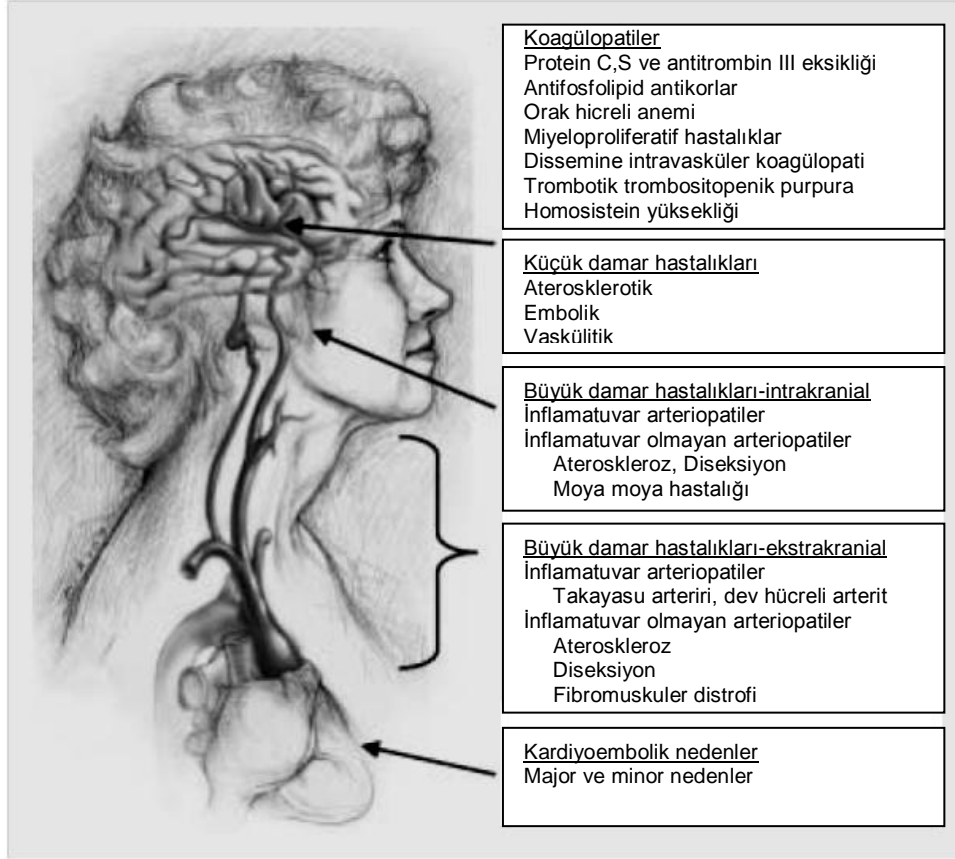
İskemi sonucu bu damar ve dallarının kanlanmasını sağladığı genellikle korteksi de içeren serebral bölgenin disfonksiyonu ve buna bağlı klinik semptomlar gelişir. Küçük damarların patolojisi ise genelde penetran dalların tutulumuna neden olur ve beynin derin, subkortikal bölgeleri ile beyinsapının iskemisine neden olur. Tromboz gelişiminin daha nadir nedenlerinden olan hiperkoagülasyon bozuklukları, intravasküler koagülasyon gelişimi ile fibrinolizis arasındaki dengenin koagülasyon

yönünde bozulmasının bir sonucudur. Emboli kaynaklı serebral iskemide; platelet, fibrin ve bazı yıkım ürünleri içeren kan pıhtısının yada etyolojik nedene bağlı olarak bazen mikroorganizma bazen de neoplastik yapılar içeren embolinin orijin aldığı yerden kopup serebral vasküler yapıları tıkaması ile meydana gelir. Emboli genelde büyük damarların proksimalini ve genellikle bifurkasyon yerlerini etkiler. En sık etkilenen damar, geniş sulama alanına sahip olan ve karotid arterin bitiminde yer alan orta serebral arterdir. Serebral emboli kaynağı genelde sol kalpte bulunan bir trombus olsa da, bazen sağ kalpten kaynaklanan bir paradoks emboli yada karotid arterlerdeki aterosklerotik plakların sebep olduğu bir ateroemboli de serebral emboli gelişimine neden olabilir (50). Daha nadir olarak, enfeksiyöz yada tümöral patolojilere bağlı serebral emboli görülebilir.

### **Etyoloji**

Serebral iskemide etyolojiyi bilmek tedavi yaklaşımı ve prognozun belirlenmesi açısından önemlidir. Adams ve ark. (51) 1993 yılında etyolojiyi temel alarak yaptıkları sınıflandırmada 5 alt tip belirlemişlerdir: Büyük damar hastalıkları, küçük damar hastalıkları, kardiyemboli, saptanamayan diğer nedenler ve saptanamayan nedenler. Günümüzde halen benzer sınıflandırmalar kullanılmaktadır (48,52) (Şekil-3). TIA gelişimine neden olan bir patolojinin inme gelişimine de sebep olabileceğini öngörmek zor değildir. Ancak etyolojiyi belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda TIA ve iskemik inme çoğunlukla birlikte ele alınmış, tek başına TIA etyolojisini belirlemeye yönelik yapılan çalışmalar oldukça sınırlı kalmıştır. Az sayıdaki çalışmalardan biri olan Sempere ve ark.'nın (53) yaptığı çalışma, küçük damar hastalıkları ve kardiyembolinin TIA etyolojisinde ön planda olduğunu ve olguların yaklaşık yarısını oluşturduğunu göstermiştir.





**Şekil-3:** Etiyolojiyi temel alan serebral iskemiyi sınıflandırması

Büyük damar hastalıkları; %75'i karotid arterlerin proksimali, vertebral arterler ve aortada olmak üzere ekstrakranial yapılarda gelişir (52). Ekstrakranial büyük damar hastalıkları arasında ateroskleroz ön planda yer almaktadır. Aterosklerotik bir plağın tromboz ve stenozu iskemiyeye sebep olabileceği gibi, ülseratif bir plaktan kopan parçalar arter-arter embolisi ile de iskemiyeye sebebi olabilir. Vasküler risk faktörlerinin varlığı ile ateroskleroz gelişiminde belirgin artış olur. Proksimal karotis stenozunun beşinci dekattan sonra arttığı, 70 yaşın üzerinde kadınları %7, erkekleri %12 oranında etkilediği görülmüştür (54). Marquard ve ark. (55) yaptıkları çalışmada, asemptomatik karotis stenozu (>%50 stenoz) bulunan hastaların ipsilateral inme geçirme riskini %0,34, ipsilateral TIA geçirme riskini %1,78, diğer vasküler sulama alanlarıyla ilişkili inme geçirme riskini %8,32, diğer vasküler sulama alanlarıyla ilişkili TIA geçirme riskini %5,15, miyokard infarktüsü (MI) geçirme riskini %4,70, anstabil anjina geçirme riskini %1,03 ve

ölüm riskini %9,71 olarak belirlemiştir. 4 mm ve üzerindeki aortik plakların ise iskemik inme gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (56). Disseksiyon, fibromuskuler displazi, radyasyon vaskülopatisi, temporal arterit ve dev hücreli arterit ekstrakranial büyük damar hastalığına sebep olan diğer nedenlerdir (48,52). Aterosklerotik olmayan bu nedenler arasında disseksiyon sıklıkla genç erişkinlerde görülür. Kanın subintimal penetrasyonu damar duvarının katmanları arasında genişlemeye neden olur ve bunun sonucu damar lümeni daralır yada kapanır. Genellikle internal karotid ve vertebral arterlerin ekstrakranial bölümünde gelişir. İntrakranial karotid ve vertebobaziler arterlerde disseksiyon gelişimi daha nadirdir. Boyun travması, kapalı kafa travması, kafa tabanı kırığı yada penetran yaralanmalar sonucu meydana gelebilir ancak spontan gelişim de oldukça sıktır. Bununla birlikte vasküler yapıda anormalliğe sebep olan bazı hastalıklarda disseksiyon riski artmıştır. Tekrar riski yıllık %1 olarak belirlenmiştir ve bu risk genç hastalarda ve aile öyküsü bulunanlarda daha yüksektir (48). TİA yada inme geçiren genç bir hastada, travma öyküsü ve ağrı yakınması varlığında disseksiyon öncelikli olarak düşünülmelidir (57). Fibromuskuler displazi, segmental, aterosklerotik ve inflamatuvar olmayan displastik bir anjiopatidir. Genellikle genç ve orta yaşlı kadınları etkiler. Sıklıkla C1 ve C2 vertebra seviyelerini tutan bu patolojinin intrakranial tutulumu nadirdir. Arteriyel stenoz veya tromboemboliye sebep olarak serebral iskemiye yol açan bu tablo, servikosefalik disseksiyona yatkınlığı arttırdığı gibi, renal arterlerin tutulumu ile arteriyel hipertansiyona da sebep olur (48). Vasküler yapıdaki bozulma sonucu serebral iskemiye neden olan diğer bir sebep radyasyon vaskülopatisidir. Sıklıkla ekstrakranial büyük damarların komşuluğundaki yapılara tedavi amacıyla uygulanan radyasyon sonucu gelişir. Vasküler yapıda gelişen endotel proliferasyonu ve fibrinoid nekroz stenoz ve oklüzyona neden olur. Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan çok sayıda inflamatuvar hastalık vasküler yapıda inflamasyona ve sonuçta vasküler hasara yol açar. Büyük damarlarda tutulumu sebep olan temporal arterit ve dev hücreli arterit ekstrakranial büyük damarların inflamasyonundan sorumludur. Caselli ve ark. (58) temporal arterit tanısı bulunan ve karotid

arter tutulumu olan hastaların %35'inin TİA yada inme geçirdiğini göstermişlerdir. İntrakranial tutulumun olduğu serebral vaskülitler genç hastalarda iskemik ve hemorajik inme gelişimine, tekrarlayan serebral iskemiye, inme ile ilişkili ensefalopatik tablolara, inmeye eşlik eden ateşe ve multifokal nörolojik bulgulara neden olurlar. Bu tablolara başağrısı, nöbet, demansiyel bulgular eşlik edebilir ve bu hastalarda kronik hastalık anemisi, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında artış gibi sistemik bulgular saptanabilir (48). Tüm inmelerin %5-8'ini oluşturan intrakranial büyük damar patolojileri; inflamatuvar vaskülopatiyeye sebep olan serebral vaskülitler dışında, ateroskleroz, disseksiyon, Moyamoya hastalığı ve vazospazma bağlı gelişir (59). Moyamoya hastalığı; intrakranial büyük damarlarda stenoz ve oklüzyonlarla seyreden, inflamatuvar olmayan, yavaş ve progresif seyirli bir hastalıktır. Sıklıkla ön serebral arter, orta serebral arter ve Willis poligonunda tutulumuna neden olur (60). Yavaş seyri nedeniyle gelişmiş bir kollateral dolaşım mevcuttur. Kollateral dolaşımın sebep olduğu görüntüye 'sigara dumanı' adı verilmiştir (61). Tekrarlayan TİA ve inmelere neden olan bu hastalıkta başağrısı, epilepsi ve hareket bozuklukları sık görülür (62). Vazospazmın tetiklediği serebral iskemi; idiyopatik yada subaraknoid kanama, postpartum anjiyopati, iyatrojenite gibi sekonder nedenlere bağlı gelişir. İdiyopatik vazospazm özellikle Willis poligonu ve çevresindeki arterlerde meydana gelir. Geri dönüşlü serebral segmental vazokonstriksiyonun görüldüğü bu tablo tekrarlayan başağrılarına, geçici motor ve duysal bulgulara neden olur (48). Ducros ve ark. (63) yaptıkları çalışmada; geri dönüşlü serebral vazospazmı bulunan hastaların %16'sında TİA, %7'sinde ise inme geliştiğini göstermişlerdir.

Küçük damar hastalıkları sonucu gelişen iskemi; laküner enfarkt adı verilen 1,5 cm'den küçük, subkortikal infarktlara ve aynı bölgelerde gelişen TİA'lara sebep olur. Yapılan otopsi çalışmaları altta yatan patolojinin mikroaterom, lipohyalinozis ve fibrinoid nekroz olduğunu göstermiştir (52). Laküner enfarkt gelişiminde HT en önemli risk faktörü olarak belirlenmiştir (64). Diğer risk faktörleri DM, sigara, alkol kullanımı başta olmak üzere tipik aterosklerotik risk faktörlerinden oluşturmaktadır (52,64). Bunun yanında,

distal embolilerin küçük penetran damarlarda sebep olduğu oklüzyonlar gibi küçük damarlarda tutuluma sebep olan vaskülitik hastalıklar da iskemi sebebi olabilir (52). TİA'nın ayırıcı tanıları arasında yer alan migren aynı zamanda iskemik inmeye sebep olabilen serebral iskemi nedenlerinden biridir. Alta yatan patofizyolojik mekanizma henüz belirlenememiştir ancak 45 yaşın altında, kadınlarda ve auralı migren varlığında iskemi riskinin arttığı gösterilmiştir (65). Auralı migren ve tekrarlayan serebral iskemi tabloları ile karakterize CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), ailesel, aterosklerotik olmayan bir anjiopatidir. Orta yaşta görülen bu anjiopatinin sebep olduğu tekrarlayan serebral iskemiler psödobulber palsi, kognitif bozukluk ve subkortikal demans ile sonuçlanır (48, 66).

Kardiyoemboli, TİA ve iskemik inme etyolojisinin yaklaşık %25'inden sorumludur (52,67). Inoue ve ark.'nın (53) yalnızca TİA hastalarını dahil ettikleri çalışmada bu oran %10, Sempere ve ark.'nın (68) yaptığı çalışmada ise %26 bulunmuştur. Bu oranlar yaşla değişiklik göstermemektedir ancak kardiyoemboli nedenleri yaşa bağlı değişiklik gösterir. AF ileri yaşlarda ön plana çıkarken, genç yaşlarda PFO, çocuklarda ise konjenital kalp hastalıkları ön plana çıkar (48). Kardiyak emboli nedenlerinin üçte ikisini oluşturan AF'nin toplumda görülme sıklığı %1'dir. 60 yaşın üzerinde artış gösteren bu sıklık, 80 yaşın üzerinde %8'dir. AF bulunan hastalarda iskemik inme gelişimi AF bulunmayanlara oranla 2-7 kat daha fazladır. AF varlığında iskemik inme riskinin yıllık %5 olduğu, TİA geçirilmesi durumunda bu oranın %7'ye yükseldiği tespit edilmiştir (67). Sağ kalp basıncında meydana gelen geçici artışlar PFO varlığında sağdan sola şant oluşmasına ve emboli gelişimine neden olur. PFO'ya ASD'nin eşlik etmesi durumunda bu risk artış gösterir (46,48). AF, PFO, ASD ve diğer daha az görülen kardiyoemboli nedenleri major ve minor olmak üzere iki grupta değerlendirilir (Tablo-1). Major risk grubunda kardiyoemboli riski yüksek iken, minor risk grubunda risk düşüktür yada yeterli veri bulunmadığından belirsizdir. Kardiyoemboli nedenini ve risk grubunu belirlemek tedavi yaklaşımı açısından önem taşımaktadır (48,52).

