

İskemik İnme ve Akut Faz Reaktanları

*Uzm.Dr. Mustafa ŞAHAN**
*Doç.Dr. Salim SATAR***
*Doç.Dr. A. Filiz KOÇ****
*Doç.Dr. Ahmet SEBE*****

İnme olarak tanımlanan serebrovasküler hastalıklar (SVH); ciddi mortalite ve morbiditeye yol açan hastalıklardan biridir. Dünya Sağlık Örgütü inmeyi vasküler neden dışında görünürde bir sebep olmaksızın, aniden yerleşip fokal veya global serebral disfonksiyona yol açan, 24 saat ya da daha uzun süren veya ölümlle sonuçlanan klinik bir durum olarak tanımlamıştır. İnme ölüm sebepleri içerisinde üçüncü ve sakatlık yönünden de birinci sırada yer almaktadır. SVH'ın % 80-85'ini oluşturan iskemik inme nörolojik hastalıklar içerisinde en sık görülen ve en çok ölüme neden olan gruptur. Hastalık; kişi, aile ve toplum üzerinde psikososyal problemlere yol açmasının yanı sıra, ekonomik yönden de yük teşkil etmektedir. Bu nedenle SVH'ların önlenmesi ve tedavisi, çok önemli bir halk sağlığı sorunudur¹.

İskemik inme tedavisinde amaç, nörolojik hasarlanmayı en aza indirmek, iskemiye ikincil oluşabilecek ek hasarları önlemek ve hastanın fonksiyonel iyileşmesini kolaylaştırabilecek önlemleri almak olmalıdır².

SVH'lar, hastanede tedavi gerektiren nörolojik hastalıkların %50'sinden fazlasını oluşturur. İnmenin %85'i iskemik, %15'i ise hemorajiktir. Ülkemizde yapılan hastane tabanlı çok merkezli bir çalışmada, SVH'ın %72'sini iskemik inme %28'ini ise hemorajik inmenin oluşturduğu saptanmıştır. Hemorajik inme oranının batı toplumu oranlarından daha yüksek olmasının en önemli nedeni, hipertansiyonun iyi tanınmaması ve tedaviye katılımdaki kesintiler

*Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis, ELAZIĞ

** Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ADANA

*** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA

**** Cukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, ADANA

olabilir³. Yıllara ve ülkelere göre değişim göstermekle beraber inme erkeklerde yüzbinde 174, kadınlarda yüzbinde 122 oranında bildirilmiştir. İnme insidansı siyah ırkta yüzbinde 233, beyaz ırkta yüzbinde 93 tür³. Tüm ülkelerde en sık görülen gerçek, yaş ve cinsiyetle ölüm riskinin artmasıdır⁴.

Serebral iskemiden sonra, hasar yerinde inflamatuvar hücrelerin (makrofajlar, nötrofiller, monositler) görülmesi, inme patogenezinde inflamasyonun rolünü gündeme getirmiştir. Geliştirilen tekniklerle; sitokinler, kemokinler, lökositler ve adhezyon molekülleri gibi çok sayıda inflamatuvar mediyatör, iskemik doku ve çevresinde gösterilmiştir⁵.

Erken inflamatuvar yanıt, iskemik hasarı artırıcı role sahipken, geç yanıtın yenilenme ve iyileşmede yararlı olduğu düşünülmektedir. Tümör nekroz faktör (TNF- α) ve İnterlökin (IL) gibi bazı inflamasyon modülatörlerinin, hem zararlı hem de yararlı etkileri vardır. Geçici iskemi mikroglia, endotel hücreleri ve nöronları aktive ederek sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β ve (IL-6)⁶) salınmasına neden olur. TNF α ve IL-1 β proinflamatuvar diğer sitokinlerin salınmasını sağlar. Bu da; endotel hücresi ve lökositlerdeki adhezyon moleküllerini selektin, ICAM-1 (intrasellüler adezyon molekülü-1) VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1) ve integrinleri aktive ederler. İskemi sonrası nöronal hasarda IL-1 β 'nin rolü TNF- α 'ya göre daha iyi belirlenmiştir. IL-1 β aktivitesinin artırılması ya da antagonist sistemlerin baskılanması iskemi şiddetini arttırmıştır. Lökositlerin endotel hücrelerine adhezyonu ve mikrovasküler tıkanmalar, ikincil iskemik olayları meydana getirir. Bunun yanısıra integrin ve makrofajlar kan beyin bariyerini geçerek nöronlar üzerine direk toksik etki gösterirler⁵.

1. Serebral Kan Akımı ve Serebral Metabolizma

Beyin, kabaca kardiyak debinin % 20'sini alırken toplam oksijeninde % 25'ini kullanır. Nöronlar ve glial hücreler, devamlı olarak membran potansiyellerini korumak, transmitter sentezlemek ve depolamak, aksoplazma üretmek ve bozulan yapısal kısımlarını yenilemek zorundadırlar. Bu nedenle beyin hücreleri vücuttaki diğer organlara göre daha yüksek miktarda oksijen

ve enerji ihtiyacı duyarlar⁷.

Beyin beslenmesinde en önemli etken serebral kan akımı (SKA)'dır. Serebral kan akımını serebral perfüzyon basıncı (SPB) ile serebral vasküler direnç (SVR) arasındaki oran belirler: $SKA=SPB/SVR$. SPB ise ortalama arteriyel basınç (OAB)'tan intrakranial basınç (İKB)'ın çıkartılmasıyla bulunur. Normal koşullarda SPB sabittir. Fakat kan basıncı ve serebral venöz dönüşü etkileyen durumlar SPB'ni değiştirebilirler. İKB'ın yükselmesi SPB'ni düşürmektedir. İKB, OAB'a ulaşırsa SKA bu noktada durur⁷.

Beyin dokusuna giden kan miktarının kritik düzeyin altına düşmesi serebral iskemiye neden olmaktadır. Başlıca nöron hücre gövdelerinden oluşan gri cevherdeki normal kan akımının miktarı, 50-70 ml/100 gr doku/dakikadır. Aksonlardan oluşan ve myelin olarak adlandırılan yağlı bir kılıfla kaplı beyaz cevherde ise, kan akımı miktarı 10-20 ml/100 gr/dakikadır. Serebral kan akımı, otheregölasyon olarak adlandırılan bir mekanizma sayesinde 60-160 mmHg gibi geniş bir OAB aralığında sürdürülür. OAB düşük olduğu zaman, beyin arteriyollerinin dilatasyonu ile direncin azaldığı, OAB yükseldiği zaman direnci arttırmak için arteriyollerin daraldığı saptanmıştır⁸. Gerçektende SVR'ı dolayısıyla SKA'ni en fazla etkileyen durum damar yarıçapıdır. Vazodilatasyonda SVR azalır, SKA artar. Vazokonstrüksiyonda ise SVR artar, SKA azalır⁷.

SKA, yavaş dalgalı uykuda, uyanıklık, çeşitli bilişsel ve fiziksel aktiviteler sırasında, toplamda sabit kalmakla birlikte, dinamik bölgesel değişiklikler göstermektedir. Beyin için en büyük enerji kaynağı glikozdur. 100 gr beyin dokusu 1 dakikada 30 mmol (5 mg) glikoz tüketmektedir. Buda yaklaşık 125 gr/gün glikoz eder. Glikoz beyne kolaylaştırılmış transport ile girer. %80'i enerji üretmede kullanılırken, geri kalan kısmı nörotransmitter, protein ve lipid sentezinde kullanılır. Son ürün olarak laktata metabolize olur. Beyindeki glikoz metabolizmasını insülinin etkilemediği düşünülmektedir. Beyin glikozu oksijenli yoldan kullanır ve kesintisiz oksijen desteği gerekmektedir⁷.

Yüksek ve düşük kan basınçlarında kan akımı, kan basıncı ile orantılı olarak değişir. SKA sabit kalması için sistemik kan basıncı arttığında, düz

kaslar üzerine olan bir etkiyle vazodilatasyon olurken, kan basıncı düştüğünde vazokonstrüksiyon olur⁹. Bu otoregülasyonun yaygın serebral hipoksi, iskemik inme, subaraknoid kanama ve kafa travması gibi durumlarda bozulması beklenen bir durumdur. Ancak gerçekte bu regülasyonun miyojenik, metabolik ve nörolojik süreçlerin hangisi yada hangileri tarafından oluşturulduğu netlik kazanmamıştır⁷.

Serebral kan akımı, karbondioksit kısmi basıncındaki (PaCO_2) değişikliklere yanıt verir. PCO_2 'deki her 1 mmHg'lik değişiklik için serebral kan akımı % 4 değişir. Bu durum oksijen ihtiyacı artan alanlarda, kan akımının artmasını garanti altına alır ve beyin aktif metabolizasyon yapana kadar bu durum devam eder. Bununla birlikte önemli düzeydeki iskemide otoregülasyon kaybı olur ve kan akımı kan basıncındaki değişikliklere paralel olarak artar veya düşer. Kan akımı 30 dakika boyunca 20 ml/100 gr/dakikanın altına düştüğü zaman nöronların fonksiyonu durur ancak canlıdırlar. Kan akımı 30 dakika boyunca 10 ml/100gr/dakikanın altına düştüğü zaman geri-dönüşümsüz nöron hasarı oluşur¹⁰.

SKA'nı belirleyen en önemli metabolik faktörler oksijen, karbondioksit ve hidrojen iyon konsantrasyonudur. Oksijen kısmi basıncı (PaO_2) 60 mmHg'nin altına indiği durumlarda SKA artmaktadır. PaO_2 40 mmHg'nin altına inerse bilinç etkilenir. 20-30 mmHg'nin altında ise koma görülür. PaCO_2 'nin düşmesi SKA'nı azaltırken, PaCO_2 'nin yükselmesi SKA'nı artırır. PaCO_2 'nin 20-25 mmHg düzeyine inmesi SKA'nda %40-45'lik bir azalmaya neden olur. PaCO_2 'nin 80 mmHg'nin üzerine çıkması, anestezi altındaki hayvanlarda SKA'da %100-200'lük bir artışa neden olurken, uyanık hayvanlarda SKA'nın bazal değerine göre 6 katlık bir artış söz konusudur⁷.

Hipotermide, CMRO_2 (serebral oksijen metabolizma hızı) azalır. Her 1 °C'lik düşüş CMRO_2 de % 6-7'lik bir azalma olur. Yaklaşık 20 °C'lik hipotermide Elektroensefalografide (EEG) tam bir süpresyon görülürken 18 °C'lik bir hipotermide CMRO_2 normal değerinin % 10'undan daha düşük bir düzeye inmektedir. Hipertermi, CMRO_2 'yi artırır. Fakat 42 °C'den sonra CMRO_2 dramatik olarak azalır⁷.

2. Serebral İskemide Fizyopatoloji

İnfarkt, bir dokuda arteriyel akımının veya venöz drenajın engellenmesi sonucunda gelişen iskemik nekrozdur. Doku infarktı, klinik hastalığın sık rastlanılan ve çok önemli bir nedenidir. Tüm infarktların yaklaşık %99'u trombotik yada embolik olayların sonucunda oluşur ve hemen hepsi arter tıkanması sonucu gelişir. Bazen infarkt lokal vazospazm, bir aterom plağının içine kanama veya bir damarın dıştan basıya uğraması nedeniyle de oluşabilir¹¹.

İskemik dokunun kaderini belirleyen en önemli etkenler, iskeminin şiddeti ve süresidir⁵. Bir serebral arter tıkanmış zaman, arterin beslediği alanın merkezi bölgesindeki kan akımı kritik düzeyin altına düşer. Ayrıca merkezin hemen çevresindeki alanların kan akımı nöronun fonksiyonunu ve canlılığını sürdürmesi için yetersiz olabilir. Bu bölge iskemik "penumbra" alanı olarak bilinir⁹. Penumbra'nın dinamik özellikte olduğu, kendi haline bırakıldığında kısa sürede infarkt dokusuna katıldığı görülmüş ve "zaman beyindir" anlayışı yerleşmiştir. İskemik çekirdekte, enerji kesilmesi sonucu iyon pompa sistemleri hemen iflas etmişken, penumbra'da elektrik aktivite bozukluğuna rağmen membran hemostazı korunmuştur. Bu nedenle penumbra alanı hem deneysel hemde klinik tedavi çalışmalarında hedef alınan "kurtarılabilecek doku"dur⁵. Bu ilerleyici bozukluğun, 24 saate kadar devam ettiği ve reperfüzyonla geri döndüğü gösterilmiştir. Bu da penumbranın dinamik özelliğini ortaya koyan bir tedavi yapılmaz ise kısa süre içinde geri-dönüşsüz doku hasarının yerleşeceğini göstermektedir¹².

Aslında birden fazla "moleküler penumbra kuşağı" ayırt edildiği ileri sürülmektedir. Çoklu penumbra kuşağını; farklı yer ve zamanlarda, farklı hücreler tarafından indüklenen genler oluşturur¹³.

Serebral iskemide saatler ve günler süren kompleks moleküler reaksiyonlar olur. Söz konusu fizyopatolojik olaylardan hiçbirisi, kendi sırası gelince çıkıp çizgisel bir gelişim göstererek sona ermez. Mekanizmalar ardışık yada aynı anda gelişir ve karmaşık bir durum gösterir. Bunlardan bazıları iskemik dokuyu korur, bazıları hasarı artırır. Aynı olay bile erken

ya da geç dönemde ortaya çıkışına göre, iskemik nöronlar üzerine zıt etki gösterebilir⁵. İnfarkt alanında, iskemik çekirdek içindeki inflamasyon hücrelerinde oluşan, genlerle aynı anda infarkt alanı dışında nöronlarda oluşan genlerin iskemik hasardaki rolleri farklıdır. Zamanla ilgili olarak, iskemiden günler sonra indüklenen genlerin, hasardan çok iyileşmeyle ilgisi vardır⁵.

İskemik çekirdekteki kan akımı normalde olması gereken kan akımının % 0 - % 20 iken penumbra %20-%40 arasındadır. Penumbra perfüzyon düştüğü halde glikoz metabolizması dört beş kat artmıştır⁵.

Beyindeki Adenozintrifosfat (ATP) ve fosfokreatininden oluşan yüksek enerjili fosfat depoları boşaldığı zaman, nöronlar, hücre içi K^+ u hücre dışına taşımak ve Na^+ un içeri girişini önlemek için gerekli membran potansiyelini sürdürmez. Bu durum, iskemik beyin bölgesinde hücre içine Na^+ ve su girişine sebep olarak sitotoksik ödem oluşturur. Hücreler nekroza uğradığı zaman, proteazlar ve lipazlar, çevre beyin dokusuna çıkarak nöron yıkımına ve interstisyel vazojenik ödeme neden olur¹⁴.

Enerjinin tükenmesi, nöronlardan nörotransmitterlerin salınmasına da neden olur. Salınan nörotransmitterlerin ekstrasellüler mesafedeki yüksek konsantrasyonları nöronlar için toksik olabilir. Bir aminoasit olan glutamat, nöronları uyarır ve iskemi sırasında nöron ölümüne neden olan eksitotoksik hasara yol açar¹⁵. AMP (Adenozinmonofosfat) reseptörlerinin uyarılması başlangıçta nöronların içine daha çok Na^+ girişine ve beraberinde hücresel ödeme neden olur. Bununla birlikte bu değişiklik geri-dönüşümsüz nöron ölümü ile sonuçlanmaz¹⁶. Geri-dönüşümsüz nöron ölümü hücre içine Ca^{+2} girişine neden olan NMDA'ın (N-metil-D-aspartat) aşırı uyarılması sonucu ile ilişkili bir durumdur¹⁷.

Corpus striatumda gelişen iskemi masif dopamin salınımına neden olur¹⁸. İskeminin başlamasından önce dopaminin tükenmesi Corpus striatumu¹⁸ ve çevresindeki beyaz cevheri hasardan korur²⁰.

NO (Nitrik oksit) ve süperoksit radikallerin varlığında NO'dan oluşan serbest bir radikal olan peroksinitrit'de iskemik nöron ölümünden sorumludur.

NO varlığında iskeminin neden olduğu DNA'nın parçalanması, DNA tamirinde görev alan bir nükleer protein olan PARP'ın (poli-ADP-riboz-polimeraz) aktivitesini indükler. PARP aktivitesi DNA'yı onarmak için ADP (Adenozindifosfat) ve NAD (nikotin adenin dinükleotid) tüketerek enerji depolarını boşaltır. Yani enerji yetersizliği aracılığı ile hücre ölümüne katkıda bulunur. PARP geni olmaksızın kopyalanmış fareler iskemik nöron hasarına dirençlidirler²¹.

İskemide, iskemik süreç hemen harekete geçse bile nöron ölümü gecikir²² ve nöronlar iskeminin başlamasından 8 saat sonrasına kadar hiçbir patolojik nekroz bulgusu göstermezler²³. Nöronlar MK 801 ve dekstrofan gibi NMDA antagonistleri ile ilk 3 saat içinde nekrozdan kurtarılabilir²⁴. Bununla birlikte şiddetli iskemide, nekroz önlenirse bile apoptozis (DNA sentezine bağımlı programlı bir hücre ölümü) oluşabilir ve nöronların büzüşmesine ve yıkımına neden olur²⁵. İskemik inmede hücre ölümünün basitleştirilmiş mekanizmaları Şekil 1'de gösterilmiştir⁵.

