

İskemik İnmede Etiyoloji, Patofizyoloji ve Klinik Değerlendirme

Tuğba Özel 

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- İnme sakatlık ve ölüm oranı yüksek vasküler bir hastalıktır.
- İskemik inmede risk faktörlerinin belirlenmesi hastalığın birincil önlenmesinde, etiyojinin belirlenmesi ise ikincil önlenmesinde kritik önem taşımaktadır.
- Klinik değerlendirme uygun tanı yönteminin seçilerek, hızlı ve uygun tedavinin verilmesi açısından hekimlere yol göstermektedir.

Özel T. İskemik İnmede Etiyoloji, Patofizyoloji ve Klinik Değerlendirme. Trd Sem 2021; 9: 189-203.

GİRİŞ

İnme vasküler nedenler dışında bir neden olmaksızın fokal serebral fonksiyon kaybı ile ortaya çıkan klinik durumdur. Semptomlar geçici iskemik ataktan (GİA) farklı olarak 24 saatten uzun sürer ve günler içinde kısmen ya da tamamen iyileşebileceği gibi sakatlık ve ölüme sebebiyet verebilir. Ani gelişmesi, fokal nörolojik defisite neden olması ve vasküler patoloji dışında bu durumu açıklayan başka sebep olmaması tipiktir. İnme iskemik veya hemorajik inme şeklinde olabilir. **İnmelerin yaklaşık %87'sini iskemik inmeler oluşturmaktadır [1, 2].**

İskemik inmeler, kan akışının azalması veya tamamen tıkanmasına bağlı gelişir. Kan akışındaki azalma, sistemik perfüzyonun azalması, şiddetli stenoz veya bir kan damarının tıkanması nedeni ile olabilir. Azalan sistemik perfüzyon, düşük tansiyon, kalp yetmezliği veya

kan kaybına bağlı olarak da ortaya çıkabilir. **Klinik olarak inme tanısı konulduktan ve görüntüleme yöntemleri ile inmenin kanamaya değil de iskemiye bağlı olduğu belirlendikten sonra infarktın yeri ve genişliği hakkında bir fikir edinilmesi ve infarkt nedeninin belirlenmesi gereklidir [3].**

EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde iskemi, int-raserebral hemoraji (İSH) ve subaraknoid kanamaya (SAK) bağlı tüm inmelerin oranı sırasıyla %87, %10 ve %3'tür [4]. Yetişkin erkekler ve kadınlar için (25 yaş ve üstü) yaşam boyu inme riski yaklaşık %25'tir [5]. En yüksek inme riski Doğu Asya, Orta Avrupa ve Doğu Avrupa'da bulunmaktadır. Dünya çapında, inme ikinci en yaygın ölüm nedeni ve ikinci en yaygın sakatlık nedenidir [6]. Yüksek gelirli ülkelerde inme

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

✉ Tuğba Özel • tutmucze@gmail.com

© 2021 Türk Radyoloji Derneği.
Tüm hakları saklıdır.

doi: 10.5152/trs.2021.2021-20-25
turkadyolojiseminerleri.org

insidansı azalırken [7-9], düşük gelirli ülkelerde insidans artmaktadır [10]. İne ile ilişkili ölümlerin genel oranı yüksek ve düşük gelirli ülkelerde azalmaktadır, ancak inmeye bağlı sakatlığın küresel yükü yüksektir ve artmaktadır [2]. Erkekler, daha genç yaştaki kadınlara göre daha yüksek inme insidansına sahiptir, ancak daha ileri yaşlarda bu fark azalır [4]. Siyah ırk ve İspanyollar, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki beyaz ırka kıyasla daha yüksek inme riskine sahiptir. İspanyol olmayan beyaz ırka kıyasla Meksikalı Amerikalılar arasında inme insidansının arttığı da bulunmuştur [11].