**Tablo-1:** Major ve minor risk gruplarına göre kardiyemboli nedenleri

Major	Minor
Atriyal fibrilasyon	Mitral kapak prolapsusu
Mitral kapak stenozu	Ciddi mitral kalsifikasyon
Prostetik kalp kapağı	Patent foramen ovale
Yakın dönemde MI	Atriyal septal anevrizma
Sol ventriküler yada atriyal trombüs	Kalsifik aort stenozu
Atriyal miksuma	Mitral kapak vejetasyonu
İnfektif endokardit	Sol ventrikül duvar hareket bozukluğu
Dilate kardiyomyopati	
Marantik endokardit	

Saptanabilen diğer nedenler arasında en önemli grup hiperkoagülasyon bozukluklarıdır. TİA ve iskemik inme hastalarının %1'ini oluşturan bu grup özellikle genç yaş serebral iskemilerinden sorumludur (42,48). Primer hiperkoagülasyon bozuklukları, tromboza yatkınlığın görüldüğü kalıtsal hastalıklar olup venöz dolaşımı etkiler. AT-III, protein C ve protein S eksiklikleri, aktive protein C (APC) direnci, disfibrinojenemiler ve fibrinolizis anormallikleri en sık görülen bozukluklardır. Tekrarlayan derin venöz tromboz (DVT), tekrarlayan pulmoner emboli (PE), ailede trombotik olay öyküsü, beklenmedik yerlerde (mezenter, portal, serebral) trombozlar, çocukluk, adölesan veya genç erişkin dönemlerinde meydana gelen trombotik olayların varlığında primer hiperkoagülasyon bozuklukları düşünülmelidir. Sistemik lupus eritematozus başta olmak üzere çeşitli otoimmün bozukluklarla ilişkili olan lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin (antifosfolipid) antikoru ise primer hiperkoagülasyon bozukluklarından olup hem arteriyel hem de venöz trombozlara neden olması açısından önem taşır. Sekonder hiperkoagülasyon bozuklukları, intravasküler koagülasyon gelişimi ile fibrinolizis arasındaki dengenin koagülasyon yönünde bozulmasına sebep olarak tromboz gelişimini tetikler. Gebelik gibi fizyolojik nedenler yanında, altta yatan hastalığın sebep olduğu sekonder bir bozukluk yada iyatrojenite bu patolojide rol oynayabilir. Saptanabilen nedenler arasında hiperkoagülasyon bozukluklarından daha nadir görülen yağ embolisi,

amniyotik sıvı embolisi, hipereozinofili sendromu gibi çok sayıda neden bulunur (Tablo-2).

**Tablo-2:** Serebral iskeminin nadir nedenleri

---

Hiperviskozite	Temporal arterit
Hipoperfüzyon	Moyamoya hastalığı
Gebelik	CADASIL
Amfetamin yada kokain kullanımı	MELAS
Atriyal miksuma yada diğer karditak tümörler	Orak hücreli anemi
Subakut bakteriyal endokardit	Fabry hastalığı
Non-bakteriyal trombotik endokardit	Hipereozinofili sendromu
Yağ embolisi	
Amniyotik sıvı embolisi	

---

Genç hastalarda daha sık olmak üzere, TİA ve iskemik inme hastalarının yaklaşık 1/3'ünde etyoloji saptanamamaktadır (53,69). Yapılan çalışmalar bu grup hastalarda etyolojinin çoğunlukla PFO, ASA, paroksizmal AF gibi kardiyak nedenler olduğunu, bunlara yönelik yapılacak ileri tetkikler ile etyolojinin saptanabileceğini göstermiştir (37,46).

### **Semptomlar**

Geçici iskemik atak semptomları; ani başlangıçlı, fokal ve geçicidir. Semptomların %80'i ön dolaşım iskemisine bağlı gelişirken, %20'si arka dolaşım iskemisine bağlı gelişir (70). Ön dolaşım (karotid sistem) iskemisine bağlı TİA'larda; ipsilateral amorozis fugaks, kontralateral motor veya duyu disfonksiyonu, afazi, kontralateral homonim hemianopi yada bu semptomların kombinasyonu görülür. Arka sistem (vertebrobaziler sistem) iskemisine bağlı TİA'larda ise; bilateral yada değişken motor yada duyu disfonksiyonu, her iki gözün homonim görme alanında total yada parsiyel görme kaybı yada bu semptomların kombinasyonu görülür. Diplopi, vertigo, disartri, disfaji arka

sistem sistem TIA'larında sık görülen semptomlar olmalarına rağmen, izole oldukları takdirde TIA ile ilişkilendirilmezler.

Karotid arter hastalığının varlığını gösteren amorozis fugaks, TIA olgularının %19'unda bulunur (70). Başağrısı ve ağız çevresinde uyuşukluk sık görülen diğer semptomlardır (48,71,72). Tentschert ve ark. (71) yaptıkları çalışmada TIA ve iskemik inme olgularının %27'sinde eş zamanlı başağrısı bulunduğunu göstermişlerdir. Ferro ve ark. (72) yalnızca TIA olgularını dahil ettikleri çalışmalarında olguların %29'unda semptomların ilk 72 saatine eşlik eden başağrısı bulunduğunu ve başağrısı sıklığının arka sistem TIA'larında ön sistem TIA'larından daha sık olduğunu (%33,%24) göstermişlerdir. Nadir görülen 'ekstremitte sarsan TIA' ilk kez 1985 yılında Baquis ve ark. (73) tarafından 8 olguluk bir seri ile tanımlanmıştır. Semptomların bazen yalnızca üst ekstremitede bazen de hem üst hem alt ekstremitede görüldüğü bu tabloda etkilenen ekstremitede kısa süreli, irregüler, bükücü, titreyici yada dalgalanır tarzda istemsiz hareketler meydana gelir. Karotid arterin ileri stenozu sonucu meydana gelen bu tablo fokal nöbet ile karışabilir. Sürenin kısıllığı, parezinin eşlik etmesi, yukarı kaldırma yada egzersizle artış göstermesi ayırt edici özellikleridir (74). Geçici global amnezi (transient global amnezi, TGA), yeni bilgilerin hafızaya kaydında ve eski bilgilerin geri çağırılmasında kesintinin meydana geldiği, ani ve geri dönüşlü bir tablodur (48,75). Genellikle birkaç saat süren bu tablo sırasında hastalar aynı soruları tekrar tekrar sorar ve atak sonrasında bu dönemi total yada parsiyel olarak hatırlamaz. 1980'li yıllarda TGA'nın TIA semptomlarından biri olduğu öne sürülmüş ancak son yıllarda yapılan çalışmalar ile bu görüşten uzaklaşmıştır. Günümüzde TGA'nın epilepsi yada migren ile ilişkili olduğu, patofizyolojide kortikal yayılan depresyonun yada hemodinamik faktörlerin rol oynadığı ancak vasküler risk faktörlerinin saptanmadığı bu hastalarda serebral iskemi gelişme riskinin bulunmadığı, bu sebeple de antiagregan kullanımının gerekli olmadığı düşünülmektedir (75-77).

## Tanı

Semptomların başladığı erken dönemde TİA ile iskemik inme ayrımını yapmak mümkün olmayabilir. Bu durumda 'akut nörovasküler hastalık' tanısı ile trombolitik tedaviye uygunluğun değerlendirilmesi en uygun yaklaşımdır.

Semptomların başlangıcı, süresi ve seyri tanı açısından önem taşıdığı kadar etyolojiye yönelik de bilgi verir. Defisit aniden en üst düzeyde gelişmesi embolik enfarktı düşündürürken, dakikalar yada saatler içerisinde progresif bir seyir sonucu gelişmesi küçük damar hastalığını, valsalva manevrası ile ortaya çıkması ise PFO'yu düşündürür. Semptomların iyi değerlendirilmesi TİA ile karışabilecek tabloların ayrımını kolaylaştırır (Tablo-3). Ayırıcı tanılar arasında yer alan, geçici nörolojik defisitler ile seyreden fokal nöbetler ve migren genellikle pozitif semptomlar ile seyrederken, TİA negatif semptomlar ile seyreder.

**Tablo-3:** TİA ile ayırıcı tanı yapılması gereken tablolar

Nöbet	Aritmi
Migren ve varyantları	Labirintit/nörinit
Metabolik bozukluklar	Anksiyete
Multipl skleroz	Konversif bozukluk
Myastenia gravis	Karpal tünel sendromu
Periyodik paralizi	Subdural kanama
Torasik çıkış sendromu	Geçici global amnezi

Özgeçmişte serebral iskemi düşündüren bir tablonun varlığı, vasküler risk faktörleri yada kardiyak patolojinin bulunması tanıya götüren önemli bilgilerdir. Bunun yanında etyolojinin belirlenmesine yönelik baş-boyun travması, oral kontraseptif kullanımı, düşük öyküsü gibi bilgilerin elde edilmesi önemlidir. Fizik muayene, nörolojik muayene ve nörovasküler değerlendirmeyi içermelidir. Nörolojik muayeneye ek olarak; her iki koldan kan basıncı bakılmalı, nabız hızı ve düzeni değerlendirilmeli, kardiyak değerlendirme yapılmalı, periferik nabızlar kontrol edilmeli ve boyunda hasar varlığı incelenmelidir.



Anamnez ve fizik muayene sonrasında rutin laboratuvar çalışmaları, takiben de nörogörüntüleme uygulanır. Rutin laboratuvar çalışmaları; tam kan sayımı, elektrolitler, glukoz, kreatinin, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), elektrokardiyografi (EKG) ve akciğer grafisini içerir.

Geçici iskemik atak hastalarında nörogörüntülemenin amacı; semptomları açıklayan hipoperfüzyon ve/veya akut enfarkt bulgusu elde etmek, iskemik olmayan bir sebebi elemek, vasküler olaya sebep olan mekanizmayı açıklamak ve prognozu belirlemektir (5). Bilgisayarlı tomografi (BT), akut vasküler olayı göstermede magnetik rezonans (MR)'dan daha düşük duyarlılığa sahip olduğu halde kolay ulaşılabilir olması sebebiyle sık kullanılır. Kanama varlığını göstermede oldukça duyarlı olan bu yöntem, aynı zamanda vasküler olmayan patolojilerin ayırt edilmesini sağlar. BT ile TİA hastalarının %1 ile 5'inde iskemik olmayan patolojiler (tümör, abse, subdural hematom) bulunduğu gösterilmiştir (78,79). BT'den daha duyarlı olan MR, TİA hastalarının %46 ile 81'inde en az bir tane serebral yerleşimli yeni lezyon geliştiğini göstermiştir (80,81). Yapılan çok sayıda çalışma ile difüzyon ağırlıklı MR (diffusion weighted MR, DWI)'nın TİA hastalarında iskemi varlığını göstermede standart MR'dan daha duyarlı olduğu, hastaların %35 ile 67'sinde pozitif bulunduğu gösterilmiştir. DWI pozitifliği uzun semptom süresi, motor defisit, afazi ve dizartri gelişimi, AF ve ipsilateral karotis stenozu ile ilişkili bulunmuştur (82). Ay ve ark. (83) DWI pozitif TİA hastalarının %19,4'nde tekrarlayan TİA yada iskemik inme geliştiğini saptamış, DWI pozitif hastaların DWI negatif hastalardan daha yüksek riske sahip olduklarını göstermişlerdir. TİA semptomlarının ilk 24 saatinde DWI çalışılması önerilmektedir (84).

## Tedavi

Akut nörovasküler hastalık tanısı alan hastalarda temel tedavi yaklaşımı risk altında olan penumbra dokusunun yaşamını sürdürebilmesi için gereken desteği sağlamaktır. Bu amaçla doku oksijenasyonu sağlanmalı, hemodinami uygun aralıkta tutulmalı, hipoglisemi ve hiperglisemi başta olmak üzere metabolik bozukluklardan kaçınılmalıdır. Destek tedavisi dışında, patogenezin gözönünde bulundurulduğu, hastalığa yönelik tedaviler kullanılmaktadır.