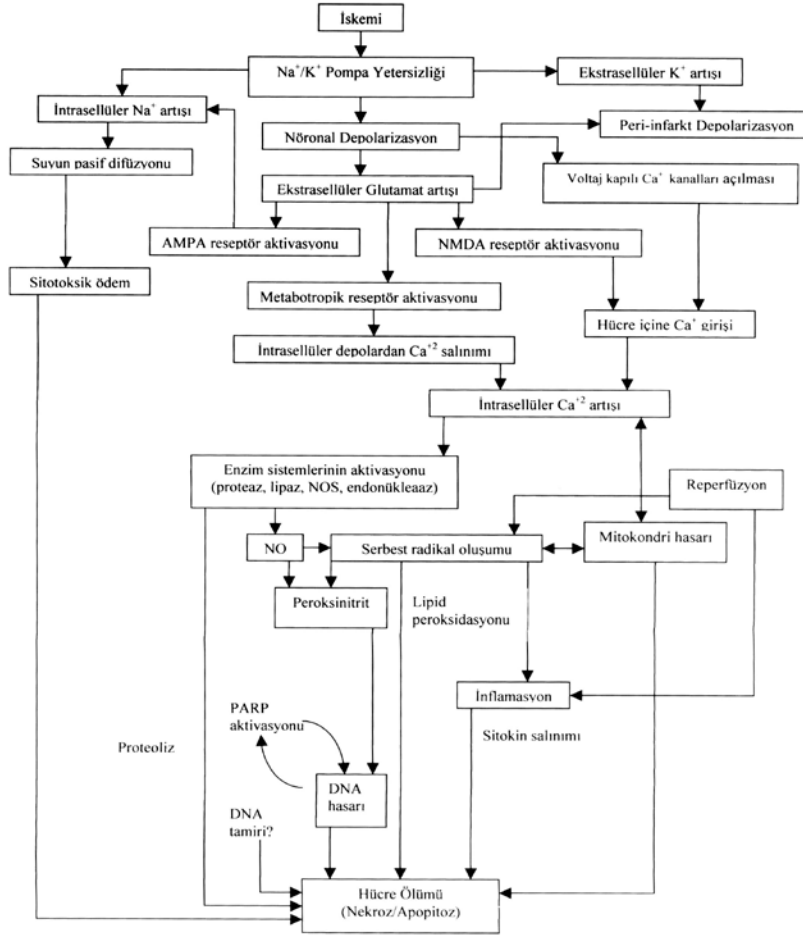
Beynin bir çok bölgesi, özellikle hipokampusun CA₁ hücre tabakası, striatumdaki küçük nöronlar ve serebral neokorteksin hücre IV tabakası, serebral kan akımındaki homojen azalmalara selektif olarak duyarlıdır. Bu nöronlar çevresindeki nöronlar korunsa bile iskemik nekroza uğrarlar²¹. Nörotransmitterleri salgılayan sinir uçları iskemiye karşı seçici olarak savunmasız alanlardır. Dopamin ve norepinefrin salgılayan nöronlar iskemiye, serotonin, glutamat ve GABA (gama-aminobutirik asit) salgılayan nöronlardan daha duyarlıdır²⁶.

3. Serebral İskemide Etiyoloji ve Sınıflandırma

İnme etyolojisine yönelik ilk sınıflandırmalar, genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmış ve tüm inmeler iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Daha sonraki yıllardaki gelişen teknolojiler eşliğinde (nöroradyoloji, biyokimya vb) yeni sınıflamalar yapılmıştır. Çeşitli toplumlarda bazı inme alt gruplar daha sık gözlenmekle birlikte iskemik inme %60-80 intreserebral hemoraji (%10-15), subaraknoid kanama (%3-10) olarak

sıralanmaktadır.

Başlıca inme alt gruplarının sıklıkları ise şöyledir²⁷: 1. Subaraknoid kanama (SAK) (%3-10), 2. İntraserabral hemoraji (%10-15), 3. Serebral İskemi: (%60-80)



Şekil 1. İskemik İnmede Hücre Ölümünün Birleştirilmiş Mekanizmaları⁵.

Kısaltmalar: NO : Nitrik oksit, NOS : Nitrik oksit sentetaz, NMDA : N-Metil-D-Aspartat, AMPA: Alfa amino-3-hidroksi-5-metil-4 izoksazol-propionik asit, PARP: Poli-ADP-riboz-polimeraz

3.1. Serebral İnfarkt

Serebral infarktlarda etyolojik sınıflandırma, iskeminin tedavisi ve prognozunun belirlenmesi yanı sıra ikincil koruma açısından çok önemlidir. Buna karşılık klinik ve nöroradyolojik bulguların bazı iskemik inme alt gruplarında benzerlik göstermesi nedeni ile etyolojik sınıflandırma oldukça güçtür²⁷. İskemik inmelerle ilgili pratikte kullanım alanı bulan önemli bir sınıflama Oxfordshire Toplum İnme Projesinde önerilmiştir. Burada temel nörolojik bulgular esas alınmış, etyolojik özellikler hesaba katılmadan, basit ve kolay uygulanabilir bir sınıflama amaçlanmıştır. Olgular bu sınıflamada dört ayrı grup içinde değerlendirilmiştir; LACI (laküner infarktlar), TACI (total anterior sirkülasyon infarktları), PACI (parsiyel anterior sirkülasyon infarktları), POCI (posteriyor sirkülasyon infarktları) olmak üzere dört ayrı grup içinde değerlendirilmiştir. Bu sınıflama sistemi erken evrede prognozla ilgili belirli bir öngörü yapılmasınada olanak sağlamaktadır²⁸.(Tablo I)

Tablo I. Klinik Özelliklerine Göre İskemik İnme Sınıflaması⁶⁸.
LACI (Laküner infarktlar) Pür motor inme Pür duysal inme Sensori-motor inme Fasiyo-brakiyal ve brakiyo-krusiyal tutuluşu olan olgular Prognoz görece iyi, sekel bulgular var.
TACI (Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları) Yüksek serebral fonksiyon bozukluğu (afazi, diskalkuli, vizuospasyal bozukluklar) Homonim görme alanı defekti Yüz, kol ve bacağın en az ikisinde motor ve/veya duysal bulgular Bilinç bozukluğu nedeniyle yüksek serebral fonksiyonlar ve görme alanı test edilemiyorsa tek bir defisit göz önüne alınır. Prognoz genellikle iyi değil. Çoğu immobilité komplikasyonlarına bağlı olarak mortalite yüksek
PACI (Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları) TACI sendromunun üç komponentinden ikisini gösteren olgular Tek başına yüksek serebral fonksiyon bozuklukları LACI' dekinden daha sınırlı motor/duysal defisit (bir kola veya yüz ve ele sınırlı) Erken dönem prognoz görece iyi, ancak rekürrens oranı yüksek.
POCI (Posteriyor Sirkülasyon İnfarktları) Beyin sapı ve /veya serebellum tutuluşu gösteren bulgular ve/veya homonim hemianopsi Prognoz iyi, ancak rekürrens oranı yüksek

İskemik inmeleer lezyonun arteryal dağılımına göre basitçe karotis, vertebrobaziller, laküner ve ara bölge (border zone) infarktları olarak sınıflandırılır. İyi bir anatomi bilgisi gerektiren ve lezyonun topoğrafik özelliklerine dayanarak yapılan bu sınıflama tedavi planlanmasınada yön verir²⁹.

1993 yılında yayınlanan TOAST (Trial of Organization. 10172 in Acute Stroke Treatment) çalışmasında kullanılan sınıflandırma ise klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verdiğiinden günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (**Tablo II**).

Tablo II. İskemik inmede TOAST Sınıflandırması³⁰.

1.	Geniş arter aterosklerozi (tromboz ve emboli)
2.	Kardiyo-embolizm
3.	Küçük damar oklüzyomu (laküner infarkt)
4.	Diğer belirlenen etyolojiler
5.	Sebebi belirlenemeyen etyolojiler

3.1.1. Geniş Arter Aterosklerozi (Tromboz ve Emboli)

Tüm iskemik inmelerin %50'si geniş arter sklerozuna bağlıdır. İskemi, özellikle ekstrakranial ve daha nadir olmak üzere intrakranial damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde, yıllar içerisinde gelişen aterom plaklarının stabilizasyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkan trombozlara bağlı olarak gelişir. Ortaya çıkan aterotrombotik lezyon, damarın darlığı veya tıkanmasına yol açar. Hemodinamik mekanizmalarla, daha distal sınır bölgelerde (Watershed area) infarktılara da yol açabilir. Bu mekanizmada, proksimal arterin %70-80 ve üzerindeki darlıkları söz konusudur. Ayrıca, aterotrombotik lezyondan kopan trombosit, kolesterol gibi bazı parçaların arterden artere emboli mekanizması ile distal arterleri tıkanması mümkündür. Geniş arter ateroskleroza bağlı inmelerde, özgeçmişle sıklıkla 15 dakika ile 1 saat arasında süren geçici iskemik ataklar ve intermittan kladikasyo şikayeti bulunur. Fizik muayene sırasında karotis üfürümü ve distal nabızların

alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Nörolojik kayıp olarak, ekstremitelerde distal veya proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle arterden artere embolizm olgularında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar²⁷.

3.1.2. Kardiyoembolizm

Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturan kardiyoembolizmde, arteriyel oklüzyonun sebebi kalpten kaynaklanan embolilerdir. Emboliye yol açan kalp hastalıkları, yüksek riskli ve orta riskli olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır.(Tablo III) Orta riskli hastalıklarda diğer inme nedenleri bulunamazsa, olası kardiyoembolik inme tanısı konulabilir. Başlıca klinik bulgular ani gelişen ve bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği inmelerdir. Sıklıkla epileptik nöbetler, başlangıçta inme ile birliktelik gösterir, Bazı vakalarda ise ilerleyen saatlerde nörolojik değişimle hızlı düzelmeler gözlenir²⁷.

Tablo III. Kardiyoembolik İnme Nedenleri ve Risk Düzeyleri³¹.

Yüksek Risk	Düşük Risk
Atriyal fibrilasyon	Patent foramen ovale
Hasta sinüs sendromu	Atriyal septal anevrizma
Sol atriyal trombüs	Atriyal septal defekt
Sol atriyal miksom	Atriyal flutter
Mitral darlık	Mitral annulus kalsifikasyonu
Protez kapak	Mitral kapak prolapsusu
Endokardit	Biyoprotez kapak
Sol ventrikül trombüs	Kalsifiye aort stenozu
Sol ventrikül miksom	Subaortik hipertrofik kardiyomiyopati
Dilate kardiyomiyopati	Akinetik-diskinetik ventrikül duvar segmenti
Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü	Konjestif kalp hastalığı

3.1.3. Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner infarkt)

Genellikle hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu inme tipi, tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur. Bu hastalık için karakteristik, nörolojik bulgular yanı sıra (saf motor, saf duysal, sensorimotor

inme, dizartri-beceriksiz el sendromu ve ataksik hemiparezi v.b.) nöroradyolojik olarak 1,5 cm'den küçük, derin infarktların gözlenmesi tanı koydurucudur. Bu olgularda, küçük damar okluzyonuna bağlı inme diyebilmek için potansiyel kardiyoembolizm veya aynı taraf arterde %50'den fazla darlığa yol açan büyük damar tıkanmaları bulunmamalıdır²⁷.

Hiçbir nörolojik semptomu olmayan 40 yaş üzeri bireylerde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılmış çalışmalarda Laküner İnfarktların (Lİ) çoğunun asemptomatik olduğu gösterilmiştir³².

Yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, geçici iskemik atak öyküsü ve sigara içimi diğer infarkt tiplerinde olduğu gibi laküner infarktlar için de risk faktörleridir. Ancak laküner infarkta özgün değerlerdir³².

Saf motor inme, en fazla görülen Lİ alt tipidir. Lezyon çoğunlukla kapsula internadır. Yüz, kol ve bacaklar eşit olarak tutulur. Saf duysal inmede tutulumda lezyon genellikle talamustadır. Sağ motor inmede klinik tablo hemiparezi, sağ duysal inmede ise yüzde içine alan hemihipoestezi ile karakterizedir. Duyu bozukluğu hem derin hemde yüzeysel duyuları kapsar. Hem motor hem de duyu yollarının tutulduğu Sensorimotor tip inmede genellikle duysal semptomlar öncelikli olarak ortaya çıkar ve motor semptomlar bundan sonra progresif olarak gelişir³³. Buradaki motor defisit genellikle saf motor tiptekinden daha ağırdır. Ataksik hemiparazi, piramidal ve serebellar bulguların aynı tarafta görülmesiyle karakterize bir sendromdur. Ataksi, piramidal bulgulardan daha baskındır³².

Lİ'nin tanısında difüzyon MRG en iyi tanı yöntemidir. Özgünlük ve hassasiyeti %100'e yakındır. Genel anlamda kortikal infarktlara göre daha iyi prognozludur. Çoğu olguda bu fonksiyonel kötüleşmenin nedeni tekrarlayan inmelerdir. Yaş, diyabet, başlangıçtaki inme şiddeti ve asemptomatik laküner lezyon ve lökoaraiosis kötü prognoz belirteçleridir. Demans gelişimi için en önemli bağımsız belirleyici faktörler; erkek cinsiyet, kognitif etkilenme, geceleri kan basıncında düşme ve lökoaraiosis³².

3.2. Diğer Belirlenen Etiyolojiler

Bu grupta, Merkezi Sinir Sisteminin (MSS) birincil ve ikincil vaskülitleri, CADASIL (serebral otozomal dominant arteriyo partli subkardikol infarkt ve lökoensefalopati)²⁸ ve serebral amiloid anjiopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, fibromusküler displazi²⁸, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır ve tüm iskemik inmelerin %5'inden azını oluşturur. Anjiyografi, leptomeningeal biyopsi ve ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testler tanı koydurucudur.²⁷

3.3. Sebebi Belirlenemeyen Etiyolojiler

Bu grubu ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi belirlenemeyen serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen olgular oluşturur. Ayrıca yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan olgular da bu grupta değerlendirilir²⁷.

4. İskemik İnmede Risk Faktörleri

Akut iskemik inme tedavisindeki gelişmelere rağmen inme nedenli ölümler bir çok ülkede üçüncü sırada yer almakta ve inmeye bağlı sakatlıklar ise büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu nedenle inme risk faktörlerinin epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmesi ve önlenmesi önem kazanmaktadır. İnme risk faktörleri Tablo IV'de görülmektedir³⁰.

Hipertansiyon hem serebral infarkt hem de intrakraniyal kanama için en önemli risk faktörüdür. Hipertansiyon tedavisinde diyastolik kan basıncının 5-6 mmHg azaltılması ile inme riskinin %42 azaldığı gösterilmiştir.³⁴. Sistolik hipertansiyon olgularında yapılan bir çalışmada hipertansiyon tedavisi ile inme insidansında %36 azalma saptanmıştır³⁵. Başka bir çalışmada 60 yaş üzerinde izole sistolik hipertansiyonlu hastalarda tedavi sonrası inme riskinin %42 azaldığı bildirilmiştir.³⁴. İnme riskinin azalması için en uygun kan basıncı değerlerinin ne olması gerektiği konusunda yapılan diğer bir çalışmada ise; kan basıncının 140/85 mmHg ve altında olmasının inmeyi önlediğini rapor edilmiştir.³⁰

Tablo IV. İnmede Risk Faktörleri³⁰

I. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	
Yaş Cins İrk Aile öyküsü	
II. Değiştirilebilen Risk Faktörleri	
1. Kesinleşmiş Risk Faktörleri	2. Kesinleşmemiş Risk Faktörleri
Hipertansiyon Diyabetes Mellitus, Hiperinsülinemi Kalp Hastalıkları Hiperlipidemi Sigara Asemptomatik Karotis Stenozu Orak Hücreli Anemi	Alkol Kullanımı Obesite Beslenme Alışkanlıkları Fiziksel İnaktivite Hiperhomosisteinemi İlaç Kullanımı ve Bağımlılığı Hormon Tedavisi (oral kontraseptif vb) Hiperkoagüabilite Fibrinojen İnflamasyon

İskemik inmelerin %20'si kardiyak embolilere bağlıdır. Gençlerde ise kriptojenik inmelerin %40'ında potansiyel kardiyak emboli kaynağı mevcuttur. İleri yaşlarda en önemli kardiyojenik emboli riski taşıyan hastalık valvuler olmayan atriyal fibrilasyondur²⁷.

Yapılan çalışmalarda diyabetin iskemik inme riskini 2-6 kat arttırdığı fakat intrakraniyal kanama riskinde değişiklik olmadığı saptanmıştır³⁶. Diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada uzun süre sıkı kan şekeri kontrolü ile izlenen hastaların mikrovasküler komplikasyonlarında azalma gözlenirken, inme riskinde ise bir azalma saptanmamıştır³⁷.