İSKEMİK İNME ETİYOLOJİ

İskemik inmeler; trombotik, embolik ve hemodinamik olmak üzere üç temel mekanizma sonucu gelişmektedir. Trombotik infarktlar genellikle aterosklerotik bir plak üzerine trombus yerleşmesi ile oluşur. Bazen damar duvarına ait bir bozukluk olmaksızın pıhtılaşma bozukluğu nedeniyle de trombotik infarkt gelişebilir. Tromboz, kan damarının içindeki lokal bir tıkaçıcı nedeniyle tıkanması anlamına gelir [2]. Tıkanma akut veya progresif olarak ortaya çıkabilir. Çoğu durumda, ateroskleroz gibi altta yatan patoloji, damarın daralmasına neden olur. Ateroskleroz genellikle daha büyük ekstrakraniyal ve intrakraniyal damarları etkiler. Trombotik inmeler, büyük veya küçük damar hastalığına ayrılabilir. Trombozun bu iki alt tipi, nedenleri, sonuçları ve tedavileri farklı olduğu için ayırt edilmelidir.

Embolik infarkt, bir arterin, kollateral kan akımı bulunan bölgenin distalindeki bir noktada emboli ile tıkanması sonucu oluşur. Trombus büyük, orta ve küçük boy arterleri etkileyebilir. Emboli kaynağı kalp veya proksimal arterler olabilir.

Hemodinamik infarktlar nadirdir ve en sık olarak proksimal arterlerde ciddi darlık veya tıkanma ile birlikte serebral perfüzyonun kritik olarak düşmesi (örneğin kardiyak debinin azalması) sonucu oluşurlar. Hemodinamik infarktların tipik olarak majör serebral arterlerin sulama alanları arasında kalan sınır bölgelerinde (border zone-watershed) oluşur. Bu alanlar

sistemik hipoperfüzyona karşı en savunmasız bölgelerdir. Borderzone infarktı ile ortaya çıkabilecek belirtiler arasında kortikal körlük veya en azından bilateral görme kaybı; sersemlik; yüzün, ellerin ve ayakların korunmasına bağlı omuzların ve uylukların zayıflığı ("fıçıdaki adam") şeklinde olabilir. Sistemik hipotansiyona bağlı azalan sistemik perfüzyon beyinde genel iskemi oluşturabilir [3].

Bazı hastalarda ise inmeye neden olabilecek birden fazla neden (kalpte emboli kaynağı ve karotiste ileri darlık gibi) bulunabilir. Hastaların küçük bir bölümünde ise non-aterosklerotik vaskülopati (arter diseksiyonu, arterit gibi), pıhtılaşma bozuklukları (antifosfolipid antikor sendromu, protein C, S eksiklikleri gibi) ve kanın şekilli hücrelerine ait bozukluklar (politemi, orak hücreli anemi gibi) iskemik inme etyolojisinde rol oynarlar. **İskemik inmenin etyolojik alt tipinin belirlenmesi tedavi yaklaşımının belirlenmesi, doğru ve etkili tedavi verilmesi açısından gereklidir.** Akut iskemik inme alt tipleri TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) çalışmasının araştırmacıları tarafından altta yatan nedene dayalı olarak geliştirilen bir sistem kullanılarak sınıflandırılır [12].

1. Büyük arter aterosklerozu
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar tıkanıklığı
4. Diğer, sebebi belirlenmiş nadir sebepler
5. Etiyolojisi belirsiz inme (kriptojenik)

Büyük Damar Hastalığı

Büyük damarlar hem ekstrakraniyal (ana ve internal karotis, vertebral) hem de intrakraniyal arteriyel sistemi (Willis poligonu ve proksimal dallar) içerir. Ateroskleroz sonucu infarkt iki yolla gerçekleşir. Aterom plağı, arter lümeninde ciddi darlığa neden olacak şekilde büyüyebilir ya da hafif darlık üzerine oturan trombus sebebiyle lümen ciddi şekilde daralır veya tıkanır. Aterosklerotik lezyonlar bazı bölgelerde daha sık görülürler. Ön dolaşımda A. Karotis interna başlangıcı, sifon parçası; arka dolaşımda A. subklavia, vertebral arterin başlangıç ve intrakraniyal parçası, baziler arter proksimali bu darlıkların en sık