Geçici iskemik atak tedavisinde antiagregan ve antikoagülan tedaviler tercih edilmektedir. AHA/ASA kardiyoembolik olmayan iskemik inme ve TIA hastalarında antiagregan tedaviyi önermektedir (85). Antiagregan tedavilerin birbirlerine üstünlüklerini değerlendirmeye yönelik çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır. CHARISMA (The Clopidogrel and Aspirin Versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events) çalışması aspirin (75-162 mg) ile klopidogrelin (75 mg) birlikte kullanımının tek başına aspirin (75-162 mg) kullanımına üstün olmadığını, intrakranial kanama riskinin her iki grupta aynı (%0,3) olduğunu, ancak aspirin ve klopidogrelin birlikte kullanımı ile intrakranial olmayan kanama riskinde artış olduğunu göstermiştir (86). Aspirin (30-325 mg) ve dipiridamolün (400 mg/gün) birlikte kullanımı ile tek başına aspirin (30-325 mg) kullanımını karşılaştıran ESPRIT (The European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial) çalışması sonucunda aspirin ile uzun salımlı dipiridamol kullanımının tek başına aspirin kullanımına üstün olduğu, yıllık riski %1 azalttığı bulunmuştur (87). Ancak intolerans sebebiyle ilaç kesiminin birlikte kullanımın olduğu grupta %34, tek başına aspirin kullanan grupta %13 olduğu görülmüştür. Bu ve benzer nitelikteki klinik çalışmalar ışığında, kardiyoembolik olmayan iskemik inme ve TIA tedavisinde aspirin monoterapisi, klopidogrel monoterapisi ve aspirin ile uzun salımlı dipiridamolün birlikte kullanımı etkin bulunmuştur. Aspirin ve uzun salımlı dipiridamolün birlikte kullanımının aspirin monoterapisine üstün olduğu kabul edilmiştir. Gastrointestinal intolerans ve allerji durumunda klopidogrelin aspirine tercih edilebileceği

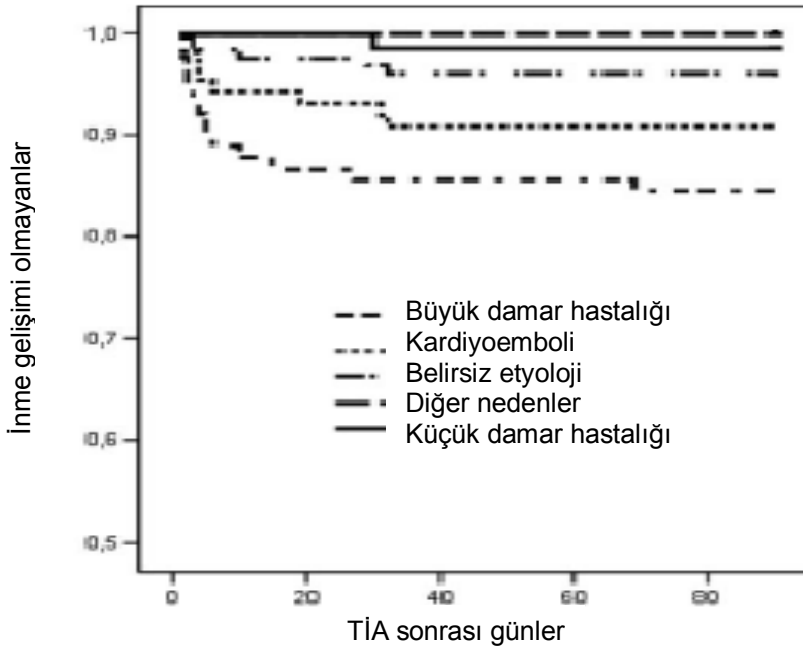
görüşüne varılmıştır. Akut koroner sendrom, koroner stent varlığı gibi özel durumlar olmadığı sürece aspirin ve klopidogrel birlikte kullanımı kanama riskini arttırması sebebiyle uygun bulunmamıştır (85,88). Kardiyoemboli nedenli iskemik inme ve TİA tedavisinde oral antikoagülan tedavi önerilmektedir (88,89). Kardiyoembolik olmayan iskemik inme ve TİA hastalarında oral antikoagülan (varfarin) kullanımının aspirine üstünlüğünü değerlendiren WARSS (The Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study) çalışmasında varfarinin aspirine karşı herhangi bir üstünlüğü saptanmazken, kardiyoemboli nedenli vasküler patolojisi bulunan hastalar ile yapılan ACTIVE (Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) çalışmasında varfarin, aspirin ve klopidogrelin birlikte kullanımından üstün bulunmuştur (90,91). Diğer bir antikoagülan olan konvansiyonel heparin etkin bir tedavi yöntemi olduğu halde hemorajik transformasyon riski taşımaktadır. Kang ve ark. (92) iskemik inme ve TİA hastalarını dahil ettikleri çalışmalarında 30 ünite/kg dozunda uygulanan konvansiyonel heparin ile uygulamadan iki saat sonra etkin APTT'ye ulaşılabilirdiğini, bu dozla komplikasyon riskinin daha az olduğunu göstermişlerdir. Oral antikoagülan başlanması planlanan hastalarda heparin ile köprü (bridging) sağlanması diğer bir yöntemdir ancak hastanede kalış süresini uzattığı gösterilmiştir (89).

## **Prognoz**

Geçici iskemik atak, iskemik inmelerin %15'inde öncü belirti olarak izlenir (10). Coutts ve ark.'nın (14) 2011 yılında bildirdiği çalışmada TİA sonrası ilk üç ayda inme gelişmesi riski %4,7 olarak belirlenirken bu oran farklı çalışmalarda %9-20 olarak belirlenmiştir (13,33,93-97). TİA sonrasında inme gelişim riskini saptamaya yönelik epidemiyolojik, semptomatolojik, etyolojik ve diyagnostik özelliklerin ele alındığı çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Ois ve ark. (33) 689 TİA hastasında inme gelişimi ile ilişkili faktörleri incelemiş; semptomatik intra yada ekstrakranial arter hastalığı, güçsüzlük,

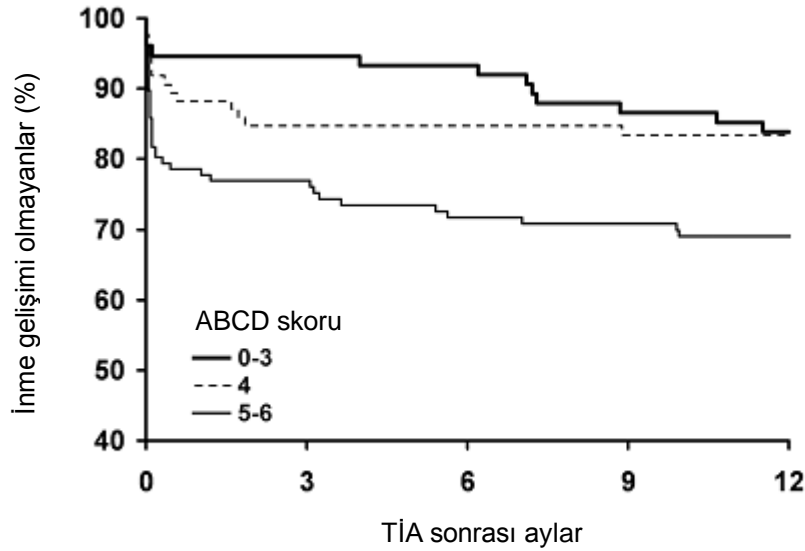
konuşma bozukluğu, alkol kullanımı, kalp yetmezliği, TİA öyküsü ve vertebrobaziler olayların ilk 3 ay içinde, semptomatik intra yada ekstrakranial arter hastalığının ise ilk 7 gün içinde inme gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir. Johnston ve ark.'nın (97) yaptığı çalışmada ise; yaşın 60'dan büyük olması, DM, semptomların 10 dakikadan uzun sürmesi, güçsüzlük ve konuşma bozukluğu bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Calvet ve ark. (98) 343 TİA hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların %40'ında DWI pozitifliği saptamış ve DWI pozitif TİA hastalarında ilk 3 ayda TİA yada inme riskinin DWI negatif olanlara göre 10 kat arttığını göstermişlerdir. Aynı zamanda ilk 3 ayda inme gelişim riskinin büyük arter hastalığı bulunan TİA hastalarında en yüksek olduğunu bulmuşlardır. Purroy ve ark.'nın yaptığı çalışma bu görüşü destekler niteliktedir. 388 TİA hastasının dahil edildiği bu çalışmada hastalar TİA etyolojilerine göre sınıflandırılmış ve ilk 3 ayda inme gelişim riski değerlendirilmiştir. Risk; büyük arter hastalığı olanlarda %20, kardiyoemboli bulunanlarda %11,5, etyolojik nedenin belirlenemediği grupta %4,7, küçük damar hastalığı olanlarda %1,5 ve diğer nedenlere bağlı olanlarda %0 bulunmuştur (Şekil-4) (99). Flossmann ve ark.'nın (100) yaptığı çalışma arka (vertebrobaziler) sistem semptomları ile başvuran TİA hastalarında subakut ve kronik dönemde inme gelişim riskinin ön (karotid) sistem bulguları ile başvuranlardan daha yüksek olduğunu ancak fatal inme ve mortalite oranlarında iki grup arasında fark bulunmadığını göstermişlerdir.



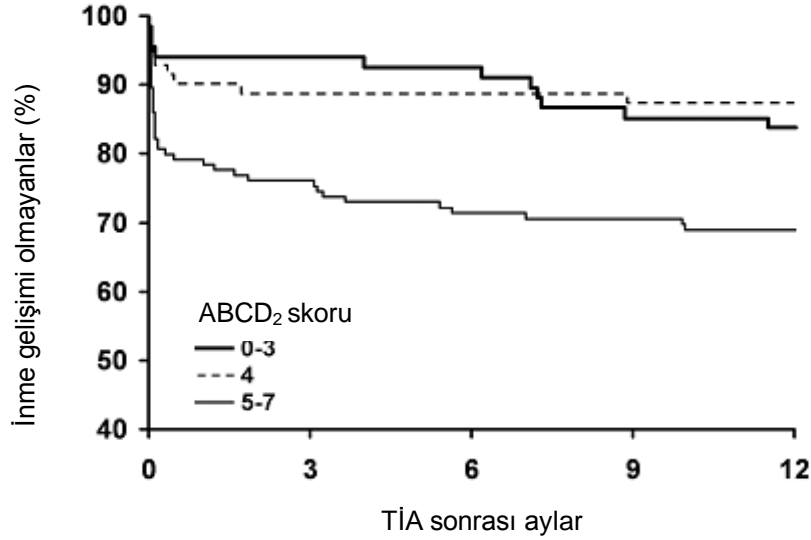
**Şekil-4:** Etiyolojik nedene göre TIA sonrası inme gelişimi

Geçici iskemik atak hastalarında inme gelişim riskini erken dönemde belirlemeye yönelik kolay kullanılabilir yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. Rothwell ve ark.'nın (101) 2005 yılında geliştirdiği ABCD skoru TIA hastalarında ilk 7 günde inme gelişim riskini belirlemeye yönelik geliştirilmiş bir skor sistemidir. Yaş ( $\geq 60=1$ ), kan basıncı (sistolik  $>140$  mm Hg ve/veya diyastolik  $\geq 90$  mm Hg=1), klinik özellikler (tek taraflı güçsüzlük=2, güçsüzlük olmaksızın konuşma bozukluğu=1, diğer=0) ve semptom süresinin ( $\geq 60$  dakika=2, 10-59 dakika=1,  $<10$  dakika=0) dikkate alındığı bu skora sisteminde 0-3 puan düşük, 4 puan orta, 5 ve 6 puan yüksek risk varlığını göstermektedir. Yaptıkları çalışmada ilk 7 günde inme gelişim riskini ABCD skoru 5 puanın altında olan 274 (%73) hastada %0.4, 5 puan olan 66 (%18) hastada %12,1 ve 6 puan olan 35 (%9) hastada %31,4 olarak belirlemişlerdir. ABCD skorunun yaygın kabul görmesine rağmen TIA sonrası ilk birkaç haftada inme gelişen ancak ABCD skora sistemini ile tespit edilemeyen hastalar bulunmaktadır. Bu sebeple mevcut skor sistemini geliştirmeye yönelik çalışmalar devam etmiş ve Johnston ve ark. tarafından 2007 yılında ABCD<sub>2</sub> skoru bildirilmiştir. ABCD skorunda yer alan parametrelere ek olarak DM varlığının değerlendirildiği bu skora sisteminde (DM=1) 0-3 puan

düşük, 4-5 puan orta, 6 ve 7 puan yüksek risk varlığını göstermektedir (102). Yapılan çalışmalar ile ABCD<sub>2</sub> skorlama sisteminin, ABCD skorlama sisteminden üstün olduğu gösterilmesine ve her iki skor sisteminin inme gelişimini öngörmede faydalı olduğu kabul edilmesine rağmen, inme gelişimi olan ancak öncesinde bu iki skorlama sistemi ile tespit edilemeyen hastalar bulunmaktadır (Şekil-5 ve 6). Bu sebeple riskin daha iyi öngörülebilmesi için çalışmalar devam etmektedir. DWI pozitifliği ile ABCD skorlarının birlikte kullanımı ile olumlu sonuçlar elde edilebileceği düşünülmüş ve buna yönelik araştırmalar yapılmıştır. Ancak çalışmalardan biri bu görüşü destekler şekilde sonuçlanırken diğeri tersi nitelikte sonuçlanmıştır (103,104). D-dimer ve ABCD<sub>2</sub> skor sisteminin birlikte kullanımının değerlendirildiği bir başka çalışmada D-dimerin ABCD<sub>2</sub> kullanımına ek fayda sağlamadığı görülmüştür (105). Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A(2) (Lp-PLA(2)) ile yapılan bir çalışmada ise akut dönemdeki TIA hastalarında çalışılan Lp-PLA(2) miktar ve aktivitesinin inme gelişimini öngörmede ABCD<sub>2</sub> skorlama sistemine ek fayda sağladığı gösterilmiştir (106).