Ayrıca, kolesterol seviyesindeki artışın hem koroner arter hastalığı hem de tromboembolik inme riskinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Serum kolesterol düzeyi 280 mg/dL üzerindeki hastalarda inme risk artışından bahsedilmektedir³⁸. Serebral iskemide yaş değiştirilemeyen bir risk faktörü olup 55 yaş üstünde her dekatta bu risk 2 kat artmaktadır²⁷.

5. Tıkayıcı Tipte Serebrovasküler Hastalıklar

SVH'nın iskemik inme oluşturmaktadır. SVH'nın % 80-85'ini iskemik inme oluşturmaktadır. Beyini besleyen damarların anatomik çeşitlilikleri, Willis Poligonunun fizyolojik özelliği ve kollateral dolaşımın durumu tıkayıcı tip SVH'larda ortaya çıkan klinik tabloların değişkenliğine yol açar. Hatta beyini besleyen en önemli damarlardan birkaçında birden tıkanma olmasına rağmen hiçbir semptom ortaya çıkmayabilir. Bu durum serebral hemodinamiyi sağlayan fizyolojik mekanizmaların yeterliliği ile ilişkilidir³⁹.

Tıkayıcı tip SVH'ların klinik özelliği akut başlanğıçlı olmalarıdır. Bu özellik embolik inmelerde daha belirgindir. Trombotik nedenlere bağlı inmelerde ise klinik tablo saniyeler veya dakikalar içerisinde yerleşir, nadiren bu süreç saatleri bulabilir. Klinik tablo yerleştikten sonra beyin ödemi başlar. Beyin ödemi 4.-5. günde en yüksek seviyeye ulaşır ve sonra yavaş yavaş azalır. Bu dönemi takiben hastanın hem genel durumunda (uyanıklık ve yaşamsal fonksiyonlarında) hem de fokal bulgularda gerileme süreci başlar. Bu süreç hastalığın başlangıcının aksine çok yavaş seyreden bir süreçtir³⁹.

Kraniyal sinir tutulumları ve bilişsel fonksiyon bozuklukları tabloya eşlik edebilir. Bu durum tıkanan beyin damarının beslediği beyin bölgesinin fonksiyonu ile ilgilidir. Kişiden kişiye değişkenlikler gösteren bu tablolara "Nörovasküler Sendromlar" adı verilir³⁹.

6. Serebral İskemide Tanı

İnme hastasının ilk klinik değerlendirmesi, inme tipinin ve hastanın klinik durumunun belirlenmesi açısından kritik önem taşır. İnme, beyin fonksiyonu bozukluğu semptom ve bulgularına neden olabilen diğer durumlardan (beyin tümörleri, subdural hematoma gibi) ayırt edilmelidir. İnmenin boyutunun belirlenmesinde klinik nörolojik bakı önemlidir ve sıklıkla inmenin doğasını belirleyebilir. İnmeye katkıda bulunabilen koagülasyon bozukluklarının da araştırılması gerekir¹.

6.1. Klinik Değerlendirme

İnme hastalarının değerlendirilmesinin ilk basamağı olayın öyküsünü almaktır. Hekim ilk semptomlar, başlangıç zamanı, süresi ve progresyonu yada iyileşmenin bulunup bulunmadığından emin olmalıdır. Hasta uyarılara yanıtızsızsa veya afazi nedeni ile konuşamıyorsa bir aile üyesi veya olayı gözleyen bir kişiden öykü alınmalıdır. Hekim öyküden vücudun bir tarafında güçsüzlük, konuşma bozukluğu, bilinç bulanıklığı, çift görme, duyuşsal yakınmalar, denge kaybı, baş ağrısı veya baş dönmesi bulunup bulunmadığını belirleyebilir¹. Daha sonra, inmeyi başlatan faktörleri tanımlamak için tıbbi bir öykü alınmalıdır. Hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, kardiyak aritmiler, kalp kapak bozukluğu, hiperlipidemi ve koagülopati gibi risk faktörleri belirlenmelidir. Aile öyküsü, inme etyolojisinin belirlenmesinde yardımcıdır¹.

Nörolojik bakıdan önce genel fizik bakı yapılır. İlk önce acil yaşam desteği gerekmediğinden emin olmak için bilinç düzeyi, kalp atımı ve hava yolu açıklığı belirlenir. Vücut sıcaklığının ölçülmesi önemlidir çünkü ateş endokardit nedeni emboli ile ilişkili olabilir. Kan basıncı mutlaka ölçülmelidir. Embolik bir olaydan sorumlu olabilecek atrial fibrilasyon gibi olası bir kardiyak aritmiyi düşündürecek şekilde hızlı veya düzensiz olup olmadığını belirlemek için nabız hızı bakışı mutlaka yapılmalıdır¹. Nabız birçok farklı bölgeden alınmalıdır. Subklavyen arter darlığının göstergesi olabilen herhangi bir tek taraflı nabız kaybının belirlenmesi için radyal nabızlara bakılır. Bu durum subklavyen çalma sendromu ile de ilişkili olabilir; bu bozuklukda vertebral arterin distalindeki subklavyen arter beyinden geriye doğru vertebral arterden gelen kanla beslenir¹.

Karotis tıkaçıcı arter hastalığının tanımlanması için servikal karotis nabızlarına bakılır. Yüzeysel temporal ve supraorbital nabızlar değerlendirilir çünkü tıkaçıcı karotis hastalığında, internal karotis dolaşımına oftalmik arter aracılığı ile geri akımla ve eksternal karotis arterden kan gelişi nedeni ile yüzeysel temporal arterler büyük ve pulsatil olabilir. Periferik nabzın kaybolması çoklu embolik olayların varlığını gösterebilir: Bu embolik olaylar

olasılıkla inmeye neden olabilecek sistemik kardiyojenik embolizasyondan kaynaklanır. Üfürümlerin tanımlanması için kalp ve büyük damarlar stetoskop ile dinlenmelidir. Karotis arterden kaynaklanan ve tıkaçıcı karotis arter hastalığı varlığını gösterebilen damar seslerini dinlemek için stetoskop çene açısına yerleştirilir. Hekim herhangi akut tıkanma veya abdominal bir aort anevrizmasının belirlemek için batın bakışı yapılmalıdır. Pıhtılaşma bozukluğu ya da hemorajik veya trombotik inmeye yol açabilen trombosit fonksiyon bozukluğunun göstergesi olabilen peteşi veya purpuranın tanımlanması için deri bakışı yapılmalıdır¹.

Nörolojik bakı bilinç durumun değerlendirilmesi ile başlar. Hastalardan adlarını, buldukları yeri, zamanı ve güncel olayları tanımlanmaları istenir. Baskın olmayan hemisferde inmesi olan bir hasta sorulara normal yanıtlar verebilir fakat inme oluştuğunu veya vücudun karşı (sağ hemisfer lezyonlu olgular sol yanlarını ihmal eder) tarafındaki güçsüzlüğün farkında olmayabilir. Konuşmanın akıcı olup olmadığının belirlenmesi için hasta konuşurken hasta dinlenerek konuşma değerlendirilmelidir. Normal kelimelerin kullanılıp kullanılmadığının veya kullanılmak istenene benzer fakat yanlış kullanılan (parafazi) uygunsuz kelimelerin olup olmadığının belirlenmesi için konuşma içeriğinde incelenmelidir. Hastadan nesnelerin ve vücudunun parçalarının adlarını söylemesi ve söylenen cümleleri tekrarlaması ve verilen emirlere uyması istenir. Bu bakı genellikle solda olan baskın hemisfer lezyonlarının göstergesi olan anlamlı afazi veya algı afazisinin bulunup bulunmadığını ortaya çıkarır. Yakın ve uzak bellek çağdaş ve geçmiş olaylar sorularak test edilmelidir. Bellek hastanın bir dizi kelimeyi veya deyimi aklında tutup 5 dakika sonra tekrarlaması istenerek test edilir. Bilişsel yetenek, hastadan 4 veya 5 harfli bir kelimeyi normal ve tersinden hecelemesi istenerek veya basit çıkarma ve toplama işlemleri yapması istenerek değerlendirilmelidir. Algı, hastanın nereye dokunduğunu bilip bilmediği veya vücudunun birden çok bölümünün uyarılmasını hissedip hissetmediği değerlendirilerek test edilebilir. Uzaysal görme ve yapılandırma yeteneği hastadan zamanı gösteren bir saat çizmesi veya diş fırçası gibi bir aletin kullanımını göstermesi istenerek

değerlendirilir¹.

Daha sonra kraniyal sinirler, pupilla refleksi, ekstraoküler hareketler, görme alanı ve göz dibi bakısı yapılmalıdır. Göz dibinde koroiddeki alev şeklindeki hemorajilerin subaraknoid veya intrakranial kanamaya ait olabileceği dikkate alınmalıdır. Akut kafa için basınç artışında papilla ödeme ve retinal kanamaya neden olabilir. Göz hareketleri bakışparezileri ve nistagmusun varlığını ortaya koymak için değerlendirilmelidir. Görme alanı bozukluklarının tanımlanması için sol ve sağ görme alanlarına eş zamanlı çift uyaranlar uygulanmalıdır¹.

Yüz, dil, çene ve damak hareketleri muayene edilmelidir. Tek başına ağız köşesinde kayma gözü kapayamama veya kaşını kaldıramama ile birlikte ağız köşesinde kayma fasiyal sinirin nükleer veya infrenükleer lezyonunu telkin eder.

Motor bakı her omuz, dirsek, el bileği, parmaklar, kalçalar, dizler, ayak bilekleri ve ayak parmaklarındaki her eklem hareketinden sorumlu kas gruplarının, fleksiyonda ve ekstensiyonda gücü ve hareketliliği değerlendirilerek test edilir. Spastisite, rijidite ve fleksidite açısından kas tonusu test edilmelidir. Ağrı, ısı, vibrasyon, eklem pozisyonu duyusu değerlendirilmelidir. Derin tendon refleksleri refleks çekici ile uyarılarak incelenmelidir. Babinski ve eş değerleri gibi pantolojik refleklere bakılmalıdır¹.

Serebellar sistem hastalarının burunlarına ve bakı yapan hekimin parmağına kendi parmakları ile ardışık olarak dokunması topuklarını dizden ayağına doğru incik kemiğinin üzerinde, aşağı yukarı hareket ettirmesi ile edilir. Hasta yürüyebiliyorsa yürüyüş de test edilmelidir. Geniş tabanlı yürüme serebellar spastik yürüyüş, üst motor topuklayarak yürüme arka kordon, stepaj yürüme periferik sinir hasarının göstergesidir¹.

Nörolojik öykü ve bakı anatomik lokalizasyonun ortaya konması ve inmenin olası sebeplerinin belirlenmesi için sentezlenmelidir. Konuşmanın dışı vurumunda zorluk ve bir sağ hemiparazi genellikle frontal lob veya temporal lobları tutan bir sol serebral lezyon varlığını gösterir. Beyin sapını tutan inmede genellikle etkilelen ilgili kraniyal sinir felci yanı sıra karşı taraftan

hemiparezi/hemipleji ortaya çıkar (çapraz beyin sapı sendromu)¹.

Göz hareketleri inmenin serebral hemisferi mi yoksa beyin sapını mı tuttuğunun belirlenmesinde kritik önemdedir. Konjuge bakışı etkileyen bir serebral lezyonda gözler karşı tarafa yönlendirilemez. Bu sol serebral bir lezyonda gözlerin sola kaymasına ve sağ hemiparaziye ve sağ serebral bir lezyonda gözlerin sağa kaymasına ve sol hemiparaziye neden olur. Konjuge sabit bakışı tutan bir beyin sapı lezyonunda gözler lezyon tarafına yönlendirilemez. Bu sol beyin kökü lezyonlarında gözlerin sağa kaymasına ve bir sağ hemiparaziye ve sağ beyin kökü lezyonlarında gözlerin sola kaymasına ve bir sol hemiparaziye neden olur¹. inme bulguları ile gelen ve felcinin karşı tarafına bakan bir olguda (vulpionerazi) lezyon hemisfeik, felcine bakan olguda ise lezyon beyin sapında demektir.

Bir inmenin damarsal alanı genellikle klinik bakı ile belirlenir. Bacaklardan daha çok yüzü ve kolu tutan bir paralizisi olan hastada genellikle orta serebral arter alanında bir lezyon vardır. Oysa koldan daha çok bacakta eĝemen bir güçsüzlükte genellikle anterior serebral arter alanında, hemianopsisi olan bir hastada genellikle posteriyor serebral arter alanı ile ilgili bir lezyon var demektir. Vertigo, nistagmus, yutma güçlüĝü, ses kısıklığı aynı taraf horner sendromu, iĝne batma duyusunun yüzün aynı tarafında ve vücudun ters tarafında azaldığı ve bazen aynı taraf ataksisi bulunan bir hastada genellikle o taraf vertebral arter veya posteriyor inferiyor serebellar arter alanında bir lezyon vardır¹. inmeli bir hasta yutma güçlüĝü,dizartrik konuşma, baş dönmesi, güçsüzlük yakınması ile kliniĝe gelmiş ve nörolojik muayenesinde 9-10 kranial sinir tutulum bulguları, serebral bulgular, horner sendromu ve o tarafta yüz yarısında duyu bozukluğu mevcut iken bu bulgulara karşı tarafında güçsüzlüğü ve gövde yarısında duyu kaybı (hemihipoentezi) mevcut ise lezyon a.posterior inferior serebellar arter veya vertebral arterin V4 parçasında oklüzyon var demektir.(Wallenberg sendromu = lateral bulber infarkt)

İnmenin etyoloji ve şiddetinin belirlenmesi inme hastalarının uygun tedavisine karar verilmesinde kritik önem taşır. İnmenin şiddetinin ve beyin hasarının derecesinin Glaskow Koma Ölçeği (GKS) (Tablo. V) ve NIHSS inme ölçeği (National Institutes of Health Stroke Scale) (Tablo. VI) kullanılarak değersel olarak belirlenmesi hem tedavi hem de hastanın prognozu önemli ipuçları verir. İnme için tedavi edici madde ve yöntemlerle yapılan klinik araştırmaların çoğunda bu skalalar kullanılır ve tedavi endikasyonları özellikle trombolitik tedavinin başlatılıp başlatılmayacağına⁴⁰ kararı kısmen bu ölçeklere dayandırılır.⁴⁰ Dolayısıyla bu ölçeklerin kullanılması inme hastalarının ilk değerlendirilmesinde gittikçe daha da önem kazanmaktadır¹.

6.2. Laboratuvar İncelemesi

Hastaların uygun tedavisinin belirlenmesi için temel hematolojik ve serum biyokimyası testlerinin yapılması gereklidir¹. (Tablo VII) Tam kan sayımı ile serebral doku hipoksisine katkıda bulunabilen bir anemi, polisitemi, orak hücre anemisi veya tüketim koagülopatisi gibi bir kan hastalığının olup olmadığı belirlenebilir. Bu nedenle periferik kan yayması incelenmelidir⁴². Hiperkoagülobilite veya trombotik trombositopenik purpura⁴³ veya iskemik ve hemorajik inmelere yol açabilen idiyopatik trombotik purpuranın belirlenmesi için trombosit sayımı gereklidir.

Tablo V. GKS (Glaskow Koma Ölçeği)⁴¹.

Göz açma	
Kendiliğinden açar	4 puan
Sesli uyararla açar	3 puan
Ağrılı uyararla açar	2 puan
Yanıt yok	1 puan
Motor yanıt	
Emirlere uyar	6 puan
Ağrıyı lokalize eder	5 puan
Ağrıdan kaçar	4 puan
Ağrıya fleksör yanıt	3 puan
Ağrıya ekstensör yanıt	2 puan
Yanıt yok	1 puan
Sözel yanıt	
Anlamli yanıt verir	5 puan
Ağrılı uyararla anlamli yanıt	4 puan
Anlamsız yanıt	3 puan
Anlaşılmayan kelimeler çıkarma	2 puan
Yanıt yok	1 puan

Endokardit gibi enfeksiyöz etyolojilerin veya pnömoni gibi ikincil enfeksiyonların tanımlanmasına yardımcı olması ve lösemi gibi hematolojik kanserlerle ilişkili inmenin ekarte edilmesi için beyaz küre sayımı da önemlidir. Yüksekliğinde kanama kaynağını dışlamak ve antikoagülasyon veya trombolitik tedavi protrobin zamanı ve kısmi tromboplastin zamanının ölçülmesi gereklidir. Kan yoğunluğunu artırabilen antikardiyolipin antikor⁴⁴, protein C⁴⁵, protein S⁴⁶ ve fibrinojeni de içererek şekilde yapılan daha detaylı koagülasyon incelemeleri ile özellikle genç inme hastalarında hiperkoagülabilite araştırılmalıdır⁴⁷. Özellikle hiperglisemi ve hipoglisemi başta olmak üzere inmenin şiddetine katkıda bulunan metabolik bozuklukların tanımlanması için biyokimyasal kan analizleri yapılmalıdır. Fokal nörolojik bozukluklar gösteren diyabetiklerde kapiller kan şekeri ölçümü yapılması uygun olacaktır.

Tablo VI. NIHSS İnme Ölçeği¹.