Tablo 1: Büyük damar hastalığı (intrakraniyal ve ekstrakraniyal) nedenleri

Büyük ekstrakraniyal damarları etkileyen patolojiler	Büyük intrakraniyal damarları etkileyen patolojiler
<ul style="list-style-type: none"> • Ateroskleroz • Diseksiyon • Takayasu arteriti • Dev hücreli arterit • Fibromusküler displazi 	<ul style="list-style-type: none"> • Ateroskleroz • Diseksiyon • Arterit / vaskülit • Enflamatuar olmayan vaskülopati • Moyamoya sendromu • Vazokonstriksiyon

görüldükleri yerlerdir. A. Serebri anterior, media ve posterior'un proksimal parçaları ile baziler arter tepesinde de daha az oranda olmak üzere aterosklerotik darlıklar görülebilir. Ekstra ve intrakraniyal arterlerin aterosklerozu sıklıkla koroner arter ve periferik arterlerin hastalığı ile birlikte görülür. Vertebral arterlerin başlangıç bölümünde aterosklerotik lezyonlar sık görülürler, ancak bunlar, muhtemelen zengin kollateral olanaklarına bağlı olarak, çoğu kez inmeye yol açmazlar. Distal vertebral arter darlık/tıkanıklığı ise lateral medüller infarkt, serebellar infarkt, a. serebri posterior alanında arterden artere emboli ve bilateral lezyonlarda baziler arter oklüzyonuna benzer tablolara yol açarak semptomatik olma eğilimi gösterirler. Aterosklerotik lezyonlar sıklıkla baziler arterin başlangıcını ve proksimal bölümünü tutar. Ateroskleroz, beyni besleyen büyük ekstrakraniyal ve intrakraniyal arterlerdeki hastalığın en yaygın nedenidir. Vazokonstriksiyon muhtemelen ikincil en yaygın nedenidir, bunu da sıklıkla arteriyel diseksiyon ve travmatik tıkanma izlemektedir. Tablo 1'de büyük damar hastalığına neden olan patolojiler görülmektedir. Yeterli kanın kısmen tıkanmış bir arterden iletilmesi, kan basıncı, kan viskozitesi ve kollateral dolaşım gibi birçok faktöre bağlıdır. Trombozlu hastalarda nörolojik semptomlar genellikle dalgalanır, hafifler veya kademeli şekilde ilerler.

Kardiyoembolik İskemik İnme

Emboli, distal damarların tıkanmasına ve iskemiye neden olan vasküler sistemin başka bir yerinde oluşan pıhtı veya diğer materyali ifade

eder [2]. Kalp, embolinin ortak bir kaynağıdır, ancak diğer arterler de bu embolik materyalin kaynakları olabilir (arterden artere emboli). Tümörler, venöz pıhtılar, septik emboli, hava ve yağ emboli yapabilir. Embolik inmeler kortikal olma eğilimindedir ve muhtemelen embolinin neden olduğu damar hasarına bağlı olarak hemorajik dönüşüme uğrama olasılığı daha yüksektir.

Emboliye bağlı inmelerin belirtiler ani ve genellikle başlangıçta maksimum olur ve belirtiler infarkttan lokalizasyonuna bağlıdır [13]. Embolide, trombozdan farklı olarak, kaynak kalp veya aort olduğunda, farklı vasküler bölgeler etkilenebilir. Akut çoklu damar alanlarında GİA veya infarkt, izole afazi, izole homonim hemianopsi gibi kortikal dal oklüzyonlarını düşündürülen tablolar, görüntüleme yöntemleri ile hemorajik infarkt görülmesi; sistemik embolizasyon, inme semptomları ile birlikte baş ağrısı ve epileptik nöbet gibi özelliklerin kardiyoembolik infarktlarda daha sık görüldüğü bildirilmekle birlikte hiçbir kardiyoemboliye bağlı infarktları kesin olarak aterosklerotik infarktlardan ayırt etmeye yetmemektedir. Kardiyoembolik infarkt tanısının temeli, kardiyoembolik kaynağının gösterilmesi ve diğer inme nedenlerinin dışlanmış olmasına dayanır. Tedavi, embolinin kaynağına ve bileşimine bağlı değişmektedir. Emboli kaynağı belirlenip tedavi edilmezse tekrarlayan inmeler meydana gelebilmektedir. Kardiyoembolik inmeler, transtorasik ve/veya transözofageal eko-kardiyografik bulgulara dayalı olarak bilinen bir kaynağı olanlar ve olası bir kardiyoembolik