**Şekil-5:** ABCD skoruna göre inme gelişimi



**Şekil-6:** ABCD<sub>2</sub> skoruna göre TIA sonrası inme gelişimi

### C-reaktif protein

C-reaktif protein, karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanı olup sistemik inflamasyon ve aterotrombotik hastalık göstergelerindedir. 1990 yılında Berk ve ark.'nın anstabil anjinalı hastaların %90'ında CRP düzeylerinde yükselme olduğunu göstermesi, CRP'nin KVH gelişim riskini belirlemede ve prognoz tayininde bir belirteç olarak kullanılabileceği düşüncesini getirmiştir (107). Koenig ve ark.'nın (108) yaptığı çalışmaya benzer çok sayıda çalışma ile bu görüş desteklenmiştir. Patogenezde aterotrombozun rol oynadığı diğer bir hastalık olan periferik arter hastalığı (PAH)'a yönelik çalışmalar CRP'nin PAH gelişim riskini belirlemede bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (109). Yine patogenezde aterotrombozun rol oynadığı iskemik inme için riskin belirlenmesi amacıyla CRP'nin kullanılabileceği akla uygun gelmiş ve bu düşünce ile çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Idicula ve ark. (110) 498 iskemik inme hastası ile yaptıkları çalışmada semptomların başlangıcından itibaren ilk 24 saatte serum CRP düzeylerini çalışmış, yüksek serum CRP düzeyleri ile inmenin ciddiyeti ve uzun dönem mortalite arasında ilişki saptarken yeni gelişen vasküler olaylar arasında ilişki saptamamışlardır. Ancak Di Napoli ve ark.'nın (111) ilk kez iskemik inme

geçiren 128 hasta ile yaptıkları çalışmada semptomların başlangıcından itibaren ilk 24 saatte çalışılan serum CRP ve fibrinojen değerlerinden artmış CRP ile yeni vasküler olay gelişimi ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptanırken fibrinojen ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Rost ve ark.'nın (112) yaptığı bir diğer çalışmada; iskemik inme yada TİA tanıları bulunmayan 591 erkek ve 871 kadın hastada serum CRP düzeyleri çalışılmış, hastalar 12-14 yıl süreyle iskemik inme/TİA gelişimi açısından izlenmiş, iskemik inme/TİA gelişen 196 hasta ile yapılan değerlendirmeler sonucunda artmış serum CRP düzeyi ile iskemik inme/TİA gelişimi arasında doğrudan bağlantı olduğu görülmüştür. 119 iskemik inme ve TİA hastası ile yapılan bir başka çalışmada ilk 24 saat, 2-5 gün ve 3-6 ayda serum CRP düzeyleri çalışılmış ve ilk 24 saat ve 2-5 günde bakılan artmış CRP düzeyleri ile inflamasyonun diğer biyolojik belirteçleri olan beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, sedimentasyon, fibrinojen ve nörolojik durumu değerlendirmek amacıyla kullanılan NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) skorları arasında anlamlı ilişki bulunurken, 3-6 ayda bakılan CRP düzeyleri ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (113). 167 TİA hastasının dahil edildiği bir başka çalışmada ise hastalar 3 ay süreyle takip edilmiş, semptomların başlangıcından itibaren ilk 48 saatte bakılan serum CRP değerleri ile inme gelişimi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ancak anlamlı sonuç saptanmamıştır (106).

Birbirinden farklı sonuçların elde edildiği tüm bu çalışmalara rağmen aterotromboz varlığında serum CRP değerlerinde artış beklenmektedir. Ancak bu artışı açıklayan patofizyoloji halen belirsizdir.

## **Fibrinojen**

Fibrinojen, bir plazma glikoproteini olup karaciğerde sentezlenir. Aynı zamanda bir akut faz reaktanı olan fibrinojen; homeostaz, plazma viskozitesi, platelet agregasyonu ve endotel fonksiyonunu etkileyerek sebep olduğu hiperkoagülasyon ile ateroskleroz ve tromboz gelişiminde önemli rol oynar.

Hiperfibrinojeneminin KVKH ve MI ile ilişkisi 1950'li yıllarda gösterilmişken (114-116), iskemik inme ile ilişkisi ilk kez Elliott ve ark. (117)



tarafından 1961 yılında gösterilmiştir. Takip eden yıllarda yapılan çok sayıda çalışma ile bu görüş desteklenmiştir. KVH için risk faktörü bulunan 3281 hastanın ortalama 10,4 yıl takip edildiği bir çalışmada 128 hastada iskemik inme gelişimi tespit edilmiş, iskemik inmenin fibrinojen değeri  $\geq 8,79$  micromol/l olanlarda  $< 7,03$  micromol/l olanlardan %72 daha fazla olduğu görülmüştür (118). İskemik inme hastalarının dahil edildiği bir çalışmada ise ilk 3 ve 6 saat ile ilk 5 günde çalışılan fibrinojen değerleri çalışılmış ve 90 gün klinik izlem yapılan hastalarda artmış fibrinojen değerlerinin klinik kötü seyir ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (119). Tanne ve ark.'nın (120) yaptığı çalışmada 2 ve 24. saatte bakılan fibrinojen düzeylerindeki yükseklik ile ilk 3 ay içindeki mortalitede %40'lık artış olduğu görülmüştür. Rothwell ve ark. (121) ise 5113 TİA ve minor iskemik inme hastasını dahil ettikleri çalışmalarında hastaları iskemik inme ve diğer vasküler olayların gelişimi açısından değerlendirmiş ve riskin belirlenmesinde fibrinojen kullanımının uygunluğunu araştırmışlardır. Artmış fibrinojen düzeyleri ile iskemik inme gelişimi arasında ilişki bulunduğunu, ancak bu ilişkinin zayıf olduğunu, KVH gelişimi açısından ise güçlü bir ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir.

Geçici iskemik atak, mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri olan iskemik inme için bir risk faktörü olup inmeden korunma fırsatı sağlaması nedeniyle önemlidir. TİA sonrası inme gelişen hastaların önceden belirlenmesi amacıyla çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiş ve çeşitli belirteçlerin kullanımı denenmiştir. Çalışmamızda bu hastaların önceden belirlenmesi için CRP ve fibrinojenin kullanımı amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Temmuz 2009 ile Temmuz 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Nöroloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirilen, şikayetlerinin ilk 24 saatinde olup TİA tanısı alan 63 hastadan dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan ve 1 yıllık takibini tamamlayan 51 hasta alınmıştır. Dahil edilme kriterleri; 18 yaşından büyük olmak ve TİA kliniğinin ilk 24 saatinde olmak olarak belirlenirken, dışlama kriterleri; akut inme geçiriyor olmak ve CRP ile fibrinojen düzeylerinde yükselmeye sebep olacak başka bir patolojiye sahip olmak olarak belirlenmiştir. Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23 Haziran 2009 tarih ve 2009-12/93 numaralı karar ile onaylanmıştır.

Prospektif olarak yapılan bu çalışmada TİA tanısı koyulurken 2009 yılında AHA/ASA tarafından belirlenen kriterler dikkate alınmıştır (5). İlk başvuru sırasında (akut dönem); yaş ve cinsiyeti içeren demografik veriler, mevcut hastalıklar, alışkanlıklar ile önceye ait TİA veya iskemik inme öyküsü, ailede iskemik inme öyküsü, başvuru sırasında ve öncesinde antiagregan yada antikoagülan kullanımı olup olmadığı sorgulanmıştır. Semptomların niteliği ve süresi belirlenmiştir. Nörolojik muayene ile elde edilen objektif bulgular ile arteryel tansiyon (TA) değerleri kaydedilmiştir. TİA hastalarında iskemik inme gelişimini öngörmek amacıyla geliştirilen ABCD ve ABCD<sub>2</sub> skorları hesaplanmıştır (Tablo-4) (101,102). Çalışılan rutin kan ve idrar tetkikleri ile TİA dışı yada TİA'ya eşlik eden ve CRP ile fibrinojen düzeylerinde yükselmeye sebep olabilecek diğer patolojiler ekarte edilmiştir. Çalışmada akut, subakut, kronik dönemlerde olmak üzere 3 farklı zamanda bakılan CRP ve fibrinojen düzeylerinin ilki, ilk başvuru sırasında alınan kan örneği ile çalışılmıştır.

**Tablo-4:** ABCD ve ABCD<sub>2</sub> skorlarını değerlendirme

<b>Yaş</b>	60 ≤	1
	60 >	0
<b>Kan basıncı</b>	SKB > 140 mmHg yada DKB > 90 mmHg	1
	SKB ≤ 140 mmHg ve DKB ≤ 90 mmHg	0
<b>Semptomlar</b>	Tek taraflı güçsüzlük	2
	Güçsüzlük olmaksızın konuşma bozukluğu	1
	Diğer semptomlar	0
<b>Semptom süresi</b>	≥ 60 dakika	2
	10-59 dakika	1
	< 10 dakika	0
<b>Diabetes mellitus</b> (ABCD <sub>2</sub> skoru için)	Var	1
	Yok	0

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı

Semptomların başlangıcından bir hafta sonra subakut döneme giren hastalar kontrolde değerlendirilmiş, nörolojik muayeneleri tekrar edilmiş, yeni yakınma bulunup bulunmadığı sorgulanmıştır. Etiyolojiyi belirlemeye yönelik rutinde yapılan tetkikler planlanmış ve idame tedavileri belirlenmiştir. Subakut dönemde çalışılması planlanan CRP ve fibrinojen düzeyleri için kan örneği alınmıştır.

Semptomların başlangıcından 3 ay sonra kronik döneme giren hastalar bu dönemde son nörolojik muayeneleri ile yeniden değerlendirilmiş ve yeni yakınma bulunup bulunmadığı sorgulanmıştır. Etiyolojiye yönelik tetkik sonuçları görülmüş, gerek duyulan hastaların idame tedavilerinde değişiklik yapılmıştır. Kronik dönemde çalışılması planlanan CRP ve fibrinojen düzeyleri için kan örneği alınmıştır.

İskemik inme gelişimi açısından 1 yıl süreyle izlenen hastalar aynı zamanda tekrarlayan TIA'lar, yeni tanı aldıkları hastalıklar açısından da takip

edilmiştir. İskemik inme gelişen hastalarda TIA tanısı ile iskemik inme gelişimi arasındaki süre kaydedilmiştir.

Antekubital venden CRP çalışılmak üzere jelli tüpe, fibrinojen çalışılmak üzere EDTA'lı tüpe toplam 10 ml venöz kan alınmıştır. CRP için referans aralığı 0-0,5 mg/dl olarak belirlenirken fibrinojen için 1,8-3,5 gr/l olarak belirlenmiştir.

### **İstatistiksel değerlendirme**

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL.) istatistiksel analiz programında yapılmıştır. Sürekli değişkenler medyan, minimum ve maksimum değerleri ile kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli ve skor değerleri alan değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek için korelasyon analizi yapılmış olup Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Çalışmada  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya Temmuz 2009 ile Temmuz 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Nöroloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirilen ve şikayetlerinin ilk 24 saatinde olan 51 TİA hastası dahil edildi. Yaşları 22 ile 85 arasında değişen, 24 (%47,1) kadın ve 27 (%52,9) erkek hasta için medyan yaş 56 (22-85) yıl olarak belirlendi.

1 yıllık takip süresinde iskemik inme gelişen 7 (%13,7) hasta ile iskemik inme gelişimi olmayan 44 (%86,3) hastanın verileri karşılaştırmalı olarak incelendi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı ( $p=0,218$ ,  $p=1,0$ ) (Tablo-5).

**Tablo-5:** Olguların gruplara göre demografik özelliklerinin dağılımı

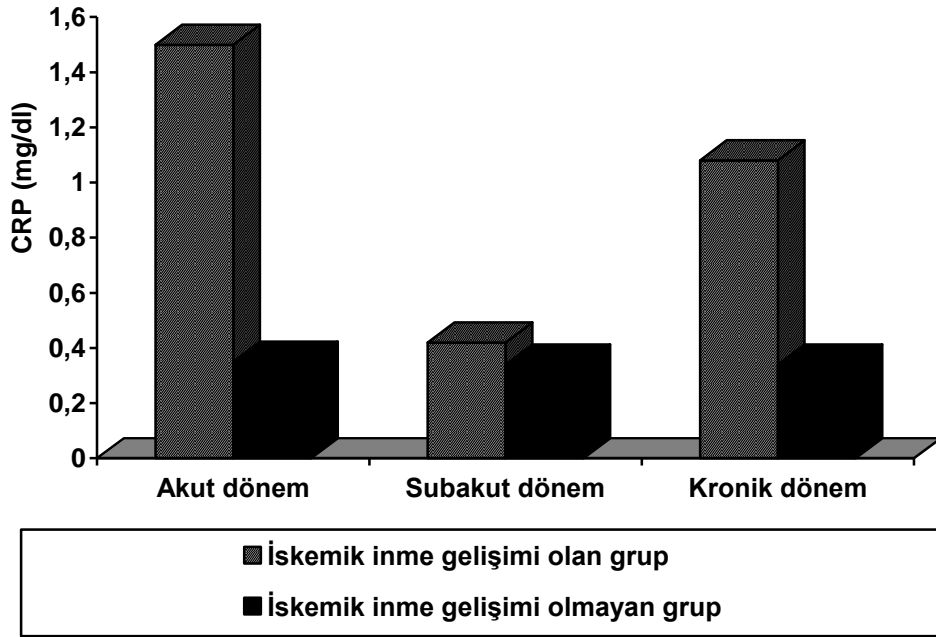
		İskemik inme gelişenler (n=7)	İskemik inme gelişmeyenler (n=44)	Tüm hastalar (n=51)	P
Yaş (medyan)		69 (41-70)	55 (22-85)	56 (22-85)	0,218
Cinsiyet	Kadın (n(%))	3(42,9)	21(47,7)	24(47,1)	1,0
	Erkek (n(%))	4(57,1)	23(57,1)	27(52,9)	

İki grup arasında akut, subakut ve kronik dönemlerde bakılan CRP ve fibrinojen değerleri karşılaştırıldığında, akut dönemde bakılan CRP ve fibrinojen değerlerine göre anlamlı farklılık bulundu ( $p=0,034$ ,  $p=0,032$ ). Subakut ve kronik dönemde bakılan CRP ve fibrinojen değerlerine göre ise anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-6, şekil 7 ve 8). Bununla birlikte subakut dönemdeki CRP değerinin akut dönemdekine göre yüzde değişiminde anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $p=0,037$ ).