<p>1. Bilinç düzeyi 0=Uyanık, tepkiler canlı 1=Uykulu, küçük uyarılarla uyandırılabilir 2=Tamamen tepkisiz, sadece refleks ve otonom fonksiyonlar vardır.</p>	<p>8.En iyi motor kol (Kol 90 derece tutulur) 0=Kol 90 derecede 10 saniye tutulur 1=10 saniyeden daha az tutulur 2=Kolu 90 dereceye getiremez 3=Kol düşüyor, yer çekimini yenemez 4=Hiçbir hareket yok, tam pleji</p>
<p>2. Bilinç düzeyi sorgusu (Ay? Hastanın yaşı?) 0=Her ikiside doğru 1=Biri doğru 2= İkiside yanlış yada yanıt veremiyor</p>	<p>9.En iyi motor bacak (Bacak 30 derecede 5 saniye tutulur) 0=Bacak 30 derecede 5 saniye tutulur 1=Bacak 5 saniyeden daha az tutulur 2=Bacak yer çekimini yenmekte zorlanır. 30 dereceye getirilemez 3=Yer çekimini yenemez 4=Hiçbir hareket yok, tam pleji</p>
<p>3. Bilinçdüzeyi komutları (Gözlerini aç/kapa, elini kapa) 0=Her ikiside doğru 1=Biri doğru 2=İkiside yanlış yada yanıt veremiyor</p>	<p>10.Ekstremite ataksisi (Parmak-burun, topuk-incik testi) 0=Yok 1=Bir ekstremitede var 2=İki ekstremitede var</p>
<p>4. En iyi dil (Resim-cisim adlandırır) 0= Normal 1= Hafif adlandırma hataları ve anlatımda bozukluk vardır 2= Sessiz veya global afazik</p>	<p>11.Fasiyal parazi 0=Normal 1=Minimal 2=Parsiyel 4=Tam</p>
<p>7.Dizartri 0=Normal 1= kelimeleri hafif karıştırır, anlaşılabilir 2=Anlaşılmaz konuşma</p>	<p>12.Duyusal (Yüz, kol, bacak, gövde, iğne ucuyla iki taraflı test edilir) 0=Duyu kaybı yok 1=Orta derecede duyu kaybı 2=Ciddi veya tam duyu kaybı</p>
<p>6.Bakış (Sadece horizontal göz hareketleri) 0=Normal 1=Parsiyel bakış paralizisi 2=Zorlu deviyasyon, total bakış paralizisi</p>	<p>13.İhmal 0=Yok 1=Görsel, işitsel, dokusal söndürme fenomeni 2=Şiddetli veya total duyu kaybı, dokunulduğunun farkında değil</p>
<p>5.Görme alanı (Her iki alanda test edilir) 0=Normal 1=Asimetri 2=Tam hemianopsi 4=Kortikal körlük</p>	

Tablo VII İskemik İnmeden Şüphelenilen Hastalarda Önerilen Tanısal Laboratuvar testleri⁵⁴.

Tam Kan Sayımı
Sedimantasyon
Kan Glukoz Düzeyi
Serum Elektrolitleri (Mg ve Ca'da içermeli)
Serum Kreatinin Düzeyi
Protrombin, Parsiyel Tromboplastin Zamanı
Elektrokardiyografi (EKG)
Akciğer Grafisi
İdrar Tetkiki
BBT veya MRG
Karotid Doppler USG
Holter Monitör
Transtorasik veya Özefageal EKO
BBT veya MRG Anjiyografi
Lomber Ponksiyon

Çünkü hem hipoglisemi hemde nonketotik hiperosmolar durum fokal nörolojik bozukluklarla kendini gösterebilir. Bu bozukluklar glikozun ayarlanmasıyla geri döner. Hiperglisemi iskemik inmenin sonlanımını olumsuz yönde etkileyebilir⁴⁸. Hiponatremi serebral ödemi artırarak iskemik inmenin sonlanımını kötü yönde etkileyebilir. Kalsiyum ve potasyum anormallikleri iskemik beyin bölgelerinde yetersiz beslenmeye neden olan kalp ritim bozukluklarına katkıda bulunabilir. Karaciğer fonksiyon bozuklukları ve böbrek anormallikleri inmeli bir hastada bilinç düzeyini değiştirerek daha ileri komplikasyonlara yol açabilir. Yüksek kreatinin fosfokinaz düzeyi, eş zamanlı olarak miyokard infarktüsünü tetikleyebilir. Fakat uzun süre hareketsiz yatan

hastalarda da serum kreatinin fosfokinaz yükselebilir veya doğrudan iskemiyeye bağlı olarak artabilir¹. İnmeye neden olabilen veya inmeden kaynaklanan ve yaşamı tehdit edici bir hal alabilen kalp ritim bozukluklarının tanımlanması için EKG önemlidir. Atriyal fibrilasyon serebral iskeminin en önemli risk faktörlerinden biridir. Bu nedenle inmeli hastaların yatırılarak, monitörize edilmesi gereklidir^{49,50,51}.

6.3. Serebral İskemide Ayırıcı Tanı

Ani gelişen nörolojik fonksiyon kaybı nedeniyle serebrovasküler hastalığın ayırıcı tanısında zorluk olmadığı düşünülür. İnmenin birincil tanısı nörolojik bakıya dayanır. Hasta ve/veya hastanın ailesinden öykü alınmasında zorluklar yaşanabilir^{52,53}.

Ayrıcı tanı hızla yapılmalıdır. Hasta yönetimi ani gelişen nörolojik defisit, hasta veya gözlemleyen kişiden dikkatli öykü alma ile başlar. Hastaneye başvuru sırasındaki klinik tablo hastanın mevcut tablosu ve öntanısı hakkında bilgi vererek inme tanısında yol gösterilir⁵⁴. Öykünün detaylandırılması, laboratuvar testleri tanıyı daha da kesinleştirmeye yardımcı olur. (Tablo VIII)

Tablo VIII. İskemik İnme Benzeri Semptom Yapan Vasküler Olmayan Sebepler⁵⁴.

Demiyelizan Hastalık (örneğin Multipl Skleroz)
Tümör
Abse, Ensefalit veya diğer enfeksiyonlar
Metabolik Bozukluklar (Hiper-hipoglisemi, Hiper-hipokalsemi, Hiper-hiponatremi)
Postiktal Defisit
Travma (subdural hematoma, kontüzyon)
Migren

7. Serebral İskemide Tedavi

İskemik inmenin tedavisinde amaç, hasarlı beyin dokusunu en az düzeye indirmek, oluşabilecek ikincil hasarları engellemektir. Ayrıca akut dönemde oluşabilecek komplikasyonların önüne geçmekte tedavinin diğer amacıdır.

Antiagregan, antikoagölan, trombolitik, antiödem ve nöroprotektif tedaviler bu yaklaşımların ana başlıklarını oluşturmaktadır².

7.1. Akut İskemik İnmede Antiagregan Tedavi

Akut iskemik inmede üzerinde en çok araştırma yapılmış antiagregan ajan aspirindir. Tiklopidin, klopidogrel, dipiridamol ve glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri ile akut dönemde tedavi konusunda yeterli bilgi henüz mevcut değildir. Aspirinin akut iskemik inmelerdeki rolünü araştıran üç önemli çalışma yapılmıştır. Bunlar MAST-I (Multicentre Acute Stroke Trial), IST (International Stroke Trial) ve CAST (Chinese Acute Stroke Trial) çalışmalarıdır².

IST çalışmasında, ilk 14 gün boyunca sadece 300 mg aspirin tedavisi verilmiş olan grup ile aspirin dışı tedavilerin uygulandığı gruplar karşılaştırıldığında, sadece aspirin tedavisi uygulanan grupta tekrarlayan iskemi oranı %2,8 olarak izlenirken, aspirin dışı tedavi alan grupta bu oran %3,9 olarak saptanmıştır. Benzer şekilde aspirin grubunda ölüm oranında istatistiksel olarak düşük izlenmiştir. Tüm sonuçlar ortak olarak değerlendirildiğinde, aspirin ile tedavi edilen her 1.000 hastadan 11'inde iskemik inme engellenmiş, ancak bir hastada intrakranial kanama gözlenmiştir⁵⁵.

CAST çalışmasında ise 20.653 hastaya 160 mg aspirin tedavisi, ilk 48 saat içerisinde başlanmış, 4 hafta bu tedaviye devam edilmiştir. Aspirin grubunda izlenen ölüm oranı %3,3 iken plasebo grubunda bu oran %3,9 olarak saptanmıştır. İki grup arasında aspirin lehine ölüm oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Tekrarlayan inme oranındada aspirin lehine azalma saptanmıştır⁵⁶. Bu çalışmada ekstrakranial kanamalardaki artış aspirin grubunda istatistiksel olarak anlamlı iken; intrakranial kanamadaki artış, istatistiksel olarak anlamlı değildir. IST ve CAST çalışması ortak ele alındığında aspirin tedavisi verilen her 1.000 hastadan 11'inde iskemik inme engellenirken, 2 hastada intrakranial kanama gözlenmiştir^{55,56}.

Aspirin ve streptokinazın akut iskemik inmedeki rolünü araştırmayı planlayan ve streptokinaz grubunda artan intrakranial kanama nedeniyle

yarıda kesilen MAST-I çalışmasında, aspirin alan grup ve plasebo alan gruplar karşılaştırıldığında, aspirin alan grupta erken ölüm sıklığının plasebo grubuna göre anlamlı azaldığı izlenmektedir. Ancak hasta sayısı az olan ve alt grup analizleri yetersiz olan bu çalışmaya dayanarak net bir yorum yapmak mümkün değildir⁵⁷.

Akut iskemik inme olgularında belirgin sakınca yoksa ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile hemorajik inme dışlanmışsa, aspirinin bütün hastalara rutin başlanması gerektiği ileri sürülmüştür. Akut iskemik inme klavuzlarında bu doğrultuda aspirin kullanılmasını önermektedir⁵⁸.

7.2. Akut İskemik İnmede Antikoagülan Tedavi

Akut iskemik inmelerde kullanılan tedavi seçeneği olan antikoagülasyon tedavinin etkinliğini kanıtlayan bir çalışma henüz yapılmamıştır. Heparin tedavisinin iskemik inmelerde ilerlemeyi engellediği, embolik kökenli inmelerde tekrarlayan embolileri azalttığı ve ileri derecede atesklerotik büyük damarlarda tıkanıklığı önlemede etkin olduğu düşünülmekle birlikte, literatürde bunu kanıtlayan çalışmalar yoktur².

Kardiyoembolik inmede erken dönemde tekrarlayan emboli riski 1983 yılında "Cerebral Embolism Study Group"⁵⁹ ve 1986 yılında yayınlanan "Cerebral Embolism TASK Force"⁶⁰ çalışmalarında %2-22 oranında saptanmıştır⁶⁰. Erken dönemde heparinizasyonun tekrarlayan emboliyi engellediğine dair sonuçlar elde edilmekle beraber, elde edilen fayda ile heparinizasyon sonrası ortaya çıkan komplikasyonlar göz önüne alındığında bu hasta grubunda heparinizasyon için kesin bir karara varmak mümkün değildir. Heparine bağlı komplikasyonlar ortalama olarak her 100 hastanın 5'inde görülmektedir. Orta serebral arterin geniş infarktlarında, yüksek doz veya bolus heparin uygulaması ile antikoagülasyonda ve kontrol edilemeyen hipertansiyonlu olgularda sakat kalımda artış olduğu gözlenmektedir².

1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda ise erken dönemde tekrarlayan iskemik inme oranları daha düşük düzeylerde saptanmıştır. Kay ve arkadaşları bu oranı 10. günde %1,3 olarak rapor etmiştir⁶¹. Benzer şekilde

TOAST çalışmasında 7. günde %1,2⁶², IST çalışmasında 14. günde %2,8-4,9 (5049) ve CAST çalışmasında 28. günde %1,6-2,1 oranında tekrarlayan iskemik inme atakları bildirilmiştir⁵⁶. Bu yeni bilgiler ışığında risk/yarar hesaplarının tekrar gözden geçirilmesinin gerekliliği ortaya çıkmıştır².

Antikoagülasyonun etkinliği konusundaki çelişkilere ek olarak verilecek olan heparin tedavisinin şekli ve dozu hakkında bir görüş birliği mevcut değildir. Bolus enjeksiyon ve takiben devamlı infüzyon bir tedavi seçeneği olarak ortaya atılmıştır. Her ne kadar bolus enjeksiyonu ile tedavi etkinliğinin ortaya çıkmasında zaman kazanmak bir avantaj olsa da, bolus enjeksiyonunun intrakraniyal kanamayı artırdığı gözlenmiştir. Bu tedavi seçeneği venöz tromboemboli ve anstabil anjina pektoris olgularında güncelliğini korusa da, iskemik inmeli hastalarda tedavi etkisindeki gecikme komplikasyon riskine tercih edilmektedir ve bunun için bolus doz verilmeksizin devamlı heparin infüzyonu uygulanır. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerde ise tedavi etkinliğini monitorize etme zorunluluğu mevcut değildir. Son dönemlerde ortaya çıkan heparinoidler ile ilgili henüz yeterli klinik tecrübe mevcut değildir².

Akut iskemik inmede antikoagülasyon ile ilgili olarak geniş hasta serilerinde yapılan çalışmalar ve sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

Kay ve arkadaşları, 1995 yılında 308 akut iskemik inmeli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, ilk 48 saatte başlanmak üzere, düşük doz nadroparin (düşük molekül ağırlıklı heparin), yüksek doz nadoparin ve plasebo tedavisi olmak üzere üç grup oluşturmuşlar. Altıncı ayda ölüm ve sakat kalım yönünden değerlendirildiğinde, düşük nadoparin tedavisi alan grupta %45, yüksek nadroparin tedavisi alan grupta %52 ve plasebo alan grupta %65 olduğu saptanmıştır⁶¹. Erken ölüm, komplikasyonlar ve hemoraji açısından ise fark izlenmemiştir. Alt grup analizlerinden anlamlı sonuçlar çıkaracak genişlikte bir çalışma grubu olmadığından hasta seçimi konusunda belirgin fayda elde edilmemiştir⁶¹.

19.345 akut iskemik inmeli hastayı içeren IST çalışmasında heparin tedavisi alan ve almayanlar olarak iki ana gruba ayrılmış ve heparin alan

grubun yarısına 5000 ünite heparin subkutan günde iki doz, diğer yarısına da 2500 ünite heparin subkutan günde iki doz verilmiştir. Tedaviye ilk 48 saat içerisinde başlanılmıştır. 14. günde heparin ve plasebo alan gruplar arasında ölüm oranları arasında fark gözlenmemekle beraber, heparin alan grupta semptomatik hemorajiye bağlı ölüm oranları anlamlı derecede yüksek izlenmiştir. Tekrarlayan iskemik atak oranları heparin alan grupta azalmakla beraber hemorajik inme oranlarının arttığı saptanmıştır. Ölüm ve ölümcül olmadan tekrarlayan inme oranları arasında heparin alan ve almayan grupta fark saptanmamıştır. Heparin alan hastalarda daha fazla beyin dışı kanama ve daha az pulmoner emboli izlenmiştir. Geniş infarkt alanı olan hastalarda heparin tedavisi ile sakat kalımda yükselme saptanmıştır. Atrial fibrilasyonu olan hastalar, tüm grup ile karşılaştırıldığında heparin tedavisine oranla daha yüksek oranda risk azaldığı gözlenmektedir. Ancak bu alt grupta semptomatik hemorajiye dönüşüm riski de artmış olarak izlenmiştir (%2,1). 6. ay itibarıyla ölüm ve sakat kalım oranında heparin alan ve almayanlar arasında fark izlenmemiştir. Ayrıca eski çalışmalarla uyumlu olarak heparin tedavisinin venöz tromboemboliyi engellediği sonucuna varmıştır⁵⁵.

Bir çok araştırma antikoagülan tedavinin, erken tekrarlayan inmeyi önleme, kötüleşmeyi durdurma, prognozu düzeltme ve ölümü azaltma yönünde bir yararı olmadığını göstermiştir. Tromboembolizm fizyopatolojisini bilen deneyimli bir klinisyen, heparinin kırmızı trombusun büyümesini ve emboli kaynağı haline gelmesini engellemek için (çok seçici davranarak), bazı durumlarda bu ajanı kullanabilir. İleri derecede dar aterosklerozlu büyük damar, kardiyoembolik inme, dural sinüs ve venöz tromboz açısından yüksek risklidir⁶³. Seçilmiş hastalara acil antikoagülasyon endikasyonu koyan hekimlerin, farklı uygulama stratejileri vardır. İntravenöz heparin kullanımında aPTT değerinin, bazalin 1,5-2 katı kadar yükseltilmesi sağlanır. Hipertansif ve inme öyküsü bulunan hastalarda kanama riskinin daha yüksek olduğu unutulmamalıdır⁶³.

Başka bir uygulama intravenöz heparin vermeksizin oral warfarinle başlamaktır. INR 2,5-3 civarında tutulacak şekilde doz ayarlaması yapılır.

Yüksek warfarin dozlarından kaçınmak gerekir. Günde 5 mg tek doz warfarinle optimum INR düzeyine birkaç günde ulaşılır⁶³.