Tablo 2: Kardioembolik iskemik inmede ekokardiyografi bulgularına göre yüksek ve düşük risk içeren kardiyak patolojiler

Yüksek riskli kardiyak kaynak [14, 15]	Potansiyel kardiyak kaynak [14-16]
<ul style="list-style-type: none"> • Atriyal fibrilasyon ve paroksizmal atriyal fibrilasyon • Romatizmal mitral veya aort kapak hastalığı • Biyoprotetik ve mekanik kalp kapakçıkları • Atriyal veya ventriküler trombus • Sinüs düğümü disfonksiyonu • Uzun süreli atriyal çarpıntı • Yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü (bir ay içinde) • Ejeksiyon fraksiyonu <%28 birlikte kronik miyokard enfarktüsü • Ejeksiyon fraksiyonu <%30 ile semptomatik konjestif kalp yetmezliği • Dilate kardiyomiyopati • Sistemik lupus (yani, Libman-Sacks endokarditi), antifosfolipid sendromu ve kanseri (marantic endokardit) olan hastalarda bulunan fibröz bakteriyel olmayan endokardit • Enfektif endokardit • Papiller fibroelastoma • Sol atriyal miksoma • Koroner arter baypas grefti (CABG) ameliyatı 	<ul style="list-style-type: none"> • Mitral halkasal kireçlenme • Patent foramen ovale • Atriyal septal anevrizma • Patent foramen ovale ile atriyal septal anevrizma • Atriyal kardiyopati (büyük sol atriyum) • Trombus olmadan sol ventriküler anevrizma • Ekokardiyografide izole sol atriyal duman (mitral stenoz veya atriyal fibrilasyon yok) (spontan eko kontrast-SEK) • Çıkan aortta veya proksimal arkta kompleks aterom

yükselen aort kaynağı olanlar olarak ikiye ayrılmaktadır (Tablo 2) [13-16].

Örneğin koroner arter baypass greft (CABG) ile postoperatif nörolojik sekel insidansı yaklaşık yüzde 2 ila 6'dır ve bunların çoğu inmeye bağlıdır [17]. Aort lezyonu ile iskemik inme arasındaki ilişki karmaşıktır. Çoğu kez inme ile ilgisi olmayan rastlantısal bulgular olduğu söylenmektedir [18]. Ancak potansiyel emboli kaynakları olarak kabul edilirler. Primer iskemik inme ile kompleks aortik aterosklerozun ilişkili olmadığı [19-21] ve tekrarlayan inme için bir risk faktörü olduğu [22-25] ile ilgili farklı görüşler vardır. Nedeni bilinmeyen infarktı olan hastalarda 4 mm ve üzeri aortik aterosklerotik plaklar inme için risk faktörüdür

[23]. Bunun tersine aortik arkta kompleks aterosklerotik plağın (>4 mm) kriptojenik iskemik için önemli bir risk faktörü olmadığını ancak kompleks aortik plak ile kriptojenik olmayan inme arasında yine de bir ilişki olduğu (jeneralize ateroskleroz varlığının bir göstergesi olması nedeni ile) da söylenmektedir. Çıkan aort ve aortik arktaki büyük plakların, özellikle hareketli plakların, inmenin önemli bir nedeni olduğu düşünülmektedir [26].

Küçük Damar Hastalığı

Küçük damar hastalığı, intraserebral arteriyel sistemi, özellikle distal vertebral arterden, baziler arterden, orta serebral arter ve Willis