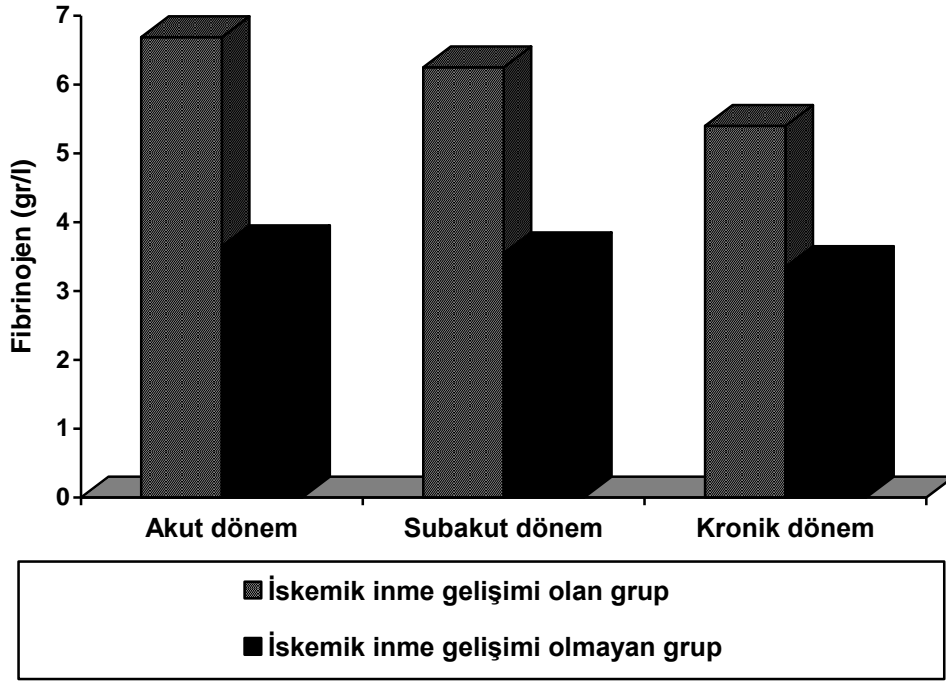
**Tablo-6:** Akut dönemde gruplara göre CRP ve fibrinojen değerlerinin dağılımı

		İskemik inme gelişenler (n=7)	İskemik inme gelişmeyenler (n=44)	P
CRP(mg/dl)	Medyan	1,5	0,35	0,034*
	(min-max)	(0-7,67)	(0-10,5)	
Fibrinojen (gr/l)	Medyan	6,69	3,65	0,032*
	(min-max)	(3,54-8,00)	(1,70-8,09)	

\* : İstatistiksel açıdan anlamlı



**Şekil-7:** İskemik inme gelişen ve gelişmeyen grupta hastalık dönemine göre C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin dağılımı



**Şekil-8:** İskemik inme gelişen ve gelişmeyen grupta hastalık dönemine göre fibrinojen düzeylerinin dağılımı

Tüm hastaların akut dönemdeki ABCD ve ABCD<sub>2</sub> skorları belirlendi. Bu skorlara göre iskemik inme gelişimi olan ve olmayan iki grup karşılaştırıldığında, her iki skora göre de iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p=0,009$ ,  $p=0,018$ ) (Tablo-7).

**Tablo-7:** Olguların gruplara göre ABCD ve ABCD<sub>2</sub> skorlarının dağılımı

	İskemik inme gelişenler (n=7)	İskemik inme gelişmeyenler (n=44)	Tüm hastalar (n=51)	P
ABCD skoru (medyan)	5,00	3,00	3,00	0,009*
ABCD <sub>2</sub> skoru (medyan)	6,00	3,00	3,00	0,018*

\*: İstatistiksel açıdan anlamlı

ABCD ile ABCD<sub>2</sub> skorları ile farklı hastalık dönemlerine ait CRP ve fibrinojen değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05). Ancak ABCD ile ABCD<sub>2</sub> skorları ile subakut dönemdeki CRP değerinin akut dönemdekine göre yüzde değişimi arasında negatif yönde doğrusal bir ilişki bulundu (r= -0,951, p=0,003).

Mevcut hastalıklarına göre değerlendirildiğinde 26 (%51,0) hastada HT, 11 (%21,6) hastada DM, 10 (%19,6) hastada HL, 13 (%25,5) hastada KVH, 4 (%7,8) hastada AF, 1 (%2,0) hastada PAH, 6 (%11,8) hastada obezite saptandı. 12 (%23,5) hastada sigara kullanımı öyküsü mevcuttu. Alkol kullanımı öyküsü olan hasta yoktu. İskemik inme gelişen ve gelişmeyen iki grup iskemik inme gelişimi açısından risk oluşturan hastalık ve alışkanlıklara göre karşılaştırıldığında diğer nedenlere göre anlamlı farklılık bulunmazken KVH'a göre anlamlı farklılık bulundu (p=0.008) (Tablo-8).

**Tablo-8:** Olguların gruplara göre risk faktörlerinin dağılımı

	İskemik inme gelişenler (n=7)	İskemik inme gelişmeyenler (n=44)	Tüm hastalar (n=51)	p
HT (n(%))	5(71,4)	21(47,7)	26(51,0)	0,419
DM (n(%))	1(14,3)	10(22,7)	11(21,6)	1,000
HL (n(%))	1(14,3)	9(20,5)	10(19,6)	1,000
KVH (n(%))	5(71,4)	8(18,2)	13(25,5)	0,008*
AF (n(%))	2(28,6)	2(4,5)	4(7,8)	0,086
PAH (n(%))	0(0,0)	1(2,3)	1(2,0)	1,000
Obezite n(%))	2(28,6)	4(9,1)	6(11,7)	0,186
Sigara (n(%))	1(14,3)	11(25,0)	12(23,5)	1,000

HT: hipertansiyon, DM: diabetes mellitus, HL: hiperlipidemi, KVH: kardiyovasküler hastalık, AF: atriyal fibrilasyon, PAH: periferik arter hastalığı  
\*: İstatistiksel açıdan anlamlı



İskemik inme gelişimi açısından risk oluşturan diğer hastalıklar hastaların az bir kısmında bulundu. 1 hastada PFO, 2 hastada fibrinolitik eksikliği, 3 hastada kronik renal yetmezlik (KRY), 1 hastada karotis stenozu, 1 hastada kardiyak yetmezlik ve trombüs, 1 hastada kalp kapak hastalığı ve 1 hastada karsinom öyküsü saptandı. Bu hastalıklara göre iskemik inme gelişimi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). Hastalar TİA öyküsü, iskemik inme öyküsü ve ailede iskemik inme öyküsü açısından değerlendirildi. TİA ve iskemik inme öyküsüne göre iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmazken, ailede iskemik inme öyküsüne göre anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,013$ ) (Tablo-9).

**Tablo-9:** TİA ve iskemik inme öykülerinin gruplara göre dağılımı

	İskemik inme gelişenler (n=7)	İskemik inme gelişmeyenler (n=44)	Tüm hastalar (n=51)	P
TİA öyküsü (n/%)	1/14,3	21/47,7	22/43,1	0,124
İskemik inme öyküsü (n/%)	3/42,9	6/13,6	9/17,6	0,095
Ailede iskemik inme öyküsü (n/%)	4/57,1	5/11,4	9/17,6	0,013*

\*: İstatistiksel açıdan anlamlı

Semptom süresi değerlendirildiğinde medyan değer 60 dakika bulundu, iskemik inme gelişen ve gelişmeyen grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). Semptom niteliğine göre değerlendirildiğinde ise; güçsüzlük şikayeti ile başvurunun iskemik inme gelişen grupta iskemik inme gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak farklı olduğu bulundu ( $p=0,011$ ) (Tablo-10).

**Tablo-10:** Olguların gruplara ve semptom niteliğine göre dağılımları

	İskemik inme gelişenler (n=7)	İskemik inme gelişmeyenler (n=44)	Tüm hastalar (n=51)	P
Güçsüzlük (n(%))	6(85,7)	14(31,8)	20(39,2)	0,011*
Uyuşukluk (n(%))	2(28,6)	19(43,2)	21(41,2)	0,685
Konuşma bozukluğu (n(%))	5(71,4)	16(36,4)	21(41,2)	0,109
Hafıza kaybı (n(%))	0(0,0)	3(6,8)	3(5,9)	1,000
Başdönmesi (n(%))	0(0,0)	8(18,2)	8(15,7)	0,579
Bulantı-kusma (n(%))	0(0,0)	4(9,1)	4(7,8)	1,000
Görme bozukluğu (n(%))	1(14,3)	5(11,4)	6(11,7)	1,000

\*: İstatistiksel açıdan anlamlı

Nörolojik muayene ile objektif bulguların elde edildiği hastalar bulgularına göre değerlendirildiğinde hemiparezi varlığı iskemik inme gelişen grupta iskemik inme gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak farklı bulundu ( $p=0,021$ ) (Tablo-11). 29 (%56,9) hastanın başvurusu sırasında nörolojik muayenesi normal saptandı.

**Tablo-11:** Olguların gruplara ve nörolojik muayene bulgularına göre dağılımları

	İskemik inme gelişenler (n=7)	İskemik inme gelişmeyenler (n=44)	Tüm hastalar (n=51)	p
Hemiparezi (n(%))	4(57,1)	6(13,6)	10(19,6)	0,021*
Hemihipoestezi (n(%))	4(57,1)	9(20,5)	13(25,5)	0,060
Lokal parestezi (n(%))	0(0,0)	2(4,5)	2(3,9)	1,000
Afazi (n(%))	0(0,0)	3(6,8)	3(5,9)	1,000
Dizartri (n(%))	1(14,3)	3(6,8)	4(7,8)	0,457
Serebellar bozukluk (n(%))	0(0,0)	4(9,1)	4(7,8)	1,000

\*: İstatistiksel açıdan anlamlı

TİA tanısı aldıkları sırada 17 (%33,3) hasta antiagregan, 2 (%3,9) hasta antikoagülan, 1 (%2,0) hasta hem antiagregan hem antikoagülan tedavi alıyordu. TİA sırasında antiagregan/antikoagülan tedavi kullanımına göre iskemik inme gelişen ve gelişmeyen grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ancak TİA öncesinde 8 (%15,7) hastanın antiagregan/antikoagülan tedavisinde cerrahiye hazırlık, gastrointestinal (GİS) yan etki, intrakranial kanama, hastanın kendi isteği ve sosyoekonomik nedenler sebebiyle kesilme/değişirme yapıldığı saptandı. Bu hastaların üçünde iskemik inme gelişimi oldu. Ancak istatistiksel olarak değerlendirildiğinde iskemik inme gelişimi olan ve olmayan gruplar arasında farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-12).

**Tablo-12:** TİA öncesinde tedavisinde kesilme/değiştirme yapılan hastaların gruplara göre dağılımı

	İskemik inme gelişenler (n=7)	İskemik inme gelişmeyenler (n=44)	Tüm hastalar (n=51)
Cerrahiye hazırlık (n(%))	1(14,3)	1(2,3)	2(3,9)
GİS yan etki (n(%))	1(14,3)	0(0,0)	1(2,0)
İntrakranial kanama (n(%))	0(0,0)	2(4,5)	2(3,9)
Hastanın isteği (n(%))	0(0,0)	1(4,5)	1(2,0)
Sosyoekonomik nedenler (n(%))	1(14,3)	1(2,3)	2(3,9)
Tedavisi kesilen/değişenlerin toplamı (n(%))	3(42,9)	5(11,4)	8(15,7)

GİS: gastrointestinal sistem

Hastaların akut dönemdeki tedavilerinde; 20 (%39,2) hastada konvansiyonel heparin, 1 (%2,0) hastada düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), 6 (%11,6) hastada aspirin, 1 (%2,0) hastada varfarin ve 21 (%41,2) hastada antiagregan ile antiagregan yada antiagregan ile antikoagulan kombine tedaviler tercih edildi. Hastalar akut dönemdeki tedavi tercihlerine göre değerlendirildiğinde konvansiyonel heparin kullanımı ile iskemik inme gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,011$ ) (Tablo-13).

**Tablo-13:** Olguların gruplara ve akut dönemdeki tedavilerine göre dağılımları

	İskemik inme gelişenler (n=7)	İskemik inme gelişmeyenler (n=44)	Tüm hastalar (n=51)	P
Konvansiyonel heparin (n(%))	6(85,7)	14(31,8)	20(39,2)	0,011*
DMAH (n(%))	0(0,0)	1(2,3)	1(2,0)	1,000
Aspirin (n(%))	0(0,0)	6(13,6)	6(11,7)	0,578
Varfarin (n(%))	0(0,0)	1(2,3)	1(2,0)	1,000
Antiag-antiag (n(%))	1(14,3)	19(43,2)	20(39,2)	0,223
Antiag-antikoag (n(%))	0(0,0)	3(6,8)	3(5,9)	1,000

DMAH: düşük molekül ağırlıklı heparin

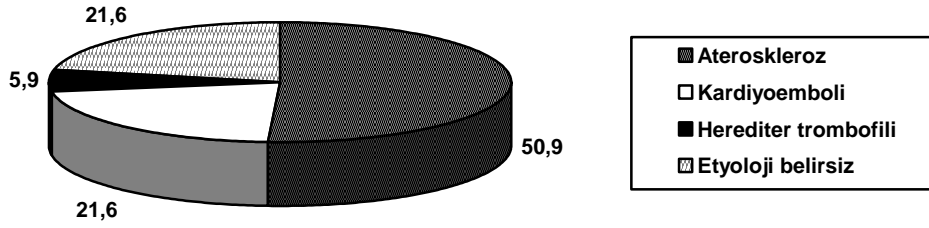
Antiag-antiag: Antiagregan-antiagregan kombine tedavi

Antiag-antikoag: Antiagregan-antikoagülan kombine tedavi

\*: İstatistiksel açıdan anlamlı

İdame tedavi için; 23 (%45,1) hastada antiagregan, 9 (%17,6) hastada antikoagülan, 16 (%31,4) hastada antiagregan-antiagregan ve 2 (%3,9) hastada antiagregan-antikoagülan kombine tedavileri tercih edildi. Hastalar idame tedavilerine göre değerlendirildiğinde, iskemik inme gelişen ve gelişmeyen grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Etyolojiye yönelik değerlendirmeler sonucunda; hastaların %50,9'inde ateroskleroz, %21,6'sında kardiyoemboli, %5,9'unda herediter trombofilinin serebral iskemi nedeni olduğu görüldü. Hastaların %21,6'sında etyolojik neden belirlenemedi (Şekil-9).



**Şekil-9:** Etyolojiye göre hastaların dağılımı

Etyolojide karotis ve vertebral arter stenozun araştırıldığında; toplam 10 hastada karotis stenozu ve 1 hastada vertebral stenoz saptandı. Ancak bunlardan yalnızca karotis stenozu olan 3 hastada anlamlı ölçüde ( $\geq 70$ ) stenoz saptandı ve etyolojide rol oynadığı düşünüldü. Karotis ve vertebral arter stenozu olan diğer hastalarda ise mevcut stenozun anlamlı ölçüde olmadığı ( $< 70$ ) ve etyolojide primer rol oynamadığı, ateroskleroz varlığını gösterdiği düşünüldü. Hastalar karotis ve vertebral arter stenozuna göre değerlendirildiğinde; iskemik inme gelişen ve gelişmeyen grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Etyolojik nedenlerin araştırıldığı 51 hastanın 11'inde (%21,6) nedenin kardiyak olduğu görüldü. Kardiyak nedenlerin; 1 (%2,0) hastada PFO, 7 (%13,7) hastada AF, 2 (%3,9) hastada kapak hastalığı ve 1 (%2,0) hastada kardiyak yetmezlik ve trombüs olduğu belirlendi. Bu hastalardan AF bulunan 1 hastada ve kardiyak yetmezlik ve trombüs olan diğer bir hastada iskemik inme gelişimi oldu. Ancak iskemik inme gelişen ve gelişmeyen gruplar kardiyak etyolojiye göre değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo-14).