Kardiyoembolik inme olgularında; atrial fibrilasyon, mural trombus, yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü gibi erken tekrarlayan inme riskini artıran koşullar varsa, intravenöz heparin ve warfarini birlikte başlamak tercih edenler vardır. Bu durumda aPTT ve INR değerleri dikkatlice monitörize edilir. INR yükselmesi sağlandıktan sonra heparin kesilerek, warfarinle uzun dönem sekonder korumaya devam edilir⁶³.

7.3. Akut İskemik İnmede Trombolitik Tedavi

Trombolitik tedavinin amacı, beyin kan akımını tekrar sağlamaktır ve iskemik hasarı azaltmaktır. Trombolitik tedavide plazminojen aktivatörleri kullanılır. Bunlar plazminojeni plazmine çevirir, plazmin de fibrini parçalar⁶⁴. Akut iskemik inmede trombolitik tedavi uygulaması yeni değildir. Susman ve Finch 1958'de ilk kez, intravenöz (IV) yolla plazminojen kullanmışlar ve intraserebral kanama komplikasyonunun fazlalığına dikkat çekmişlerdir. Bu tip bir tedavinin, ancak erken dönemde uygulanabildiğinde yararlı olabileceği belirtilmiştir. BBT öncesi bu dönemde, 1970'li yılların başına kadar daha çok IV Streptokinaz daha sonra ise IV Ürokinaz denendiği görülmektedir². 1963 yılında Mayer ve arkadaşları IV Streptokinaz ile ilk randomize kontrollü çalışmayı yayınlamıştır. İlk 72 saatte, 73 hastayı 37'si IV Streptokinaz ve tam doz heparin, 36'sını ise sadece heparin alacak şekilde sınıflandırmışlar, sonuçta; iyi prognoz açısından fark belirmediğini ancak ölüm ve semptomatik serebral kanama oranının streptokinaz grubunda 3,5 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma akut inme tedavisinde trombolizisin etkinliğini incelemeye yönelik çalışmaları tam anlamıyla başlatmıştır².

1980'lerin başına dek yaklaşık 20 yıllık bir süre içinde birkaç çalışma dışında trombolitik tedavi denemesi olmamıştır. BT öncesi bu dönemde tümör yada kanama gibi diğer lezyonların ayırımındaki problemlerin ve uygulamanın da genel olarak ilk 36 saatte yapılmasının sonuçlara olumsuz etkisi olduğu düşünüldüğünden, bu tedavi yöntemi özellikle 1980'li yılların ortalarında

İtibaren tekrar gündeme gelmiştir. Özellikle 1995 yılında bu konudaki büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmaların bitirilmesi ve arkasından yayınlanması ile SVH'lar gündemin ilk sırasına oturmuş ve klinik nörolojinin en çok konuşulan konularında birisi olmuştur. Bugüne dek literatürde bu tarz tedavinin uygulandığı hasta sayısı 5.000'ni geçmiştir².

Kısaca pıhtı ile tıkanmış bulunan serebral damarın pıhtı eritici ilaçlar ile açılması demek olan trombolitik tedavinin kullanıldığı randomize veya açık olgu serisi çalışmaları, semptom tabanlı ve anjiyografi tabanlı olmak üzere 2 gruptur. Bunlarda tedavi uygulaması semptom tabanlı çalışmalarda daha çok IV (sistemik) iken, doğası gereği anjiyografi tabanlı çalışmalarda daha çok (lokal) intra-arteriyel'dir. Semptom tabanlı çalışmalarda; tüm dışlama kriterlerini içerecek şekilde değerlendirme yapabilmek süresi kısaltmakta ve tedavi daha erken uygulanabilmektedir. Bu süre yaklaşık olarak 90 dakikadır ve anjiyografi tabanlı çalışmaların yarısı kadardır. Ancak anjiyografi yapılmadığından tanı sorunu hiçbir zaman tam anlamıyla aşılamamaktadır².

Hem bu konudaki anjiyografi çalışmalarından, hem de anjiyografi tabanlı tromboliz çalışmalarının kontrol gruplarından elde ettiğimiz bilgilere göre, tedavi penceresi olarak öngörebileceğimiz ilk 6 saat içinde, akut iskemik inme hastalarının yaklaşık %20'sinde anjiyografik olarak gösterebileceğimiz, yani nispeten büyük damarlara lokalize bir tıkanma yoktur. Spontan rekanalizasyon oranı zaman içerisinde giderek artmaktadır. İlk 6 saatte yaklaşık % 75-80 hastada saptanan trombüsler ise genellikle büyük olup; %10 oranında da birden fazla yerdedir. Bu oran aslında kliniğin ağır ve infarktında büyük olacağı hastalardaki orandır. Tüm inme hastaları düşünülürse kuşkusuz daha az olacaktır. Ama trombolitik tedavinin esas hedef kitlesi zaten ağır hastalardır. Aynı zamanda anjiyografi ile küçük arteriyollerin net olarak görüntülenemediği de unutulmamalıdır. Yani bazen semptom oluşturan bir infarkt anjiyografide görülmeyen bir tıkanıklıktan kaynaklanıyor olabilir. Bu durum sadece tıkanıklık olan hastaların konu edildiği "anjiyografi tabanlı" çalışmalarda göz ardı edilmiştir. Anjiyografi negatif hastalarda trombolizisin etkinliği konusundaki bilgilerimiz ise kısıtlıdır. Ancak . NINDS-rtPA (National

Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study, 1995) çalışmasından bildiğimize göre, küçük damar hastalığı olanlar da, bu tedaviden yararlanırlar. Bu çalışmada tipik olarak. Anjiyografik damar içi trombusun belirlenebildiği aterotrombotik/embolik veya kardioembolik inmeli hastalar ile bu grup arasında tedavinin yararlılığı bakımından fark olmadığı net olarak ortaya konulmuştur².

Spontan rekanalizasyonun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Endojen fibrinolizin aktive olması neden olabilir. Zaman geçtikçe rekanalize olan hasta oranı artsa bile, rekanalizasyon şansı pıhtı retraksiyonu nedeniyle giderek azalmaktadır. Bu sıklığın giderek büyüyen artışını açıklayıcıdır. Aslında trombolitik tedavinin etkin uygulanımı için pıhtının kompozisyonunu bilmemiz gerekir².

Serebrovasküler pıhtılar ve emboliler, fibrin, eritrosit, trombosit, kolesterol kristalleri ve kalsifiye partiküller gibi çok çeşitli partiküller içerir. Pıhtıdaki fibrin ne kadar fazla diğer maddeler ne kadar az ise trombolitik tedavi o kadar etkin olur. İnsan ve hayvanlarda trombolitik tedavi amacıyla kullanılan ajanlar çeşitli olup en sık denenmiş olanlar rtPA (recombinant tissue Plasminogen Activator), streptokinaz, ürokinazdır. rtPA'nın fibrine bağlı durumdaki plazminojene karşı aktivitesi serbest plazminojenden 400 kat daha fazladır ve fibrin spesifik plazminojen aktivatörü olarak isimlendirilir. Fibrin spesifik olmayan plazminojen aktivatörleri fibrine yüksek afinite gösterdiği halde sensitivitesi düşük olduğundan bir taraftan fibrini yıkarken aynı zamanda albümin, faktör 5, 8, 9, 10 ve a2-antiplazmin gibi maddeleri de yıkar. Bu nedenle sistemik koagüloolitik bir durum oluşturur ve kanamaya meyil artar. Fibrine özgün olmayan ajanlar sistemik viskozitede azalmaya neden olarak mikrosirkülasyon üzerine olumlu etkiler yaratır². Trombolitik ajanlardan intravenöz rtPA, akut iskemik inme tedavisinde kullanım izni alan ilk ajan olmuştur. NINDS-rtPA çalışmasında tedavi edilen her 100 kişiden 13 kişinin iyileştiğinin gösterilmesi akut iskemik inme tedavisinde bir devrim sayılmış ve rtPA ilk spesifik terapötik ilaç kabul edilmiştir. rtPA ile birlikte; ilacın hastalara verilme süresi, en az riskle en çok yarar görececek bireylerin seçimi ve tedavi

etkinliğinin ölçüm kriterleriyle ilgili tartışmalar yoğunlaşmıştır⁶⁴.

NINDS çalışması; Amerikada 8 merkezin katılımıyla yapılmış olan randomize kontrollü bir çalışma olup, 624 hastada iki basamaklı olarak rtPA'nın etkinliğini araştırılmıştır. Birinci kısım da ilk 24 saat içinde rtPA'nın tam düzelme veya NIHSS de 4 puandan fazla azalma olarak belirlenen "erken klinik düzelme"ye, ön çalışma tarzında olan ikinci kısımda ise 3.ay sonunda "ölüm ve sakatlık derecesi üzerine olan etkisi" incelenmiştir². Bu çalışmada hasta alma ölçütleri geniş tutulmuştur. Belirlenebilen ani başlangıçlı, kesin iskemik inme kliniği olan erişkin hastalarda, ilk 3 saatte tedavi uygulanmıştır. Büyük klinik çalışmaların ölçütleri doğrultusunda trombolitik tedavi planlanan hastalarda aranacak koşullar vardır⁶⁴.

Çalışmaya alınmama ölçütleri ise (Tablo IX) iskemik inmeyi taklit eden ve kanama riskini arttıran durumlardır. Hipoglisemi, hiperglisemi, inme başlangıcında epileptik nöbet, intrakraniyal kitle ve intra serebral kanama ilk katagorideki dışlama ölçütleridir. Protrombin zamanı (PTZ) 15'in üzerinde olanlar veya son 48 saatte heparin alanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Son 3 ay içinde inme geçirenler aspirin kullananlar çalışmadan çıkartılmıştır. Diğer bir önemli dışlama kriteri ise hipertansiyondur. Diyastolik kan basıncı >110 mmHg ve/veya sistolik kan basıncı >185 mmHg olan hastalar dışlanmıştır. Bu çalışmada tedavi öncesi bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) çekilmesi zorunludur, fakat ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study,1995) çalışmasında erken infarkt bulgularının olmaması şeklinde bir dışlama ölçütü konulmamıştır. Eger BT'de serebral kitle veya kanama yoksa hastaya tedavi verilmiştir. Sonuçta hastaların %2-6'sında erken infarkt bulgularının gözlenmiş ve bu hastalar ayrıca değerlendirilmiştir. Klinik tablosu hızla düzelen hastalar da bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu çalışmada ilk 24 saatte yani erken dönemde düzelme oranlarına bakıldığında, rtPA grubu plasebo dan farksızdır. Ancak ilk 24 saat sonunda rtPA grubunda klinik tablodaki düzelme diğer gruptan ortalama olarak daha düşüktür. Benzer şekilde 3. ay sonunda rtPA tedavisinin fonksiyonel gidişata olan etkisi olumludur²

Tablo IX. Trombolitik Tedavi Verilecek Hastalarda Dışlama Ölçütleri¹.

<p>NINDS-rtPA Çalışması Dışlama Kriterleri</p> <p>Herhangi bir zamanda intrakraniyal kanama Son 3 ay içinde inme veya kafa travması Son 21 gün içinde GİS ve GÜS kanaması Son 14 gün içinde büyük cerrahi Son 7 gün içinde komprese edilemeyecek bölgeden arteriyel girişim Oral antikoagülan kullanımı (PTZ >15 sn) Son 48 saat için heparin kullanımı (aPTT normalden uzun) Trombosit sayısı < 100000 Kan şekeri < 50 mg/dl veya > 400 mg/dl Hızlı düzelen ve minör semptomlarla karakterize inme Subaraknoid kanamaya uyar klinik belirtiler İnme başlangıcında epileptik nöbet olması Büyük, erken geri-dönüşsüz infarktın BT bulguları Sistolik KB > 185mmHg , Diyastolik KB >110 mmHg Kan basıncı regülasyonu için agresif tedavi gerekliliği Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü Derin koma Gebelik</p>
<p>ECASS Dışlama Kriterleri</p> <p>Çok ağır nörolojik defisit Hafif nörolojik defisit Düzelen nörolojik defisit BT' de büyük erken geri-dönüşsüz infarkt bulguları Önceden sakatlatıcı hastalığı olanlar Sistemik hastalıklar ve kanamaya meyilli durumlar 3 ay içinde travma, ameliyat, ponksiyon</p>

Fonksiyonel aktiviteyi kısıtlamayacak düzeyde nörolojik hasarı olan veya hiç olmayan hasta sayısını artıran bu tedavi, 3. ayda mortalite oranını arttırmamaktadır. Sağ kalım oranı rtPA grubunda plasebodan daima daha yüksek kalmaktadır. Tedavinin etkinliği yaş, inmenin yarattığı nörolojik hasarın ağırlığı, daha önceden aspirin kullanıp kullanmama durumu ve

başlangıçta yapılan inme sınıflamasına göre yani inmenin etyo-patogenetik tipine göre değişmemiştir. Laküner infarktlı olgular da diğer tipler kadar bu tedaviden yararlanmışlardır².

İlk 36 saatte meydana gelen semptomatik kanama tPA grubunda %6.4 olup, bu plasebo'nun %0.6'lık oranından daha yüksektir. Ayrıca tedavi grubunda daha fazla hasta serebral kanamadan ölmüştür. Ancak 3. ay sonunda ölüm oranı rtPA grubunda daha azdır. Kanama hemen tamamen ilk 24 saatte olmaktadır ve 36. saatten sonra olan kanamalar tedavi ile ilgili değildir. Kanamaların yaklaşık %20'sinin infarkt alanı dışında olması önemlidir. Kanayan hastaların prognozu oldukça kötüdür. Bu hastaların %61'i 3 ay içerisinde ölmüştür. Buna göre başlangıçta nörolojik hasarın ağır olması ve BT'de erken infarkt bulgusu olması kanamayı artırıcı faktörler olarak belirlenmiştir. Kranial BT'de ödem bulgusu olması da kanama riskini artırır. BT'de ödem belirtisi olanlarda hemorajik dönüşüm %30, olmayanlarda ise %4 oranında görülmüştür. Sigara tiryakiliği de tromboliz nedenli kanamaları azaltır, veya diğer bir deyişle sigara içenlerde trombolitikler daha az oranda kanamaya yol açmaktadır².

ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study,1995); inme tedavisinde trombolitik tedavinin diğer önemli bir ön açıcı çalışmasıdır. Bu çalışmada ilk 6 saatte, iskemik inmeli hastalarda 1.1 mg/kg dozunda rtPA IV olarak uygulanmıştır. Bu çalışmada NINDS'den farklı olarak serebral BT'de orta serebral arter sulama alanının 1/3'ünü aşan erken infarkt bulgusu olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Yine benzer şekilde ilk 24 saatte IV heparin veya antikoagülan kullananlar ve bilinç kaybı, bakın parezisi, hemiplo ve hafif defisitliler ile hızlı düzelenler çalışmadan dışlanmışlardır².

ECASS çalışmasında, eğitime rağmen bu kriterlere bakılmadan bazen uygunsuz hastalara da rtPA uygulanmıştır. Bu gerçekte eleştirilecek bir çalışma değildir. Aslında gündelik yaşam pratiğini yansıtan iyi bir değerlendirmedir. ECASS'da tüm popülasyonda tedavinin olumlu etkisi görülmemiştir. Ama hedef popülasyonda 3. ayda Rankin Ölçeği daha iyi düzeydedir. 30. gün ölüm oranı hedef grupta istatistiksel olarak anlamlı

çıkılmamakla beraber tedavi grubunda daha yüksektir. Tedavi grubunda 90. günde yardıma ihtiyaç duymadan yaşama oranı artmaktadır. Özellikle hedef grupta rtPA'nın bu olumlu etkisi barizleşmektedir. ECASS'ın daha sonra yapılan bir sonuç analizinde ölmeyen hastalarda kliniği ağır olanların bu tedaviden özellikle yararlanma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. rtPA ile düzelme hızlı, hastanede kalış süresi kısadır. ECASS'da 30. gün mortalitesi rtPA grubunda anlamlı olmamakla beraber yüksek olup, bunda plasebo grubundaki %15 gibi şaşırtıcı düşük oran da etkili olmuştur. Bu oran NINDS'de %21 idi. 90. günde tedavi grubunda %22.4, plasebo grubunda ise %15.8 ölüm gerçekleşmiş olup bu oran istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. Olgu ölüm hızında rtPA ile artma görülmüştür. Yine tüm popülasyonda intraserebral kanamadan ölme oranı rtPA ile artma göstermiştir. Ancak bu iki artış da hedef hasta popülasyonda belirmemiştir. Bu sonuç rtPA'nın sadece iyi bir hasta seçiminde güvenli olabildiğini ancak yine de riskli olduğunu işaret etmektedir. ECASS'ta parankimal intraserebral kanama oranı tedavi grubunda %19.8 olup plasebo'nun %6.5'lük oranından anlamlı olarak fazladır. Özellikle BT'de erken infarkt bulguları orta serebral arter sulama alanının 1/3'ünden fazla ise, bu hastalarda kanama fazla ve tedaviden yararlanma azdır. Kısacası tedavi bu durumda zararlıdır².