**Tablo-14:** Kardiyak etyoloji saptanan hastaların gruplara göre dağılımı

	İskemik inme gelişenler (n=7)	İskemik inme gelişmeyenler (n=44)	Tüm hastalar (n=51)
PFO (n/%)	0/0,0	1/2,3	1/2,0
AF (n/%)	1/14,3	6/13,6	7/13,7
Kapak hastalığı (n/%)	0/0,0	2/4,5	2/3,9
Yetmezlik ve trombüs (n/%)	1/14,3	0/0,0	1/2,0
Toplam	2/28,6	9/20,5	11/21,6

Genç yaş serebral iskemisi olarak değerlendirilen 50 yaşın altında 16 hasta mevcuttu. Vasküler risk faktörleri bulunan ve etyolojide aterosklerozun rol oynadığı düşünülen 4 hastada genç yaş serebral iskemisi etyolojisinde yer alan, vasküler olmayan risk faktörlerini araştırmaya yönelik ek tetkik yapılmadı. Ancak diğer 12 hasta ve bu 12 hastaya ek olarak yaşları 51 ve 52 olup etyolojinin belirlenemediği 2 hastada vasküler olmayan risk faktörlerini araştırmaya yönelik ek tetkikler yapıldı. Tromboza yatkınlığa sebep olan mutasyonlar (metiltetrahidrofolat (MTHFR), protrombin, faktör V Leiden), fibrinolitik eksikleri (protein C, protein S, AT III) ve vaskülit belirteçleri (antinükleer antikor (ANA), ANA profil, antikardiyolipin antikor, HLA-B5) çalışıldı. 2 hastada tromboza yatkınlığa sebep olan homozigot mutasyon, 1 hastada ise fibrinolitik eksikliği etyolojik neden olarak belirlendi. Vaskülit belirteçlerinden pozitiflik saptanan 4 hastadan biri Behçet Hastalığı öntanısı ile takibe alındı.

1 yıl süreyle takip edilen hastalar takipleri sırasında aldıkları yeni tanılara göre değerlendirildi. 9 hasta PAH, 3 hasta KVH, 3 hasta HT, 1 hasta DM, 1 hasta AF, 1 hasta trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve 1 hasta parkinson tanısı aldı.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

İnme, mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. İskemik inme için bir risk faktörü olan TİA, inmeden korunma fırsatı sağlaması nedeniyle önemlidir. Yapılan çalışmalarda TİA geçiren hastalarda inme gelişimi için farklı oranlar bildirilse de bu oran yaklaşık %9-20 kadardır (13,33,93-97). Son 10 yılda bu hastaların önceden belirlenmesini sağlamaya yönelik çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiş ve çeşitli belirteçlerin kullanımı denenmiştir.

Çalışmamızı planlarken önceki çalışmaların sonuçları ve eksik yönleri dikkate alınmış, kullanım kolaylığı ve maliyet göz önünde bulundurulduğunda CRP ve fibrinojenin inme gelişimini belirlemede faydalı belirteçler olabileceği görüşüne varılmıştır. 51 TİA hastasının dahil edildiği çalışmamızda hastalar tanı sonrası 1 yıl süreyle takip edilmiş, akut, subakut ve kronik dönemde bakılan CRP ve fibrinojen düzeyleri ile iskemik inme gelişimi arasındaki ilişkinin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

Yaşları 22-85 arası değişen hastalar için medyan yaş 56 olarak belirlenmiştir. Bu bulgular literatür ile uyum göstermektedir. Ancak literatürde genç serebral iskemi olarak kabul edilen 50 yaşın altındaki hastaların %10'u oluşturduğundan bahsedilirken (42), çalışmamızda 50 yaşın altındaki 16 hasta tüm hastaların %31,4'ünü oluşturmuştur. Çalışmamızın prospektif ve randomize olması sebebiyle bu durum tesadüf olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda iskemik inme gelişimi olan ve olmayan gruplar arasında yaş ve cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Önceki çalışmalarda inme gelişimi ile ileri yaş arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (97). Bununla birlikte TİA insidansının erkeklerde daha yüksek olduğu bulunmuştur (19). Ancak çalışmamızdan elde edilen bulgular bunlarla uyumlu değildir.

1 yıllık takip sürecinde 51 hastanın 7'sinde (%13,7) iskemik inme gelişimi izlenmiştir. Bu inmelerin %42,8'i ise ilk iki günde gelişmiştir. Bu bulgu Johnston ve ark.'nın (11) yaptığı ve inmelerin yaklaşık yarısının ilk iki günde geliştiğini gösterdikleri çalışma ile uyum göstermiştir. Tüm inmelerin %71,4'ü



ilk hafta içinde gelişirken, %85,7'si ilk 3 ayda gelişmiştir. En geç inme gelişimi 4 ay sonra izlenmiştir. Buna göre çalışmamızda TİA sonrası ilk 3 ayda inme gelişme riski %11,8 olarak belirlenmiştir. Bu oran Coutts ve ark.'nın (14) 2011 yılında yayınladıkları ve 573 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmadaki %4,7'ye kıyasla yüksek, Ois ve ark.'nın (33) 689 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmadaki %16,1'e kıyasla düşük bulunmuştur. Ancak Hill ve ark.'nın (93) 2285 hastayı dahil ettikleri ve TİA sonrası ilk 3 ayda inme gelişme riskini %9,5 olarak belirledikleri çalışmayla ise uyumludur.

Çalışmamızda, TİA tanısının ilk 24 saatte (akut dönem), ilk haftadan sonra (subakut dönem) ve 3. aydan sonra (kronik dönem) bakılan CRP düzeyleri ile iskemik inme gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; ilk 24 saatte bakılan CRP düzeyinin iskemik inme gelişen grupta gelişmeyen gruba oranla anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Ancak subakut ve kronik dönemde bakılan CRP düzeyleri ile inme gelişimi arasında benzer bir ilişki saptanmamıştır. Buna ek olarak, subakut dönemdeki CRP değerinin akut dönemdekine göre yüzde değişiminde anlamlı derecede farklılık olması, akut dönemdeki CRP yüksekliği ile inme gelişimi arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Çalışmamızın bulgularını destekler şekilde, Rost ve ark.'nın (112) iskemik inme yada TİA tanısı bulunmayan 1462 hastayı 12-14 yıl süreyle inme gelişimi açısından izledikleri çalışmada artmış CRP düzeyi ile iskemik inme/TİA gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Ancak bunun tam tersi olarak, Cucchiara ve ark.'nın (106) 167 TİA hastası ile yaptıkları çalışmada hastalar 3 ay süreyle inme gelişimi açısından izlenmiş ve ilk 48 saatte bakılan CRP düzeyi ile inme gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir. İlk 24 saatte bakılan artmış CRP düzeyi ile inme gelişimi arasında anlamlı ilişki saptadığımız ancak subakut ve kronik döneme ait CRP düzeyleri ile benzer ilişki saptayamadığımız çalışmamızda bu bulguların Shenhar-Tsarfaty ve ark.'nın yaptıkları çalışmanın sonuçları ile açıklanabileceği görüşüne varılmıştır. Shenhar-Tsarfaty ve ark. (113) 119 iskemik inme ve TİA hastası ile yaptıkları çalışmalarında ilk 24 saat ve 2-5 günde bakılan artmış CRP düzeyleri ile inflamasyonun diğer belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ancak 3-6 ayda bakılan CRP düzeyi ile

anlamli bir ilişki olmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmanın işığında, çalışmamızda elde edilen akut dönemdeki artmış CRP düzeyinin artmış inflamasyonun göstergesi olup inme gelişimi açısından önem taşıdığı ancak subakut ve kronik dönemde inflamasyonun azaldığı, bu sebeple bu dönemlerde çalışılan CRP düzeyleri ile inme gelişimi arasında ilişki kurulamadığı görüşüne varılmıştır.

TİA tanısının ilk 24 saatte (akut dönem), ilk haftadan sonra (subakut dönem) ve 3. aydan sonra (kronik dönem) bakılan fibrinojen düzeyleri ile iskemik inme gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; ilk 24 saatte bakılan fibrinojen düzeyinin iskemik inme gelişen grupta gelişmeyen gruba oranla anlamli olarak yüksek olduğu görülmüştür. Chuang ve ark. (118) KVH risk faktörü bulunan 3281 hasta ile yaptıkları çalışmada artmış fibrinojen düzeyleri ile iskemik inme gelişimi arasında doğrudan ilişki olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde Rothwell ve ark. (121) 5113 TİA ve minor iskemik inme hastası ile yaptıkları çalışmalarında artmış fibrinojen düzeylerinin iskemik inme gelişimiyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular bu iki çalışmayla uyum göstermektedir. Ancak alışmamızda ilk 24 saatte bakılan artmış fibrinojen düzeyi ile inme gelişimi arasında anlamli ilişki saptanırken subakut ve kronik döneme ait fibrinojen düzeyleri ile benzer ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular CRP düzeyleri ile yapılan değerlendirmede olduğu gibi, akut dönemdeki artmış fibrinojen düzeyinin artmış inflamasyonun göstergesi olduğunu, inme gelişimi açısından önem taşıdığını, ancak subakut ve kronik dönemde inflamasyonun azalması sebebiyle bu dönemlerde çalışılan fibrinojen düzeyleri ile inme gelişimi arasında ilişki kurulamadığını düşündürmüştür.

Rothwell ve ark.'nın (101) 2005 yılında geliştirdiği ABCD skoru ile Jonston ve ark.'nın (102) 2007 yılında bu skor sistemini geliştirmesi sonucu elde edilen ABCD<sub>2</sub> skoru değerlendirildiğinde iskemik inme gelişen grupta skorların anlamli derecede yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda akut dönemde bakılan artmış CRP ve fibrinojen düzeyleri ile iskemik inme gelişimi arasında anlamli ilişki olmasına rağmen ABCD ve ABCD<sub>2</sub> skorları ile doğrudan ilişki gösterilememiştir. Prognozu belirlemeye yönelik yapılan bu

değerlendirmelerin ayrı ayrı anlamlı sonuçlar vermesi ancak birbirleriyle ilişkisinin gösterilememesi çalışmaya dahil edilen hasta sayısının bu ilişkiyi istatistiki açıdan göstermede yetersiz kaldığını düşündürmüştür.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık görülen risk faktörü HT olarak belirlenmiştir (%51). TİA insidansında artışa sebep olan HT'nin TİA sonrası inme gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (26). Ancak çalışmamızda HT ile iskemik inme gelişimi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bunun yanında çalışmamızda KVH ile iskemik inme gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. KVH'nin ciddi vasküler patolojinin varlığını gösterdiği, benzer patofizyoloji sebebiyle inme gelişimine işaret edebileceği düşünülmüştür. Bunu destekler şekilde KVH için risk faktörü bulunan 3281 hastanın yaklaşık 10 yıllık takibi sırasında 128 hastada iskemik inme gelişimi gözlemlenmiştir (118). Çalışmamızda hastalar geçirilmiş TİA ve iskemik inme açısından değerlendirildiğinde iskemik inme gelişen ve gelişmeyen grup arasında farklılık gözlemlenmiştir. Ancak ailede iskemik inme öyküsü bulunanlarda iskemik inme gelişimi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aile öyküsü inme gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir ancak çalışmamızdan elde ettiğimiz bulguya ters olarak Flossmann ve ark. (23) TİA sonrası iskemik inme gelişimi ile aile hikayesi arasında ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir.

Hastalar başvuruları sırasındaki yakınmalarına göre değerlendirildiğinde güçsüzlük yakınması ile başvuranlarda iskemik inme gelişiminin anlamlı olarak fazla olduğu görülmüştür. Bunu destekler şekilde hastaların objektif olarak değerlendirildikleri nörolojik muayenelerinde hemiparezi saptanan hastalarda iskemik inme gelişiminin daha fazla olduğu bulunmuştur. Literatürde yer alan çalışmalar bu bulguları destekler niteliktedir (33,97). ABCD ve ABCD<sub>2</sub> skorlarına göre ise güçsüzlük bulunması kötü prognoz göstergesidir. Semptom süresine bakıldığında ise; hastaların 25'inde (%49) semptomların 60 dakikadan kısa, 10'unda (%19,6) 1-2 saat ve 8'inde (%15,7) 6 saatten uzun sürdüğü ve bu bulguların literatürle uyumlu olduğu görülmüştür (4). Ancak literatürde belirtildiği gibi 60 dakikadan uzun süren semptomlar ile inme gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Tarafımızca akut

dönemde değerlendirilip TIA tanısı aldıktan sonra 51 hastanın 6'sında (%11,7) TIA'nın tekrar ettiği ancak bu hastaların hiçbirinde inme gelişimi olmadığı gözlenmiştir. İnme gelişen hastalardan farklı olarak bu hastalarda başvuru sırasında uyuşukluk yakınmasının ve nörolojik muayenede lokal parestezinin ön planda olduğu görülmüştür.

TIA sırasında 20 hastada antiagregan ve/veya antikoagülan kullanımı olduğu saptanmıştır. TIA öncesinde ise 8 hastanın tedavisinde kesilme/değiştirme yapıldığı tespit edilmiştir. Takiplerde bu 8 hastanın 3'ünde iskemik inme gelişmesi anlamlı bir ilişki bulunduğunu düşündürse de, istatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edilememiş, literatürde bu görüşü destekleyen veriye rastlanılmamıştır.

Hastalar tercih edilen tedavilere göre değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavilerinde en sık konvansiyonel heparinin tercih edildiği görülmüştür. Tedavilerinde konvansiyonel heparin tercih edilen 20 hastanın 6'sında iskemik inme gelişimi izlenmiştir. İstatistiksel açıdan değerlendirildiğinde bu oran anlamlı bulunmuştur. Konvansiyonel heparin kullanımının iskemik inme ve TIA tedavisinde yararlı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (92). Ancak günümüzde kardiyembolik olmayan iskemik inme ve TIA tedavisinde aspirin monoterapisi, klopidogrel monoterapisi ve aspirin ile uzun salınlı dipiridamolün birlikte kullanımı tercih edilmektedir (86,87). Özellikle ESPRIT çalışması ile aspirin ve dipiridamolün birlikte kullanımının aspirin monoterapisine üstün olduğu ve yıllık inme gelişim riskini %1 azalttığı gösterilmiştir (87). Kardiyemboli nedeni iskemik inme ve TIA tedavisinde ise antikoagülan tedavi önceliklidir (91). Çalışmada iskemik inme gelişen 7 hastanın 6'sının akut dönem tedavisinde konvansiyonel heparin kullanılması ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı bulunması, konvansiyonel heparinin iyi bir tedavi seçeneği olmadığını düşündürmüştür. Bunun yanında kardiyemboli nedeniyle antikoagülan tedavi verilen hiçbir hastada iskemik inme gelişimi gözlenmemiştir. Hastalar tercih edilen idame tedavilere göre değerlendirildiğinde; antiagregan monoterapisi, antikoagülan monoterapisi, antiagregan ve antikoagülan

kombine kullanımı ile ikili antiagregan kullanımı arasında farklılık bulunmamıştır.

Etyolojiye yönelik değerlendirmede aterosklerozun ön planda olduğu görülmüştür. Ateroskleroz, 3 hastada büyük damar hastalığına sebep olurken diğer hastalarda küçük damar hastalığı söz konusu olmuştur. Hastalarımızda küçük damar hastalığının daha sık olması Sempere ve ark.'nın (53) öne sürdüğü TIA etyolojisinde küçük damar hastalığı ve kardiyembolinin ön planda olduğu görüşünü destekler niteliktedir. Hastalarımızın %21,6'sında etyolojik nedenin kardiyemboli olduğu belirlenmiştir. Bu oran literatürde bildirilen %25 ile uyumlu bulunmuştur (52,67,68). Yine literatür ile uyumlu şekilde kardiyemboli nedenlerinin üçte ikisini AF oluşturmuştur. AF dışındaki kardiyemboli nedenlerini ileri yaştaki bir hastada kardiyak yetmezlik ve trombüs oluştururken, PFO ve kalp kapak hastalığı bulunan 3 hastanın 50 yaşın altında olduğu görülmüştür. Çalışmamızda 50 yaşın altındaki 16 hastanın 4'ünde vasküler risk faktörlerinin bulunması etyolojide aterosklerozun rol oynadığını düşündürmüştür. Ancak diğer 12 hasta ve bunlara ek olarak etyolojinin belirlenemediği 51 ve 52 yaşındaki 2 hasta herediter trombofili ve vaskülit varlığına yönelik tektik edilmiştir. Bu hastaların 3'ünde herediter trombofili sebepleri saptanmış, 1 hasta ise Behçet hastalığı ön tanısıyla takibe alınmıştır. Hastaların biri takipte TTP tanısı almıştır. Hastaların %21,6'sında ise herhangi bir etyolojik neden belirlenememiştir. Literatürde etyolojinin belirlenemediği hastaların tüm hastaların 1/3'ünü oluşturduğu belirtilmektedir (53,69). Çalışmamızda ise bundan daha düşük bir oran elde edilmiştir.

Bir yıllık takip sırasında hastaların aldıkları yeni tanılar incelendiğinde bu tanıların büyük kısmının vasküler risk faktörleri arasında yer aldığı görülmüştür. Hastalar en sık PAH tanısı almışlardır. TIA ve iskemik inme hastalarında subklinik PAH sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir (122). Bununla birlikte PAH varlığında TIA ve iskemik inmede 2-3 kat artış olduğu bildirilmiştir (123,124). TIA ve iskemik inme hastalarında asemptomatik PAH ile tekrarlayan vasküler olaylar arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir (124). Çalışmamızdan elde edilen bulgular inme gelişimi ile PAH tanısı arasında

ilişki bulunduğu gösterir nitelikte değildir. Ancak hastaların takipte en sık PAH tanısı alması literatürde yer alan bilgilerle uyum göstermekte ve vasküler patolojinin varlığını doğrulamaktadır.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre;

- TİA hastalarında ilk 24 saatte çalışılan CRP ve fibrinojen düzeylerindeki artış iskemik inme gelişimini belirlemede birer belirteç olarak kullanılabilir,
- Güçsüzlük şikayeti ile başvuran hastalarda TİA sonrası iskemik inme gelişimi anlamlı olarak yüksektir,
- Muayenede hemiparezi saptanan hastalarda TİA sonrası iskemik inme gelişimi anlamlı olarak yüksektir,
- Uyuşukluk şikayeti ile başvuran hastalarda TİA'nın tekrarlama oranı anlamlı olarak yüksektir,
- Muayenede lokal parestezi saptanan hastalarda TİA'nın tekrarlama oranı anlamlı olarak yüksektir,
- Özgeçmişinde KVH öyküsü bulunanlarda TİA sonrası iskemik inme gelişimi anlamlı olarak yüksektir,
- Ailede iskemik inme öyküsü bulunanlarda TİA sonrası iskemik inme gelişimi anlamlı olarak yüksektir,
- Akut dönem tedavide konvansiyonel heparin kullanılan hastalarda TİA sonrası iskemik inme gelişimi anlamlı olarak yüksektir.

## KAYNAKLAR

1. Saver JL. Proposal for a universal definition of cerebral infarction. *Stroke* 2008;39:3110-5.
2. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, et al. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002;347:1713-6.
3. National Institutes of Health. A classification and outline of cerebrovascular diseases II. *Stroke* 1975;6:564-616.
4. Shah S, Saver J, Kidwell C, et al. A multicenter pooled, patient-level data analysis of diffusion-weighted MRI in TIA patients. *Stroke* 2007;38:463.
5. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals. *Stroke* 2009;40:2276-93.
6. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009;8:355-69.
7. Towfighi A, Ovbiagele B, Saver JL. Therapeutic milestone: stroke declines from the second to the third leading organ and disease-specific cause of death in the United States. *Stroke* 2010;41:499-503.
8. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-57.
9. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke* 2005;36:720-3.
10. Brainin M, McShane LM, Steiner M, Dachenhausen A, Seiser A. Silent brain infarcts and transient ischemic attacks. A three-year study of first-ever ischemic stroke patients: the Klosterneuburg Stroke Data Bank. *Stroke* 1995;26:1348-52.
11. Thacker EL, Wiggins KL, Rice KM, et al. Short-term and long-term risk of incident ischemic stroke after transient ischemic attack. *Stroke* 2010;41:239-43.
12. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284:2901-6.
13. Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA. Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:2417-22.
14. Coutts SB, Sylaja PN, Choi YB, et al. The ASPIRE approach for TIA risk stratification. *Can J Neurol Sci* 2011;38:78-81.
15. Howard G, Evans GW, Crouse JR 3rd, et al. A prospective reevaluation of transient ischemic attacks as a risk factor for death and fatal or nonfatal cardiovascular events. *Stroke* 1994;25:342-5.

16. Gorelick PB. The burden and management of TIA and stroke in government-funded healthcare programs. *Am J Manag Care* 2009;15:177-84.
17. Johnston SC, Fayad PB, Gorelick PB, et al. Prevalence and knowledge of transient ischemic attack among US adults. *Neurology* 2003;60:1429-34.
18. Johnson SE, Skre H. Transient cerebral ischemic attacks in the young and middle aged. A population study. *Stroke* 1986;17:662-6.
19. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke* 2005;36:720-3.
20. Lichtman JH, Jones SB, Watanabe E, et al. Elderly women have lower rates of stroke, cardiovascular events, and mortality after hospitalization for transient ischemic attack. *Stroke* 2009;40:2116-22.
21. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003;2:43-53.
22. Flossmann E, Rothwell PM. Family history of stroke in patients with transient ischemic attack in relation to hypertension and other intermediate phenotypes. *Stroke* 2005;36:830-5.
23. Flossmann E, Rothwell PM. Family history of stroke does not predict risk of stroke after transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:544-6.
24. Zhang WW, Cadilhac DA, Donnan GA, O'Callaghan C, Dewey HM. Hypertension and TIA. *Int J Stroke* 2009;4:206-14.
25. Davis BR, Vogt T, Frost PH, et al. Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. *Stroke* 1998;29:1333-40.
26. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005;366:29-36.
27. Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke. *Arch Intern Med* 2005;165:227-33.
28. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
29. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke* 2002;33:862-75.
30. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
31. Winter Y, Rohrmann S, Linseisen J, et al. Contribution of obesity and abdominal fat mass to risk of stroke and transient ischemic attacks. *Stroke* 2008;39:3145-51.



32. Grau AJ, Barth C, Geletneky B, et al. Association between recent sports activity, sports activity in young adulthood, and stroke. *Stroke* 2009;40:426-31.
33. Ois A, Gomis M, Rodríguez-Campello A, et al. Factors associated with a high risk of recurrence in patients with transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke* 2008;39:1717-21.
34. Gil-Núñez A, Alvarez-Sabín J, Quintana M, Barbera G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with transient ischemic attack or non-cardioembolic stroke. *Neurologia* 2009;24:446-53.
35. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2010;6:131-7.
36. McArdle N, Riha RL, Vennelle M, et al. Sleep-disordered breathing as a risk factor for cerebrovascular disease: a case-control study in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 2003;34:2916-21.
37. Sposato LA, Klein FR, Jáuregui A, et al. Newly diagnosed atrial fibrillation after acute ischemic stroke and transient ischemic attack: importance of immediate and prolonged continuous cardiac monitoring. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. In press 2010.
38. Beinart R, Heist EK, Newell JB, Holmvang G, Ruskin JN, Mansour M. Left atrial appendage dimensions predict the risk of stroke/TIA in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:10-5.
39. Lazzaro MA, Krishnan K, Prabhakaran S. Detection of atrial fibrillation with concurrent holter monitoring and continuous cardiac telemetry following ischemic stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. In press 2010.
40. Alhadramy O, Jeerakathil TJ, Majumdar SR, Najjar E, Choy J, Saqqur M. Prevalence and predictors of paroxysmal atrial fibrillation on Holter monitor in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2010;41:2596-600.
41. Rizos T, Rasch C, Jenetzky E, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:410-7.
42. Janssen AW, de Leeuw FE, Janssen MC. Risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in patients under age 50. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:85-91.
43. Marini C, Totaro R, Carolei A. Long-term prognosis of cerebral ischemia in young adults. *Stroke* 1999;30:2320-25.
44. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. *Lancet* 1996;347:1503-6.
45. Larrue V, Berhoune N, Massabuau P, et al. Etiologic investigation of ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2011;76:1983-8.
46. Rodés-Cabau J, Noël M, Marrero A, et al. Atherosclerotic burden findings in young cryptogenic stroke patients with and without a patent foramen ovale. *Stroke* 2009;40:419-25.
47. Kerr GD, Higgins P, Walters M, et al. Socioeconomic status and transient ischaemic attack/stroke: a prospective observational study. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:130-7.

48. Biller J, Love B. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (eds). *Neurology in clinical practice*. 4th edition. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2004. 1197-1243.
49. Conforti P, Tomasello F, Albanese V. The pathophysiological bases of cerebral ischemia. In: Conforti P, Tomasello F, Albanese V (eds). *Cerebral revascularization by microneurosurgical bypass*. 1st edition. Padova: Piccin Nuova Libreria; 1984. 73-90.
50. Porth C. Essentials of pathophysiology: concepts of altered health states. In: Porth C (eds). *Disorders of brain function*. 3rd edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 927-66.
51. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;24:35-41.
52. Flemming KD, Brown RD Jr, Petty GW, Huston J 3rd, Kallmes DF, Piepgras DG. Evaluation and management of transient ischemic attack and minor cerebral infarction. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1071-86.
53. Sempere AP, Duarte J, Cabezas C, Clavería LE. Etiopathogenesis of transient ischemic attacks and minor ischemic strokes: a community-based study in Segovia, Spain. *Stroke* 1998;29:40-5.
54. de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. *Stroke* 2009;40:1105-13.
55. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 2010;41:11-7.
56. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Eng J Med* 1994;331:1474-9.
57. Bogousslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age: cause and prognosis. *Arch Neurol* 1987;44:479-82.
58. Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology* 1988;38:352-9.
59. Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1995;26:14-20.
60. Aicardi J. Cerebrovascular disorders. In: Aicardi J (eds). *Diseases of the nervous system in childhood*. 3rd edition. London: Mac Keith Press; 2009. 547-81.
61. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* 1969;20(3):288-99.
62. Takahashi JC, Miyamoto S. Moyamoya disease: recent progress and outlook. *Neurol Med Chir* 2010;50:824-32.
63. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral

- vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007;130:3091-101.
64. Mäntylä R, Aronen HJ, Salonen O, et al. Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and mechanism of ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:2053-8.
  65. Caminero AB, Sánchez Del Río González M. Migraine as a cerebrovascular risk factor. *Neurologia*. In press 2011.
  66. Adib-Samii P, Brice G, Martin RJ, Markus HS. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke* 2010;41:630-4.
  67. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:257-354.
  68. Purroy F, Montaner J, Molina CA, Delgado P, Ribo M, Alvarez-Sabín J. Patterns and predictors of early risk of recurrence after transient ischemic attack with respect to etiologic subtypes. *Stroke* 2007;38:3225-9.
  69. Inoue T, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Clinical features of transient ischemic attack associated with atrial fibrillation: analysis of 1084 TIA patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:155-9.
  70. Brown RD Jr, Petty GW, O'Fallon WM, Wiebers DO, Whisnant JP. Incidence of transient ischemic attack in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *Stroke* 1998;29:2109-13.
  71. Tentschert S, Wimmer R, Greisenegger S, Lang W, Lalouschek W. Headache at stroke onset in 2196 patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2005;36:1-3.
  72. Ferro JM, Costa I, Melo TP, et al. Headache associated with transient ischemic attacks. *Headache* 1995;35:544-8.
  73. Baquis GD, Pessin MS, Scott RM. Limb shaking-a carotid TIA. *Stroke* 1985;16:444-8.
  74. Persoon S, Kappelle LJ, Klijn CJ. Limb-shaking transient ischaemic attacks in patients with internal carotid artery occlusion: a case-control study. *Brain* 2010;133:915-22.
  75. Zorzon M, Antonutti L, Masè G, Biasutti E, Vitrani B, Cazzato G. Transient global amnesia and transient ischemic attack. Natural history, vascular risk factors, and associated conditions. *Stroke* 1995;26:1536-42.
  76. Lauria G, Gentile M, Fassetta G, Casetta I, Caneve G. Transient global amnesia and transient ischemic attack: a community-based case-control study. *Acta Neurol Scand* 1998;97:381-5.
  77. Piñol-Ripoll G, de la Puerta González-Miró I, Martínez L, et al. A study of the risk factors in transient global amnesia and its differentiation from a transient ischemic attack. *Rev Neurol* 2005;41:513-6.
  78. Weisberg LA. Computerized tomographic abnormalities in patients with hemispheric transient ischemic attacks. *South Med J* 1986;79:804-7.