İnme başlangıcı ve tedaviye başlama zamanı arasındaki süre arttıkça tedaviden elde edilen fayda düşmekle beraber. İntraserebral kanama oranlarında süre ile ilişkili bir artış saptanmamaktadır. Sonuç olarak; çalışmalar ışığında üç önemli bulgu ortaya çıkmaktadır. Birincisi; erken tedavi trombolizden elde edilen fayda oranını arttıran en önemli etkendir. İkincisi; her ne kadar intravenöz tromboliz ilk üç saatlik zaman penceresindeki hasta grubu için onay almışsa da, bu zaman penceresinden sonra tedaviye başlanan bir grup hastada da tromboliz olumlu sonuçlar doğurabilmektedir; bu durumda hekime düşen bu hasta grubunu yakalayabilmektir. Son olarak da; tedaviye kadar geçen zaman ile birlikte kanama riskinde belirgin bir artış olmamaktadır. Başka bir ifade ile geciken tedavide fayda görülmemesinin nedeni kanama riskinde artış değildir; neden; muhtemelen zaman ilerledikçe

iskemiden kurtarılabilecek dokunun (penumbra) hızlı bir şekilde geri dönüşümsüz olarak kaybedilmesidir².

1958 yılından bu yana akut iskemik inmede 2000 kadar hastaya trombolitik tedavi uygulanmıştır. Trombolitik tedavi intra-arteriyel yolla verildiği zaman IV yola göre damarı rekanalize etme olasılığı daha yüksektir². Trombolitik ajanlar serebral anjiyografi sırasında doğrudan tıkanmış veya daralmış bir serebral arterin içine uygulanabilmektedir. Tipik olarak iskemik inmenin başlangıcından sonraki 6 saat içinde (tercihen ilk 3 saatte) uygulanmalıdır. Fakat intraarteriyel trombolitik ajanların uygulama süresi saatler alabilir. Doğrudan intraarteriyel ürokinaz ve tPA ile tıkanmış serebral yada vertebro baziller arterin açıklığının yeniden sağlandığını tanımlayan bildirimler vardır; bazı durumlarda klinik düzelme oluşmaktadır fakat kanama riski yüksektir¹.

İntra-arteriyel trombolitik tedavinin en önemli sakıncalarından biri rekanalizasyon sağlama işleminin nispeten uzun sürmesidir. Plasebo grubu olmayan bir çalışmanın sonuçları; retrospektif olarak IV rtPA çalışmaları ile karşılaştırılmış ve rekanalizasyon oranları IV tedavi verilenlere göre yüksek saptansa da nörolojik düzelme açısından anlamlı bir fark olmadığı ortaya konulmuştur. Bu bulgular kombine IV ve intra-arteriyel uygulama için randomize kontrollü çalışmaların gerekliliğini ortaya koymakta ve bu çalışmalar yapılan kadar klinik uygulama için yeterli bir kanıtın olmadığını göstermektedir. İntraarteriyel yaklaşımla rekanalizasyon oranı yaklaşık %64, IV yaklaşımda ise %40 olarak bulunmuştur. Her iki yaklaşımda ölüm oranlarına bakıldığında vertebro-baziller sistemde, intraarterial %49, IV %58, internal karotid ve orta serebral arter tıkanmalarında intra-arteriyel %19 ve IV %28 olarak bulunmuştur oran arteriyel yaklaşımda daha düşük olmakla beraber iki uygulama arasında belirgin bir fark görülmemiştir². Semptomatik intraserebral kanamalara bakıldığında zaman IV yaklaşımda kanama %7, arteriyel yaklaşımda ise %7,4 olarak tespit edilmiştir. Her iki yöntem arasında prognozlarda belirli bir fark gözlenmemiştir. İntra-arteriyel yaklaşımda tıkanan arterlerin kollaterallerini, tıkanma derecesini ve yerini görme ve ona göre trombolitik ajan verme ayrıca mekanik olarak rekanalizasyon yapma olanağı

vardır². Üç saat içinde bile, verilen rtPA'da parankimal kanama kontrol grubuna göre yüksektir. IV uygulama da, özel bir teknik ve alet gerekmeden anında uygulanabilir bir metottür. Buna karşın intraarteriyel yaklaşımda anjiyografi, kontrast madde enjeksiyonu, trombolitik ajanı vermek için geçen gecikme zamanı özellikle mikrokater kullanım becerisi, bunun içinde özel tecrübeli elemanların olduğu bir merkez gerekmektedir. Fakat intraarteriyel yaklaşımda tıkanan arterin kollaterallerini, derecesini ve yerini görme ona göre trombolitik ajan verme, ayrıca mekanik olarak rekanalizasyon yapma olanağı vardır. Bu intra-arteriyel tedavi için büyük bir avantaj olarak görülmektedir².

Trombolitik tedavi erken öldürücü ve semptomatik kanama yüksek olduğu halde, tedavi alan grupta ölüm ve sakatlığın azalması, bu olumsuz etkiyi gidermiştir. Seçilmiş hastalarda akut dönemdeki yüksek kanama riski, uzun dönemde yatalıklığın azalması için göze alınabilir⁶⁴. Görüldüğü gibi trombolitik uygulaması önümüzdeki yıllarda da serebrovasküler hastalıkların en önemli konularından biri olacaktır. Bu hastaların kaderini değiştirecek potansiyeli olduğu artık anlaşılmış olan bu yöntemin en kısa zamanda tüm detayları ile doğru olarak öğrenilmesi ve uygulanması kaçınılmaz olarak gereklidir².

7.4. Nöroprotektif Tedavi

Nöroprotektif tedavide amaç spontan veya terapotik rekanalizasyon anına kadar riskli nöronların canlılığını korumasını sağlamak ve reperfüzyon hasarını azaltmaktır. Ancak hayvan deneylerinden farklı olarak klinik araştırmalar ne yazık ki bu teorik dayanağı desteklememiş ve nöroprotektif ilaçlarla yapılan kontrollü klinik çalışmalardan bugüne kadar hiçbir sonuç çıkmamıştır⁶⁵.

Akut iskemik inme tedavisinde yararı en çok gösterilmiş olan tedavi reperfüzyon girişimleri olduğuna göre, reperfüzyon tedavisine nöroprotektif ilaçları eklemek, iskemik hasara karşı her bir seçeneği tek başına uygulamaktan daha etkili olacak gibi görünmektedir. Nöroprotektif tedavi ile aynı anda yada ondan hemen önce yapılacak trombolitik tedavinin,

nöroprotektif ilacın etkinliğini artıracığı varsayılır. Diğer yandan, önceden verilecek bir nöroprotektif ilaçta, reperfüzyon sağlayacak trombolitik ajanın verilmesine kadar geçen sürede, kurtarılabilir doku nöronlarının iskemiye dayanma gücünü artırabilir. Nöroprotektif ve trombolitik tedavi kombinasyonlarına birde fizyolojik koşulların eklenmesi, gelecekteki çalışma tasarımlarında daha çok yer alacaktır. İskemik hasarın kompleks yapısına karşı farklı girişimlerin potansiyel sinerjik etkilerinden yararlanılması amaçlanmaktadır⁶⁵.

8. Serebral İskeminin Komplikasyonları

İnme geçiren hastalarda, akut ve kronik dönemde birçok komplikasyon gelişebilir. (Tablo X). İnme sonrası komplikasyon gelişimi, farklı çalışmalarda %40-96 arasında değişen oranlarda belirtilmiştir. Gelişen komplikasyonlar, hem inmenin öldürücülüğünü artırır hem de rehabilitasyonun gecikmesine ve hastalarda daha çok sakatlık gelişmesine neden olmaktadır. İnme sonrası ilk günlerde görülen ölümler genellikle beyin hasarı sonucu gelişirken, olayı takip eden haftalarda olan ölümler genellikle inme komplikasyonları sonucu meydana gelir. Bu nedenle inme sonrası gelişebilecek komplikasyonların neler olduğunun bilinmesi ve mümkünse önlenmesi, gelişen komplikasyonların erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesi için önemlidir⁶⁶.

Silver ve arkadaşları yapmış oldukları 1000 vakalık bir iskemik inme serisinde ilk haftada ölen hastaların çoğunun beyin ödemi sonucu öldüğünü, 2. ve 3. haftalarda ise tıbbi komplikasyonlar sonucu öldüğünü saptamışlardır⁶⁶.

Tablo X. İskemik İnme Sonrası Gelişebilecek Komplikasyonlar⁶⁶.

Nörolojik ve Psikiyatrik Komplikasyonlar	Medikal Komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> * Beyin ödemi ve transtentoriyal herniasyon * Tekrarlayan inme * Epileptik nöbet * Hidrosefali * Uygunsuz ADH salınımı * Konfüzyon * Depresyon * Anksiyete bozukluğu * Baş ağrısı 	<ul style="list-style-type: none"> * Kardiyo-vasküler komplikasyonlar * Pulmoner komplikasyonlar * Metabolik komplikasyonlar * yüksek ateş * Enfeksiyonlar * Gastrointestinal kanama * Vennöz tromboembolizm * Bası yaraları * Düşmeler * Malnütrisyon * Ağrı * İdrar inkontinansı * Fekal inkontinans ve konstipasyon * Bulantı-kusma * Spastisite ve kontraktürler

9. Akut Faz Reaksiyonu

İnflamasyonun şiddet ve derecesinin laboratuvar testleri kullanılarak ölçülüp sınıflandırılmasında temel sorun, inflamasyon kelimesinin kendisi, neden ve nasıl kaynaklandığı ile ilgili belirsizlikle ilişkilidir. İnflamasyonun kusursuz bir tanımını vermek güçtür. Yüzyıllar boyunca inflamasyon, kızarıklık, şişlik, ağrı ve ısı artışı gibi bilinen klinik terimlerle tanımlanmıştır. Işık mikroskopunun bu alanda kullanılması, inflamatuvar hücreler yoluyla infiltrasyon gibi histolojik bir tanımlamaya yol açmıştır. Modern çağda inflamasyon, biyokimyasal yapılar ve moleküler düzeylerde gözlenen değişikliklerle tanımlanmaktadır. İnflamatuvar sürecin karmaşıklığı içinde inflamasyonun alışlagelmiş doku zedelenmesine lokal tepki tanımı, gerçek anlamını yansıtmaktan uzaklaşmaktadır. İnflamasyonun böylesine belirsiz bir tanımı laboratuvar testleriyle değerlendirilmesinin güçlüğünü açıkça ortaya koymaktadır⁶⁷.

Tüm sorunlara rağmen hekimler akut faz yanıtını kullanarak inflamasyon derece ve düzeyi hakkında bilgi sahibi olmaya çalışmaktadırlar⁶⁷.

9.1. Akut Faz Yanıtı

İnflamatuvar uyarıyı izleyen birkaç saat içinde toplu halde akut faz reaksiyonu (AFR) olarak adlandırılan çok sayıda sistemik ve metabolik değişimler kendini göstermeye başlar. AFR'nun birçok elementi inflamatuvar uyarının stresine karşı erken savunma veya uyum mekanizmalarını temsil eder ve doğuştan olan immün cevabı oluşturan unsurlar olarak kabul edilir⁶⁷.

AFR'nun ana bileşeni hepatositler yoluyla plazma proteinlerinin sentezindeki değişikliklerdir. Bu akut faz reaktanları doku zedelenmesinden sonra plazma konsantrasyonları ve kinetiklerinde çeşitli değişiklikler gösterebilirler. Seruloplazmin ve kompleman bileşenleri gibi bazı konsantrasyonlar normalin yüzde 50 üzerine çıkarken; α_1 -asit glikoprotein, haptoglobulin ve fibrinojen gibiler birden fazla katlanarak artmaktadır. İnsanlarda iki temel akut faz proteini olan C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) sıklıkla yüzlerce kat artarak sağlıklı durumlarda olması gerekenin üstüne çıkarken; ciddi inflamatuvar durumlarda 1000 kattan daha fazla artış gösterir. Buna karşın albumin, transferrin gibi negatif akut faz proteinleri düşüş gösterebilir⁶⁷.

Hepatositlerle akut faz protein sentezi, inflamatuvar sürece katılan sitokinler yolu ile oluşur ve aktive olmuş monosit, makrofaj, endotel hücreleri ve diğer hücreler tarafından salınır. İnterlökin-6 (İL-6) akut faz değişikliklerinin temel indükleyicisidir. İnterlökin-1 (İL-1) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi diğer sitokinler daha sınırlı rol oynar. Bu etkiler İL-1 reseptör antagonisti ve çözünebilir sitokin reseptörleri gibi sitokin fonksiyonunun modülatörlerinden ve diğer humoral moleküllerden etkilenir⁶⁷. IL-1, IL-6 ve TNF- α özellikle akut faz yanıtın sürdürülmesinde önemlidir. Oksidatif stresin kan-beyin bariyerinin membran ve protein içeriklerine direk etkisi dışında inflamatuvar sitokin üretimini tetikleyici ve mikroglialar ile lökositlerden proteaz salınımını arttırıcı etkisi vardır. Sitokinler kan-beyin bariyerinden sızıntıya ve membran adezyon

moleküllerinin yoğun sentezlenmesini arttırarak lökosit birikimine neden olurlar. Gerek hücre içi adhezyon moleküllerinin aterosklerozlu bölgede endotel tarafından yoğun üretilmesi, gerekse endarterektomi preparatlarında aktive T lenfositleri ve makrofajların bulunması, akut inflamatuvar cevabın, plak oynaklığı ve semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmektedir. İskemik inme geçirenlerde CRP ve SAA yüksek olarak bulunmaktadır. Ayrıca yüksek CRP düzeyi ile kardiyovasküler olaylar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Aspirin ve statinlerin CRP' yi düşürerek inme riskini azalttığına ilişkin veriler elde edilmiştir²⁷. Akut faz proteinleri her zaman bir düzen içinde değişmez, buda yapımın dengelenmesi için muhtemelen sitokinlerin etkileşimini ve değişik birlikteliklerini hatta değişen koşullarda ayarlanmasını içeren bağımsız ayarlanmış mekanizmaları gösterir. Evrenbilimsel varsayımlar akut faz protein konsantrasyonundaki değişimlerin, doku zedelenmesinin yol açtıkları ile baş edebilmek için fonksiyonel kapasitede gelişmeye yol açtığını düşündürmektedirler. Akut faz proteinlerine atfedilen fonksiyonel etkinlikler arasında konak savunmasına direk katılım (örn., kompleman yolağının aktivasyonu ile) proteinaz inhibisyonu ve antioksidan aktivite vardır. Akut faz proteinlerinin in-vitro etkileri in-vivo olaylara uygun olmayabilir ve bazı olgularda AFR yarar yerine zarar verebilir⁶⁷.

9.2. İnflamatuvar Yanıtta Lökositlerin Rolü

Mononükleer fagosit sistem, monoblastlar, promonositler ve monositler ve retiküloendotelal sistemin farklı doku makrofajlarından oluşur. Makrofajlar nötrofil fonksiyonlarının çoğuna sahip uzun süre yaşayan fagositik hücrelerdir. Ayrıca nötrofillerden farklı olarak birçok immünolojik ve inflamatuvar olaya katkıda bulunan sekretuar hücrelerdir. Monositler nötrofillere göre daha yavaş bir diapedesis ile dolaşımı terk ederler. Kandan dokuya geçtikten sonra farklı anatomik bölgelere özgün fonksiyonlar kazanmış makrofajlara dönüşürler ('büyük yiyiciler'). Alveolar makrofajlar, karaciğer kupfer hücreleri, splenik makrofajlar, peritoneal makrofajların, kemik iliği makrofajları, lenfatik makrofajlar, beyin mikroglial hücreleri ve dendritik makrofajlar hepsi

özelleşmiş fonksiyonlara sahiptirler. Makrofajlardan salınan ürünler arasında lizozim, nötral proteazlar, asit hidrolaz, arjinaz, kompleman parçaları, enzim inhibitörleri, bağlanma proteinleri, nükleozidler ve sitokinler (TNF- α , IL-1, -6, -8, -10, -12, -15, -18) yer alır⁶⁸.

Genel olarak monosit-makrofajlar, doğal immünite ile ilgili savunmanın ilk basamağında yer alırlar. Bununla birlikte, lipopolisakkaritlere bağlanma T lenfositlerine antijen sunma gibi fonksiyonların ve IL-1, TNF- α , IL-6, IL-12 gibi T ve B lenfositlerin antijen-özgün aktivasyonunda merkezi rol oynayan faktörlerin sekresyonunu yönlendirerek, kazanılmış immun yanıtın ortaya çıkmasında çok önemli rol oynarlar. Önceleri monosit-makrofajların immün sistemin esas antijen sunan hücreleri oldukları düşünülmüş olsa da, şu anda; dendritik/Langerhans hücrelerinin vücuttaki en güçlü ve en etkili antijen sunan hücreler oldukları açıktır. Monosit-makrofajlar antikorla-kaplanmış bakterileri, tümör hücrelerini ve bazı otoimmün hastalıklarda normal hemotopoetik hücreleri yok etme gibi doğal immün fonksiyonlara aracılık ederler. Aktive makrofajlar antijen-özgün olmayan litik aktivitede rol oynayabilirler ve tümör hücrelerini antikor yokluğunda ortadan kaldıracırlar. Bu aktivitelere geniş ölçüde sitokinler (TNF- α ve IL-1) aracılık ederler⁶⁹.