79. Turnbull IW, Bannister CM. CT observations on the natural history of asymptomatic cerebral infarction following transient ischaemic attacks. *Neurol Res* 1985;7:190-3.
80. Fazekas F, Fazekas G, Schmidt R, Kapeller P, Offenbacher H. Magnetic resonance imaging correlates of transient cerebral ischemic attacks. *Stroke* 1996;27:607-11.
81. Bhadelia RA, Anderson M, Polak JF, et al. Prevalence and associations of MRI-demonstrated brain infarcts in elderly subjects with a history of transient ischemic attack. *Stroke* 1999;30:383-8.
82. Redgrave JN, Schulz UG, Briley D. Presence of acute ischaemic lesions on diffusion-weighted imaging is associated with clinical predictors of early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:86-90.
83. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, et al. Transient ischemic attack with infarction: a unique syndrome? *Ann Neurol* 2005;57:679-86.
84. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Stroke: national clinical guideline for diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack. London: Royal College of Physicians; 2008.
85. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008;39:1647-52.
86. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
87. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73.
88. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2008;133:630-69.
89. Audebert HJ, Schenk B, Tietz V, Schenkel J, Heuschmann PU. Initiation of oral anticoagulation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack: timing and complications of overlapping heparin or conventional treatment. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:171-7.
90. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-51.
91. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
92. Kang K, Dong Wook Kim, Park HK, Yoon BW. Optimal dosing of intravenous unfractionated heparin bolus in transient ischemic attack or stroke. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:126-31.

93. Hill MD, Yiannakoulias N, Jeerakathil T, Tu JV, Svenson LW, Schopflocher DP. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study. *Neurology* 2004;62:2015-20.
94. Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD, Buchan AM, Barnett HJ. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ* 2004;170:1105-9.
95. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004;328:326.
96. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke* 2005;36:720-3.
97. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284:2901-6.
98. Calvet D, Touzé E, Oppenheim C, Turc G, Meder JF, Mas JL. DWI lesions and TIA etiology improve the prediction of stroke after TIA. *Stroke* 2009;40:187-92.
99. Purroy F, Montaner J, Molina CA, Delgado P, Ribo M, Alvarez-Sabín J. Patterns and predictors of early risk of recurrence after transient ischemic attack with respect to etiologic subtypes. *Stroke* 2007;38:3225-9.
100. Flossmann E, Rothwell PM. Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003;126:1940-54.
101. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005;366:29-36.
102. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007;369:283-92.
103. Redgrave JN, Schulz UG, Briley D, Meagher T, Rothwell PM. Presence of acute ischaemic lesions on diffusion-weighted imaging is associated with clinical predictors of early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:86-90.
104. Cucchiara BL, Messe SR, Taylor RA, et al. Is the ABCD score useful for risk stratification of patients with acute transient ischemic attack? *Stroke* 2006;37:1710-4.
105. Cucchiara BL, Messe SR, Sansing L, et al. D-dimer, magnetic resonance imaging diffusion-weighted imaging, and ABCD2 score for transient ischemic attack risk stratification. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18:367-73.
106. Cucchiara BL, Messe SR, Sansing L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and C-reactive protein for risk-stratification of patients with TIA. *Stroke* 2009;40:2332-6.

107. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-72.
108. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.
109. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97:425-8.
110. Idicula TT, Brogger J, Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L. Admission C-reactive protein after acute ischemic stroke is associated with stroke severity and mortality: the 'Bergen stroke study'. *BMC Neurol* 2009;9:18.
111. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 2001;32:133-8.
112. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001;32:2575-9.
113. Shenhar-Tsarfaty S, Ben Assayag E, Bova I, et al. Wide-range C-reactive protein efficacy in acute ischemic stroke patients. *Acta Neurol Scand* 2006;114:29-32.
114. Gilchrist E, Tulloch JA. Observations on the plasma fibrinogen content after myocardial infarction. *Edinb Med J* 1952;59:561-7.
115. Losner S, Volk BW, Wilensky ND. Fibrinogen concentration in acute myocardial infarction; comparison of the clot density determination of fibrinogen with the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 1954;93:231-45.
116. Phear D, Stirland R. The value of estimating fibrinogen and C-reactive-protein levels in myocardial ischaemia. *Lancet* 1957;273:270-1.
117. Elliott FA, Buckell M. Fibrinogen changes in relation to cerebrovascular accidents. *Neurology* 1961 Feb;11:120-4.
118. Chuang SY, Bai CH, Chen WH, Lien LM, Pan WH. Fibrinogen independently predicts the development of ischemic stroke in a Taiwanese population: CVDFACTS study. *Stroke* 2009;40:1578-84.
119. del Zoppo GJ, Levy DE, Wasiewski WW, et al. Hyperfibrinogenemia and functional outcome from acute ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:1687-91.
120. Tanne D, Macko RF, Lin Y, Tilley BC, Levine SR. Hemostatic activation and outcome after recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* 2006;37:1798-804.
121. Rothwell PM, Howard SC, Power DA, et al. Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:2300-5.

122. Topakian R, Nanz S, Rohrbacher B, Koppensteiner R. High prevalence of peripheral arterial disease in patients with acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:248-54.
123. Rao R, Jackson S, Howard R. Neuropsychological impairment in stroke, carotid stenosis, and peripheral vascular disease: a comparison with healthy community residents. *Stroke* 1999;30:2167-73.
124. Sen S, Lynch DR Jr, Kaltsas E, et al. Association of asymptomatic peripheral arterial disease with vascular events in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2009;40:3472-77.

## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamdaki katkılarından dolayı başta Prof. Dr. Mustafa Bakar olmak üzere, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesine katkıda bulunan tüm hocalarıma teşekkür ederim. Mesleki açıdan yol gösterdiği kadar manevi desteğini esirgemeyen, yürüdüğüm yolu hevesle tamamlamama yardımcı olan Yard. Doç. Dr. Özlem Taşkapılıoğlu ve Doç. Dr. Sevdâ Erer Özbek'e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Tez çalıőmama destek veren, birlikte çalıőtıđımız sürece her zaman desteğini hissettiğim ve birlikte çalıőmaktan büyük keyif aldığım değerli meslektaőlarım ve sevgili arkadaşlarım Dr. Murat Albas, Dr. Emine Kaygılı ve Dr. Deniz Kamacı'ya teşekkür ederim. Tez çalıőmam ve tüm eğitimim boyunca her zaman yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eőime ve aileme teşekkür ederim.



## ÖZGEÇMİŞ

### **KİŞİSEL BİLGİLER**

Doğum tarihi : 23.02.1982  
Medeni durumu : Evli  
Adres : Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı 16059  
Görükle, Bursa  
Tel : +90 532 5733857  
Fax : +90 224 4429177  
E-mail : draslibahar@hotmail.com

### **EĞİTİM**

#### ***Uzmanlık eğitimi***

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI** **31 Ekim 2006**

#### **TIPTA UZMANLIK SINAVI**

**9 Eylül 2006**

#### ***Tıp eğitimi***

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ** **2000 - 2006**

#### **BURSA ANADOLU LİSESİ**

**1993 - 2000**

### **DİĞER EĞİTİM FAALİYETLERİ**

#### **OSPEDALE MARTINI, Torino, ITALIA**

**Mart- Haziran 2011**

Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile  
Prof. Piernanda Vigliano

#### **MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL, Boston/MA, USA**

**11-25 Ekim 2006**

Department of Neurology  
Prof. Misha Pless

**MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL, Boston/MA, USA**

**19 Eylül-10 Ekim 2006**

Department of Thoracic Surgery

Prof. Douglas Mathisen

**UNIVERSITÀ DI PISA, Pisa, ITALIA**

**Haziran 2005**

Clinica Ginecologica e Ostetrica

Prof. Andrea GENAZZANI

### **ARAŞTIRMALAR**

***BEST-PGX- Baseline data of a pharmacogenomic and pharmacogenetic study to identify predictors of treatment response to interferon-beta-1b***

Prof. Ludwig Kappos, Switzerland

***A patient preference study of Frovatriptan versus Zolmitriptan for the acute treatment of migraine***

Istituto Lusofarmaco d'Italia S.P.A., Italy

***Migren atak tedavisinde Etodolak kullanımının etkinliği***

Prof. Babur Dora, Türkiye

***Migren profilaksisinde Venlafaksin kullanımının etkinliği***

Prof. Vesile Ozturk, Türkiye

### **BİLDİRİLER**

***Posterior reversibl lökoensefalopati gelişen akut lenfoblastik lösemi olgusu***

Turan A B, Duran S, Özyurtlu D, Taşkapılıoğlu Ö, Ali R, Bora İ

46. Ulusal Nöroloji Kongresi, 4-9 Aralık, 2010, Antalya

***Tübeküloza bağlı kauda ekuina sendromu: Bir olgu***

Şener D K, Kaygılı E, Turan A B, Taşkapılıoğlu Ö, Akalın H, Hakyemez B, Zarifoğlu M

46. Ulusal Nöroloji Kongresi, 4-9 Aralık, 2010, Antalya

***Vulnerability of an epileptic case to psychosis: Sodium valproate with lamotrigine, forced normalization, postictal psychosis or all?***

Bahar A, Serefoglu M, Taskapilioglu O, Bora I

28<sup>th</sup> International Epilepsy Congress, June 28-July 2, 2009, Budapest, Hungary

***Leptin yüksekliği ile ilişkili multipl skleroz: olgu sunumu***

Kaygılı E, Kamacı D, Bahar A, Taşkapılıoğlu Ö, Cander S, Hakyemez B, Turan F

45. Ulusal Nöroloji Kongresi, 10-15 Kasım, 2009, Antalya

***Arteriovenöz malformasyona bağlı intrakranial kanama gelişen gebe bir olgu***

Bahar A, Taşkapılıoğlu Ö, Erer S, Karlı N, Bora İ, Korfalı E, Hakyemez B, Aydın G, Uncu G, Kimya Y, Kılıç T

44. Ulusal Nöroloji Kongresi, 11-16 Kasım, 2008, Antalya

***İntratekal metotreksat uygulamasına bağlı ensefalopati tablosu gelişen bir olgu***

Bahar A, Taşkapılıoğlu Ö, Bora İ, Hakyemez B, Ali R

44. Ulusal Nöroloji Kongresi, 11-16 Kasım, 2008, Antalya

***Rodentisit inhalasyonu sonrası koma gelişen bir olgu***

Bahar A, Taşkapılıoğlu Ö, Bora İ

44. Ulusal Nöroloji Kongresi, 11-16 Kasım, 2008, Antalya

***Olanzapin kullanımına bağlı serebral tuz kaybettirici sendromu gelişen bir olgu***

Bahar A, Yurtoğulları ř, Taşkapılıoğlu Ö, Karlı N, Ünal O, Akkaya C

44. Ulusal Nöroloji Kongresi, 11-16 Kasım, 2008, Antalya

***Baklofen kullanımı sonrası akinetik mutizm gelişen bir olgu***

Kamacı D, Bahar A, Taşkapılıoğlu Ö, Bakar M, Cambazoğlu M, Akkaya C

44. Ulusal Nöroloji Kongresi, 11-16 Kasım, 2008, Antalya

***Klinik ve radyolojik olarak beyin sapıtümörünü düşündüren bir olası multipl skleroz olgusu***

Erer S, Bahar A, Tolgay E, Taşkapılıoğlu Ö, Turan F, Zarifoğlu M

43. Ulusal Nöroloji Kongresi, 10-15 Kasım, 2007, Antalya

***Farklı klinik bulgulara sahip üç Fahr Hastalığı olgusu***

Erer S, Albas M, Bahar A, Koçkaya A, Karlı N, Zarifoğlu M

43. Ulusal Nöroloji Kongresi, 10-15 Kasım, 2007, Antalya

***Multisentrik glioblastoma multiforme olgusu***

Tolgay E, Bahar A, Yurtoğulları ř, Karlı N, Erer S, Turan F, Tolunay ř

43. Ulusal Nöroloji Kongresi, 10-15 Kasım, 2007, Antalya

## **YAYINLAR**

### ***Relapsing-remitting multipl skleroz hastalarında glatiramer asetat deneyimi***

Taşkapılıoğlu Ö, Turan A B, Albas M, Turan F

Türk Nörol Derg; basımda (15.09.2011 tarihinde kabul edildi)

### ***Vulnerability of an epileptic case to psychosis: Sodium valproate with lamotrigine, forced normalization, postictal psychosis or all?***

Turan A B, Seferoglu M, Taskapilioglu O, Bora I

Neurol Sci; article in press (accepted on 12.10.2011) (SCI-expanded)

### ***Ziprasidone and tardive dystonia: A case report and literature review***

Turan A B, Akkaya C, Eker S, Sarandol A, Karlı N

Bull Clin Psychopharmacol 2011;21:243-45 (SCI-expanded)

### ***Nosocomial Leuconostoc Pseudomesenteroides Meningitis: A Case Report and Review of the Literature***

Taskapilioglu O, Bahar A, Yılmaz E, Bakar M

Balkan Med J 2011;28: 216-18 (SCI-expanded)

### ***Multisentrik glioblastoma multiforme olgusu***

Tolgay E, Bahar A, Yurtoğulları Ş, Karlı N, Erer S, Turan F, Tolunay Ş

Türk Nörol Derg 2008; 14(4): 272-76

## **CEVİRİ**

### ***Neurology and General Medicine, Michael J. Aminoff, 2010***

Solunum ve Sinir Sistemi

Mustafa Bakar, Aslı Bahar