Nötrofil proteazlar, antimikrobial etkilerinin ötesinde önemli roller oynar: aynı zamanda kazanılmış ve doğal immün yanıtı güçlendirir veya baskırlar. Örneğin fagositoz sırasında salınan laktoferrin, TNF- α , IL-1 ve IL-2'nin salınımını azaltarak lenfosit proliferasyonunu inhibe edebilir. Proteinaz-3, monosit ve nötrofillerde membrana bağlı TNF- α ve IL-1'in serbest kalmasını sağlayarak bu sitokinlerin aktif formlarının salınmasını güçlendirdiği bildirilmiştir. Jelatinaz-B'nin pasif durumdaki IL-1'i aktif formuna dönüştürdüğü ve IL-8 aktivitesini; bu kemoatraktanı bölüp, salınımını artırma yoluyla nötrofil akımını artırarak güçlendirdiği gösterilmiştir. Bir çalışma serisinde nötrofil elastazın, makrofajlar üzerindeki fosfatidilserin reseptörlerini bölme ve bozma yetenekleri sayesinde, proinflatuvar bir rol oynadıkları öne sürülmüştür.

Apoptotik hücreler membran değişikliklerine girerek fosfatidilserin'in kendi reseptörü ile etkileşmesine ve Tümör Büyüme Faktörü (TGF- β) oluşturma yolunda, inflamasyonu baskılayan bir makrofaj yanıtı neden olurlar. Nötrofil elastazın varlığı bu etkileşimleri bozarak inflamasyonun sürmesine izin verebilir⁶⁷.

9.3. İnflamatuvar Yanıtta Trombositlerin Rolü

Dokuda lökositlerin birikmesi, inflamatuvar yanıt için gerekli bir olaydır. Lökositlerin damar dışına çıkmasının bugünkü modeli üç farklı yapışma (adhezyon) reseptörü ailesi olan selektinler, integrinler ve immüoglobülin üst-aile üyelerinin yer aldığı, bir seri çok basamaklı, ardışık lökosit-endotel hücre arası aktivasyonu gerektirir. Trombositler, lökosit birikimine de birçok yolla katılırlar. Dolaşımdaki kanda lökositler, daha çok trombosit PSGL (P-selektin ile ana lökosit ligandı)-1'in interaksyonu üzerinden aktive olmuş yapışkan trombositler üzerinde birikirler. Lökositlerin trombosit P-selektin üzerine olan bu ilk birikimini sıkı adhezyon ve migrasyonları izler. Bu etkileşimler, trombositlerin daha önceden damarsal yaralanmaya cevap olarak biriktiği hemostatik tıkaçlara lökosit toplanması için moleküler mekanizmalar sağlar. Araştırmalar göstermiştir ki trombositler, muhtemelen trombositlerde gösterilen PSGL-1 ile endotelial P-selektin arasındaki bir etkileşim yoluyla aktive edilmiş endotel hücreleri üzerine toplanabilirler. Bu temas trombositlerin aktivasyonu ile sonuçlandığında trombositler: stokin, kemokin, eikosanoid prekürsörleri veya doku iyileşmesini uyaran büyüme faktörleri gibi proinflamatuvar mediatörler salgılayabilirler⁶⁷.

Adhezyon moleküllerine ek olarak aktive edilmiş trombositler yüzeylerinde iki önemli proinflamatuvar mediatör barındırır. Trombosit aktive edici faktör (PAF) ve CD40 ligand (CD154). PAF makrofajlar, mast hücreleri, trombositler, nötrofiller, monositler, ve endotelial hücreler tarafından üretilen güçlü bir trombosit kümelenendirici bir fosfolipiddir. Trombosit aktivasyonu üzerine, PAF hızla sentezlenir ve endotel hücrelerinin plazma membranlarına yerleşir ve burada nötrofillerdeki kendi reseptörünü tanıyarak lökositlerin endotelial yüzeye integrinler aracılığı ile yapışmasıyla sonuçlanır. Aynı şekilde PAF,

yapışkan aktive trombositlerin yüzeyine yerleştiğinde, nötrofilleri bağlamak için P-selektin ile birlikte ortak hareket eder. CD40, TNF reseptör ailesinin bir üyesidir. B hücreleri monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve endotel hücrelerinde bulunurlar. Trombositler CD40'ın ligandı olan CD154'ün ana kaynağıdır. Aktive trombositler üzerindeki CD154'ün endotel hücreleri üzerindeki CD40 ile etkileşimi, endotelde E-selektin, VCAM-1 (vasküler hücre adhezyon molekülü), ICAM-1 (intersellüler adhezyon molekülü), kemokin IL-8, MCP (monosit kemoatraktan protein)-1 gibi moleküllerle proinflamatuvar reaksiyona sebep olur. Trombositler yapıştırdığında monosit, makrofaj ve fibroblastlar için kemotaktik olan Trombosit Geliştirici Faktör (PDGF) ve diğer bazı büyüme faktörleri sağlanır. PDGF: trombositler, monositler, makrofajlar, endotel hücreleri ve damar düz kas hücreleri tarafından üretilir, doku tamiri ve yara iyileşmesinde temel rol oynar. PDGF, inflamatuvar yanıtı yardım eden makrofaj, konnektif doku hücreleri ve düz kas hücreleri için güçlü bir mitojen ve kemoatraktandır⁶⁷.

9.4. Fibrinojen

Plazma fibrinojen değerleri yeni tanımlanmış risk faktörlerinden olup artmış düzeyleri aterosklerotik iskemik inme riski ve iskemik kardiyomiyopati riskini arttırmaktadır. Fibrinojen düzeyleri sıkı genetik kontrol altında olmasına rağmen çevresel faktörler de plazma düzeyini çok etkiler. Kan viskozitesini değiştirir ve kırmızı kürelerin ve trombositlerin agregasyonunu etkiler. Sigaranın bırakılması, egzersiz, hormon replasman tedavisi ve fibrat tedavisi plazma fibrinojen düzeylerini düşüren girişimlerdir. Fibrinojen düzeyinin 3.6 g/L düzeyinin üzerinde olması halinde geçici iskemik atak ve inme için OR 1.8'dir⁷⁰.

9.5. C-Reaktif Protein

C-Reaktif protein (CRP) tüm insanların plazmasında eser miktarda mevcuttur. 23 k-D subünitlerine kovalent olmayan bir bağla bağlanan 5 benzer altbirim içeren bir pentamerdir⁶⁷. Akut hastalığı olan bireylerin

serumlarında streptokokus pneumoniae'nın hücre duvarındaki C-polisakkaride bağlanabilen bir madde varlığı ilk kez 1930'da tanımlanmıştır. 1942'de bunun bir protein olduğu gösterilmiş ve C-Reaktif protein adı verilmiştir. İnflamatuvar yanıtta artacak olan ilk AFP'lerinden ve aynı zamanda en dramatik konsantrasyon artışı gösterenlerden biridir. Belli başlı sentez yeri karaciğerdir⁷¹.

CRP'nin en önemli aktivasyon fonksiyonları, birçok biyolojik ligand ile etkileşimden ve Fc-gama reseptörüne bağlanarak immün sistem hücreleri ile etkileşiminden sonra C1q'dan başlamak üzere⁷⁷ klasik kompleman yolunu harekete geçirmesidir. Böylece CRP doğal ve sonradan gelişen immünite arasındaki boşlukta köprü kurarak ve erken etkili inflamatuvar yanıt sağlayabilir. CRP'nin diğer fonksiyonları ise anti-inflamatuvar olmasıdır, bu CRP'nin inflamatuvar olayların seyri sırasında birçok patofizyolojik rolünün olabileceğini akla getirmektedir⁶⁷.

Akut inflamatuvar uyarıyı takiben CRP konsantrasyonları, doku zedelenmesinin yaygınlığı ile orantılı olarak 2-3 gün içerisinde, hızlı bir şekilde en üst düzeye ulaşır. Eğer devamlı bir uyarı yoksa CRP düzeyleri oldukça hızlı bir şekilde düşer. Yarılma süresi 18 saat kadardır. Ancak aktif romatoid artrit veya pulmoner tüberküloz gibi kronik inflamatuvar durumlarda veya yaygın malign hastalık varlığında serum CRP konsantrasyonları devamlı olarak yüksek seyredir⁶⁷. Diüurnal, mevsimsel ritimler, yaş faktörleri CRP seviyesini etkilemez⁷².

CRP konsantrasyonunun tek belirleyicisi sentez hızıdır. Buda direk olarak CRP üretimini tetikleyen patolojik sürecin yoğunluğunu yansıtır. Üretimi arttıran uyarı ortadan kalktığı zaman dolaşımdaki CRP konsantrasyonu hızla düşer. Buda hızlı gözlem ve karar gerektiren serebrovasküler olaylarda önemli bir tedavi ve prognostik yaklaşım sağlayabilir⁷².

İmmünoassey veya lazer nefelometri ile doğru bir şekilde ve uygun bir maliyetle serum CRP düzeyleri ölçülebilir. Sağlıklı erişkinlerde genellikle CRP'nin serum düzeyleri 0.2 mg/dl'nin altındadır. 1 mg/dl ile 10 mg/dl arasındaki değerler orta derecede artış, 10 mg/dl'nin üzerindeki değerler ise

belirgin artış olarak kabul edilmektedir.15-20 mg/dl kadar yüksek olan CRP değerleri bize bakteriyel enfeksiyonların varlığını gösterir⁶⁷.

CRP düzeylerinin klinik yorumunda muhtelif farklılıklar vardır. Laboratuvar birimleri farklı olabilir ve nüfus çalışmaları birbiri ile uyumsuz, normalden farklı dağılımlar gösterebilir. Bu yüzden CRP verilerinin değerlendirilmesinde parametrik istatistiksel testler uygun değildir. Normal yaşlanma ile CRP düzeyinde önemli sayılabilecek bir artış gözlenmiştir. Bunun nedeni düşük dereceli inflamatuvar olayların neden olduğu yaşla-ilişkili hastalıkları yansıtması olabilir⁶⁷. CRP'nin belirlenmesi 1. Organik hastalıkların taranması 2. İnflamatuvar hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi 3. Romatolojik hastalıklar, malign hastalıklar ve cerrahi sonrası araya giren enfeksiyonların saptanması 4. Bakteriyolojik inceleme için örnek almanın güç olduğu ve yenidoğan sepsisi ve menenjitini yönetiminde klinik olarak yararlıdır. Kordon kanında CRP konsantrasyonu düşüktür fakat rahim içi enfeksiyonlarda çok yüksek seviyelere ulaşabilir. Vajinal doğumdan sonra yenidoğanda CRP düzeyleri birkaç gün yüksek seyreder, daha sonra normalin altına iner, 1-2 hafta içinde normal erişkin düzeyine ulaşır⁷¹.

Enfeksiyöz vaskülitler, enfeksiyonlar ve iskemik inme için önemli risk faktörleridir. Bu durum hemostaz dengesini koagülasyona doğru kaydıran tromboplastin veya inflamatuvar sitokinler gibi aktive olmuş monosit ürünleri nedeniyle olabilir. Akut faz proteinlerinin artmış sentezi ve lökositöz gelişmesi kanın akışkanlığını kötü yönde etkiler. Akut faz proteinleri inmede son yıllarda tekrar önem kazanmıştır. Bunlardan en önemlisi şüphesiz CRP'dir.

9.6. Sitokinler

Sitokinler, çok çeşitli hematopoetik ve hematopoetik olmayan hücre tipleri tarafından üretilen çözünebilir proteinlerdir. Hem doğal hem de kazanılmış immün yanıt için kritik önem taşırlar. Birçok immün, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalık durumunda görev alırlar.

Sitokinler immün sistem hücrelerinin büyüme gelişme ve aktivasyonunun düzenlenmesinde ve inflamatuvar yanıtın oluşumunda rol alırlar. Farklı sitokinler benzer fonksiyonlara sahip olmakla birlikte bir sitokin birçok farklı hücre üzerinde etki gösterme yeteneğine sahiptir. Bu özellik sitokin reseptörünün birçok hücre tarafından içerilmesiyle mümkündür ve sitokin ağlarının oluşmasına yol açar⁶⁹. (Tablo XI).

Sitokinler, genel olarak hücrel aktivasyon, büyüme, farklılaşma, fonksiyonel hücre yüzeyi molekül ekspresyonu ve hücrel efektör fonksiyona yol açan gen aktivasyonu üzerinden etkilerini gösterirler. Bu bağlamda sitokinlerin immün yanıtlarının düzenlenmesinde ve birçok hastalığın patogenezinde dramatik etkileri vardır⁶⁹.

Sitokinlerin etkileri şunlar olabilir; 1. Hedef hücre sitokini salgılayanla aynı olduğunda otokrin, 2. Hedef hücre yakınında olduğunda parakrin, 3. Sitokin dolaşıma katıldığında ve kaynağından uzakta etki ettiğinde endokrin etki denir⁶⁹.

Tablo XI. Sitokinler⁷⁹.

Sitokin	Reseptör	Hücre Kaynağı	Hücre Hedefi	Biyolojik Aktivite
TNF- α	TNF-R1, TNF-R2	Monosit/makrofaj, mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller, NK, T hücreleri, B hücreleri, keratinositler, fibroblastlar, timus epitelyal hücreleri	Eritrositler hariç tüm hücreler	Ateş, anoreksi, şok, kapillar sızma sendromu, lökosit sitotoksitesini artırır. NK hücre fonksiyonunu, akut faz protein sentezini, proinflatuvar sitokin yapımını artırır.
TNF- β	TNF-R1, TNF-R2	T ve B hücreleri	Eritrositler hariç tüm hücreler	Hücre sitotoksitesi, lenf dögümü ve dalak gelişimi
IL-1 α , β	Tip1,2 IL-1R	Monosit/makrofajlar B hücreleri, fibroblastlar, timus epitelyal hücreleri, endotelyal hücreler	ütün hücreler	Adezyon molekülü sentezi, nötrofil ve makrofaj göçünü artırır. Şok ve ateşi taklit eder. Hepatik akut faz reaktanların sentezini artırır. Hematopoezi kolaylaştırır.
IL-2	IL-2R	T hücreleri	Monosit/makrofaj T hücreleri, B hücreleri	T ve NK hücre aktivasyonu ve proliferasyonu, B hücre büyümesi, artmış monosit/makrofaj sitolitik aktivitesi
IL-3	IL-3R	NK, T hücreleri, mast hücreleri	Monosit/makrofaj, mast hücreleri, eozinofiller, kemik iliği progenitörleri	Hemopoetik progenitörlerin sitümlasyonu
IL-4	IL-4R	T hücreleri, mast hücreleri, bazofiller	Monosit/makrofaj, NK, T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller, eozinofiller, endotelyal hücreler	Yardımcı T hücre çoğalması ve farklılaşmasını, B ve plazma hücre farklılaşması. Fakat T hücre ve monosit üzerine anti-inflatuvar etkisi vardır.
IL-5	IL-5R	T hücreleri, mast hücreleri, eozinofiller	Eozinofiller, bazofiller ve fare B hücreleri	Eozinofil aktivasyonu ve migrasyonunu düzenler
IL-6	IL-6R	Monosit/makrofajlar, B hücreleri, fibroblastlar, timus epitelyal hücreleri, endotelyal hücreler	Monosit/makrofaj, T hücreleri, B hücreleri, hepatosit	Akut faz protein yapımı, T, B hücresi, miyelom hücresi ve osteoklastın büyümesi ve farklılaşması
IL-7	IL-7R	Kemik iliği timus epitelyal hücreleri	T hücreleri, B hücreleri, kemik iliği hücreleri	B, T ve NK hücre prokürsörlerinin farklılaşması, T ve NK hücrelerinin aktivasyonu
IL-8	CXCR1-CXCR2	Monosit/makrofaj, T hücreleri, nötrofiller, fibroblastlar, epitelyal ve endotelyal hücreler	Monosit/makrofaj, T hücreleri, nötrofiller, bazofiller ve endotelyal hücreler	Nötrofil, monosit ve T hücresinin tutunma ve migrasyonunu artırır. Bazofilden histamin salınımını uyarır. Anjiyogenezisi stimüle eder. Hepatik prekürsörlerin proliferasyonunu baskılar.
IL-9	IL9R	T hücreleri	Mast hücreleri, B hücreleri, kemik iliği progenitörleri	Mast ve T hücre büyüme ve çoğalması, IgG ve IgE yapımı, onkogeneizde IL-4 ile birlikte çalışır
IL-10	IL-10R	Monosit/makrofaj, mast hücreleri, T hücreleri, B hücreleri, keratinositler	Monosit/makrofaj, mast hücreleri, T hücreleri, NK hücreleri	B ve mast hücre aktivasyon ve farklılaşmasını uyarır. Ancak T hücre farklılaşmasını inhibe eder. Makrofaj proinflatuvar sitokin inh.

Sitokinlerin temel aminoasit dizilimleri göz önünde bulundurulduğunda 5 reseptör grubu vardır. Sitokinlerin plazma konsantrasyonları ve sitokin reseptörleri klinik olarak oldukça yararlıdır. Ancak plazma yarı ömürlerinin kısalığı, bloke edici faktörlerin varlığı, doğal inhibitörler ve diğer teknik nedenler ile sayısal değer olarak ölçümlerinde sorunlar vardır. IL-6 inflamatuvar uyarıya, başlangıçta çok hızlı değişikliklerle ve CRP ve SAA'dan daha fazla oranlarda yanıt verebilir. Akut ve kronik inflamasyon ve travma, IL-6 düzeylerinde artma ile birlikte hastalığın seyri ve şiddeti ile uyumludur. Farklı hastalıklarda değişik şekilde sitokin cevaplarının saptanması nedeni ile sitokinlerin tanısal değeri olabileceği ileri sürülmektedir. Ancak sitokin ve reseptörlerinin ölçümü yüksek maliyeti, sınırlı kullanılabilirliği ve standardizasyonunun olmaması nedeniyle halen klinik kullanımda ümit verici görünmemektedir⁶⁷.

IL-1; hipotalamusta ateş mekanizmasının başlatılması, kemik iliğinden lökositlerin hareketi, lenfosit ve nötrofillerin aktivasyonu gibi pek çok fonksiyona sahiptir. TNF- α , IL-1'in birçok etkisini arttıran bir pirojendir. Gram negatif şok patogenezinde, toksik oksijen ürünlerinin yapımında etkilidir. TNF- α ek olarak, birçok kronik hastalıkta görülen aşırı tüketime (Kaşeksi) neden olan katabolik değişiklikleride arttırır⁶⁸.

Ayrıca TNF- α , IL-1 ve diğer sitokinler tarafından fibroblastların taklit edilmeleri, matriks parçalanmasını taklit ederek fibroblastın proinflamatuvar aktivitesiyle sonuçlanır. Parçalanmış kollojen peptitleri ve fibronektin, kemotaktik özellikleriyle lenfosit ve monosit toplanmasını sağlarlar. TNF- α ve IL-1'in ikisinde fibroblastların IL-6 üretimini taklit ederler. IL-6 hepatositlerde akut faz proteinlerinin en önemli arttırıcısıdır ve plazma hücre çoğalmasının önemli bir destekleyicisidir⁷³.

İskemik beyin hasarında, inflamasyon hem hastalık patogenezinde hemde klinik seyir ve prognozda rol oynayan bir faktör olarak önem kazanmaktadır. İskemik beyin hasarına ikincil akut faz cevabı, eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği veya fibrinojen yüksekliği ile tespit edilmiştir. Proinflamatuvar sitokinler içinde en çok çalışılanlar IL-6, TNF- α ve IL-1 β 'dir. Bunlar başlıca

monositlerce üretilir, ancak az da olsa fibroblast, endotel hücreler veya mikroglialar tarafından da üretilebilir⁷².

IL-1, özellikle de IL-1 β santral sinir sisteminde mikrogliyal hücreler, astrositler, nöronlar ve endotel hücreler tarafından sentezlenir. Nöronal hasar olduğu zaman üretimi artar. Beyinde üretilen IL-1'in iskemik sonrası akut nörodejenerasyonda ve eksitotoksik hasarda aracılık ettiği gösterilmekle birlikte, belirleyici seviye halen bilinmemektedir⁷².

TNF- α aktivitesi serebrovasküler hastalıklarda yüksek olarak gösterilmiştir. Beyin Omirilik Sıvısı (BOS) PDGF (trombosit aktive edici faktör) seviyeleri ile TNF- α seviyeleri paralel bir artış göstermektedir. İnme risk faktörleri taşıyan hayvanların, serebral hasar sonrası protrombotik, proinflamatuvar ve kemotaktik mediyatörleri kontrol grubundan daha fazla salgıladığı tespit edilmiştir⁷².

İskemik inmenin akut fazında IL-6'nın periferik kanda hızlı bir yükselişi tespit edilmiştir. Bu durumun beyin hasarının erken fazında mononükleer fagositlerin aktivasyonunu gösterdiği düşünülmüştür. İnme hastalarında IL-6; enfart hacmi, vücut ısısı, glukoz ve fibrinojenle korele bulunmuştur. IL-6 immünregüle edici, trofik ve proinflamatuvar özellikler taşıyan bir sitokindir. BOS'ta IL-6'nın Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tutulumlu vaskülitlerde önemli olduğu kanıtlanmıştır. IL-6 aktivitesi ile, SSS hastalık aktivitesi paralellik göstermektedir. IL-8 seviyeleride BOS'ta yüksek bulunmuştur. BOS'ta iskemik serebral lezyonlu hastalarda ICAM-1, VCAM-1, E-selektin ve PECAM-1 (platelet endotel hücre adezyon molekülü) düzeyleride yüksek bulunmuştur⁷².

Kemokin terimi ise, sitokinlerin, hücreler arasında kemotaksiye aracılık eden özgün bir grubu için kullanılmaktadır. IL-8 interlökin olarak isimlendirilmiş tek kemokindir. Heparin bağlama özelliğine sahip, bazik polipeptit yapısında olan bir sitokindir ve akut inflamasyonlarda damarlar arası trafiği kontrol eder.

Kompleks düzenleyici etkileşimler (Agonist/Antagonist) süren inflamatuvar yanıtları baskılamak için vardır. Bu durum sıklıkla sitokin etki yollarını düzenleyen antagonist sitokinlerin ve çözünür reseptörlerin paralel

sekresyonu ile başarılıdır. Böylece Th-1'in (T helper-1) TNF- α ve IL-1 üzerinden yaptığı yanıtlar kısmen Th-2 (T helper-2) tipin sitokinleri (IL-4 ve IL-10) ile baskılanır. Th-2 yanıtları, Th-1 yanıtlarını dengeler ve Th-2 yanıtın eksik olduğu durumlarda, abartılı Th-1 yanıtı gözlenebilir. Benzer düzenleyici halkalar diğer lökositler için çalışır, TNF- α ve IL-10'un makrofaj sitokin salınımı ve etki fonksiyonu üzerine dengeleyici etkileri mevcuttur⁷⁴.

İnhibitör sitokin aktiviteleri genellikle proinflamatuvar sitokinlere göre tanımlanır. Örneğin IL-10, TNF- α ve IL-1 β 'nin pek çok inflamatuvar etkilerine karşı koyar. Adhezyon-molekül ve MHC (hücre sel tanımlayıcılar) sentezini azaltır, fakat B hücre aktivasyonunu ve immünglobülin sekresyonunu güçlü bir şekilde aktive eder. Benzer olarak normalde proinflamatuvar bir unsur olarak kabul edilen TNF- α T hücre fonksiyonunun ayarlanmasında önemli bir role sahip olabilir. Önemli bir nokta inflamasyonun en uygun şekilde baskılanması için sitokin birlikteliklerinin gerekliliğidir.(örn, IL-4, IL-10 ve IL-11 birlikteliklerini içeren kombinasyonlar). Anti-inflamatuvar sitokinlerin yalnız başına uygulanmasının kronik hastalıklar bağlamında pek etkisi yoktur⁷⁴.

Yeni olarak lökositler arasında denge etkileşimlerin ayarlanmasında sitokinlerin rolü ortaya çıkmıştır. Böylece anti-inflamatuvar yollar, hücre temasını takiben, sitokin-aktive T hücreleri ile IL-10 salınımını monositler üzerinden arttırabilirler. Örnek olarak kısmen T hücre bağımlı olan romatoid artritte, sinovyal membranın IL-10 salınımı, TNF- α salınımının ayarlanması için geri bildirim olacaktır⁷⁴.

Kaynaklar

1. Weinberger J. Stroke. 2nd, Pennsylvania; Handbooks in Health Care Co., 2002.
2. Sarıbaş O, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Akut İskemik İnmelede Tedavi Yaklaşımları. In: Balkan S (edt). Serebrovasküler Hastalıklar Güneş Kitapevi, Antalya, 2005: 289-311.
3. Kutluk K. İskemik inme. In: Kutluk K. Epidemiyoloji. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2004:1-4.
4. Kumral E. İnme epidemiyolojisi. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitapevi, Antalya, 2005, 39-56.

5. Kutluk K. İskemik inme. İn: Kutluk K. Patogenez. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2004:19-35.
6. Ay H, Dalkara T. İskemik penumbra. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitapevi, Antalya, 2005, 29-37.
7. Demirkaya Ş, Vural O. Serebral kan akımı ve serebral metabolizma. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitapevi, Antalya, 2005, 15-27.
8. Orbist WD, Thompson HK Jr, Wang HS, et al. Regional cerebral blood flow estimated by 133-Xenon inhalation. *Stroke*, 1975; 6:245.
9. Astrup J, Siejko BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia in the ischemic penumbra. *Stroke*, 1981;12:723.
10. Salford LG, Plum F, Berierley JB. Graded hypoxia-oligemia in rat brain. II. Neuropathological alterations and their implications. *Arch Neurol*, 1973;29:234.
11. Özbay G. Hemodinamik bozukluklar, tromboz ve şok. İn: Kumar V, Cotran RS, Robins SL (eds). *Temel Patoloji*. 6th, İstanbul: Nobel Kitabevleri, 2000: 60.
12. Touzani O, Young AR. Progressive impairment of brain oxidative metabolism reversed by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in anaesthetized baboons. *Brain Res*.1997;767: 17-25.
13. Sharp FR, Lu A, Tang Y, Millhorn DE. Multiple molecular penumbras after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000 : 20:1011-1032.
14. Fishman RA. Brain edema. *N Engl J Med*, 1975;293:706.
15. Rothman S. Synaptic release of excitatory amino acid neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. *J Neurosci*, 1984; 4: 1884.
16. Muir KW, Less KR. Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. *Stroke*, 1995; 26: 503. 15
17. Siejko BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II, Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg*, 1992; 77:337.
18. Slivka A, Brannan TS, Weinberger J, et al. Increase in extracellular dopamine in the striatum during cerebral ischemia: a study utilizing cerebral microdialysis. *J Neurochem*, 1988;50:1714.
19. Weinberger J, Nieves-Rosa J, Colen G. Nerve terminal damage in cerebral ischemia: protective effect of alpha-methyl-paratyrosine. *Stroke*, 1985;16:864.
20. Weinberger J, Nieves-Rosa J. Monoamine neurotransmitters in the evolution in infarction in ischemic striatum: morphologic correlation. *J Neurol Trans*, 1988;71:133.
21. Eliasson MJ, Sampei K, Mandir AS, et al. Poly (AD ribose) polymerase gene disruption render mice resistance to cerebral ischemia. *Nat Med*, 1997; 3:1089.
22. Siejko BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurgery*,1992;77:169.
23. Brown AW, Brierly JB. The earliest alterations in ratneurons and astrocytes and after anoxia-ischemia. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1973;23:9.

24. Park CK, Nehls DG, Graham DI, et al. The glutamate antagonist MK-801 reduces focal ischemic brain damage in the rat. *Ann. Neurol*, 1988;24:543.
25. Linnik MD, Miller JA, Sprinkle-Cavolla J, et al. Apoptotic DNA fragmentation in the rat cerebral cortex induced by permanent middle cerebral artery occlusion. *Brain Res Mol*, 1995;32:116.
26. Weinberger J, Cohen G, Nieves-Rosa J. Nerve terminal damage in cerebral ischemia: greater susceptibility of catecholamine nerve terminals relative to serotonin nerve terminals. *Stroke*, 1983;14:986.
27. Utku U, Çelik Y. Strokta Etyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. *Serebrovasküler Hastalıklar*, Edt. Balkan S. Güneş Kitapevi, Antalya, 2005. 57-71.
28. Kutluk K. İskemik inme. İn: Kutluk K. Klinik yaklaşım ve sınıflama. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2004:61-73.
29. Bougousslavsky J, Regli F, Besson G, et al. Early clinical diagnosis of stroke subtypes. *Cerebrovascular Disease* .1993; 3:39-44.
30. Adams Jr HP, Bendixen BH, Capelle J, and TOAST investigators. Classifications of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke*, 1993;24:35.
31. Bakaç G. Kardiyoembolik inme. Edt Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Güneş Kitapevi, Antalya, 2005, 117-127.
32. Dora B, Balkan S. Laküner infarktlar. Edt Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Güneş Kitapevi, Antalya, 2005, 103-115.
33. Steinke W, Ley SC. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits. *Stroke*. 2002; 33: 1510-1516.
34. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: The systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*, 1997;350:757.
35. Curp JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA*, 1996;276:1886.
36. Kagan A, Poper JS, Rhoads GG. Factors related to stroke incidence in Hawaii, Japanese man: The Honolulu Heart Study. *Stroke*, 1980;11:14.
37. UK prospective diabetes study group: Tight blood pressure control risk of macrovascular and microvascular complications in Type-II diabetes: UKPDS, 38. *BMJ*, 1998;317:703.
38. Benfante R Yano K, Hwang LJ, et al. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian, Japanese man: Implications of shared risk. *Stroke*, 1994;25:814.
39. Bakar M, Erhan O. Tıkayıcı Tıp Serebrovasküler Hastalıklar. Balkan S edt. *Serebrovasküler Hastalıklar*; Güneş Kitapevi, Antalya, 2005:83-101.

40. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
41. Taesdale G, Jennet B: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-84.
42. Kannel WB, Gordon T, Wolf PA, et al. Hemoglobin and the risk of cerebral infarction: The Framingham study. *Stroke*, 1972;3:409.
43. Silverstein A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. The initial neurological manifestations. *Arch. Neurol*, 1968;18:358.
44. The APASS Group: Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology*, 1993;43:2069.
45. D'Angelo A, Viggano-D'angelo S, Esmon CT, et al. Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease, and in disseminated intravascular coagulation. *J. Clin Invest*, 1988;81:1145.
46. Kohler J, Kasper J, Witt L, et al. Ischemic stroke due to protein C deficiency. *Stroke*, 1990;21:1077.
47. Hart FG, Miller VT. Cerebral infarction in young adults. A Practical approach. *Stroke*, 1983;14:110.
48. Woo J, Lam CW, Kay R, et al. The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch Neurol*, 1990;47:1174.
49. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke. The Framingham Study. *Neurology*, 1978;28:973.
50. Weinberger J, Rothlauf E, Materese E, et al. Noninvasive evaluation of the extracranial carotid arteries in patients with cerebrovascular events and atrial fibrillations. *Arch Intern Med*, 1998;148:1785.
51. Dimanth J, Grop D. Electrocardiographic changes and myocardial damage in patients with acute cerebrovascular accidents. *Stroke*, 1977;8:448.
52. Hatano S: Variability of the diagnosis of stroke by clinical judgment and by a scoring method. *Bull World Health Org.* 1976;54:533.
53. Bamford J. Clinical examination in diagnosis and subclassification of stroke. *Lancet*, 1992; 339:400.
54. Önal MZ, Fisher M, Bogousslavsky J. Current Review Of .Cerebrovascular Disease Fourth Edition, ed. Fisher M, Bogousslavsky J, Current Medicine Inc, Philadelphia, 2001, Clinical Evaluation Of Stroke, , 101.
55. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*, 1997;349:1569.

56. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: Randomized placebo control trial of early aspirin use in 200.000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*, 1997;349:668.
57. Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-1) Group. Randomized control trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of ischemic stroke. *Lancet*, 1995;346:1509.
58. Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the stroke council of the American stroke association. *Stroke*. 2003;34:1056.
59. Cerebral Embolism Study group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: A randomized trial. *Stroke*, 1983;14:668
60. Cerebral Embolism TASK Force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol*, 1986;43:7
61. Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. Low molecular weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Eng J Med*, 1995;333:1588.
62. The Publications Committee for the trial of ORG 10.712 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10.172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. *JAMA*, 1998;279:1265.
63. Kutluk K. İskemik inme. İn: Kutluk K. Akut Dönemde Antikoagulan Tedavi. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2004:165-171.
64. Kutluk K. İskemik inme. İn: Kutluk K. Trombolitik Tedavi. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2004:173-190.
65. Kutluk K. İskemik inme. İn: Kutluk K. Nöroprotektif Tedavi. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2004: 201-211.
66. Işıkkay CT, Mutluer N. Strok Komplikasyonları. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitapevi, Antalya, 2005, 345-361.
67. Dinçel A.S, Sepici V. İnflamasyonun laboratuvar değerlendirilmesi. Çev. Edt. Arasıl T. Kelley Romatoloji. 7. baskı. Güneş Kitapevi, Ankara, 2006, 720-725.
68. Camcı C. Granülositler ve monositlerin hastalıkları. Çev. Edt Sağlıkler Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipieri. Nobel tıp kitapevleri. 15. baskı, Adana, 2004,366-374.
69. Canataroğlu A, Güvenç B. İmmün sistem hastalıkları. Çev. Edt Sağlıkler Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipieri. Nobel tıp kitapevleri. 15. baskı, Adana, 2004,1805-1830.
70. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337:1521-1526
71. Demir S. Proteinler. Çev. Edt. Aslan T. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. 5. baskı. Palme Yayıncılık, Ankara, 2005, 325-351.
72. Öztürk Ş. İnmede biyolojik ve elektrofizyolojik tanı özellikleri. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitapevi, Antalya, 2005, 263-288.

73. Borman P. Fibroblast fonksiyonu ve fibrozis. Çev. Edt. Arasıl T. Kelley Romatoloji. 7. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006, 189-202.
74. Hakgüder A. Sitokinler. Çev. Edt. Arasıl T. Kelley Romatoloji. 7. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006, 379-406.

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Mustafa ŞAHAN
Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Acil Servis
ELAZIĞ

e-mail : mustafasahan@yahoo.com.tr