çemberinin arterlerinden kaynaklanan penetran arterleri etkiler. Bu damarların tıkanmasından kaynaklanan inme, laküner inme olarak adlandırılmaktadır. Penetran arter tıkanıklıkları, daha uzun bir süre içinde gelişebilen büyük arterle ilişkili beyin iskemisine kıyasla genellikle kısa bir süre, saatler veya en fazla birkaç gün gelişen semptomlara neden olur. Laküner infarkt sıklıkla küçük, derin, penetran arterlerin daha çok kronik hipertansiyondan etkilenmesi ve bu damarların tunika medyasının hiperplazisine, lümen daralmasına ve tıkanmasına yol açan fibrinoid materyalin birikmesi ile ortaya çıkar [3]. Bu arterler ana dallardan 90 derecelik bir açıyla çıkar ve hemisferin derin beyaz ve gri maddelerini (lentikülostriat arterler gibi) ve beyin sapını sularlar. Kollateral olanakları kötü olan bu arterlerden birinde kan akımının durması, o arterin sınırlı sulama alanında infarkta yol açar. Zamanla normal doku ile çevrelenmiş, içi sıvı dolu bir kavite oluşur. Laküner inmeler beynin herhangi bir yerinde olabilir, ancak tipik olarak subkortikal bölgelerde görülür. Lakünler asemptomatik kalabilirler veya bilinç bozukluğu, kortikal bulgu (afazi, ihmal gibi), görme alanı defekti gibi bulgular olmaksızın sadece motor ve/veya duyuşsal belirtilerle giden tipik bulgulara yol açarlar. Küçük derin infarkt sonucu oluştuğu iddia edilen çok sayıda klinik sendrom varsa da, klinikte çoğu kez saf motor hemiparezi, ataksik hemiparezi, sensorimotor inme ve saf duyuşsal inme olarak isimlendirilendört sendrom ile karşılaşılır. Bunlardan ilk üçü genellikle motor ve/veya duyuşsal liflerin yoğun olarak bir arada bulunduğu korona radiata, kapsüla interna arka bacağı veya bazis pontis yerleşimli lakünler sonucu gelişirken, saf duyuşsal inme talamus tutulumuna işaret eder. Laküner sendrom tanısı konulabilmesi için motor ve/veya duyuşsal bulgular vücut parçalarının (yüz, kol, bacak) en az ikisini tutacak kadar geniş olmalıdır. Daha sınırlı tutulumlar (monoparezi, sınırlı yüz-el tutulumu gibi) kortikal lezyonlar sonucu da gelişebilirler. Motor bulgular ile zafila açıklanmayacak ölçüde beceriksizlik/ataksi bulgularının aynı taraf ekstremitelerinde bulunduğu klinik tablo ataksik hemiparezi olarak isimlendirilir ve günümüzde, daha önce

tanımlanmış olan dizartri-beceriksiz el sendromlarını da içerecek şekilde kullanılmaktadır. Bulgular sıklıkla progresif olarak yerleşir. Laküner infarkt tanısının temelini klinik olarak klasik laküner sendromlardan birinin varlığı; BT/MR ile 20 mm'den küçük, derin infarkt görülmesi veya incelemelerin negatif kalması ve diğer iskemik inme nedenlerinin (büyük damar ateroskleroza, kardiyak emboli kaynağı) dışlanmış olması oluşturmaktadır.

Diğer Nadir iskemik İnme Nedenleri

Hematolojik bozukluklar, inmenin yaygın olmayan nedenidir. Bununla birlikte, artmış kan pıhtılaşması, kalpte, aortta veya beyni besleyen büyük arterlerde yerleşik bir endotelial lezyon varlığında trombüs oluşumuna ve ardından serebral emboliye neden olabilir. Ancak 45 yaşın altındaki hastalarda, pıhtılaşma disfonksiyonu öyküsü olan hastalarda ve kriptojenik inme öyküsü olan hastalarda düşünülmelidir [18]. Faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin 20210 mutasyonları, çoğunlukla arteriyel trombozdan ziyade venöz ile ilişkilidir. Serebral venöz tromboz veya paradoksal emboli ile birlikte derin venöz tromboz ile sonuçlanabilirler. Kalıtsal veya edinilmiş olsun, serebral damarların aterosklerotik olmayan anormallikleri her yaşta, ama özellikle daha genç yetişkinlerde ve çocuklarda iskemik inmeye yatkınlık sağlar. Bunlar enflamatuar olmayan ve enflamatuar etiyojiler olarak ikiye ayrılmaktadır. Tablo 3'te inmenin nadir nedenleri görülmektedir.

Kriptojenik İnme

Kriptojenik inme, kapsamlı bir tanısal değerlendirmeye rağmen olası bir neden bulunmayan iskemik inme alt grubudur [27]. Etiyolojisi belirsiz inme aynı zamanda iki veya daha fazla eşit derecede makul tanımlanmış inme nedeni olan hastaları da içerir [12].

Kriptojenik inme tanısı için bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tespit edilen ancak laküner olmayan inme, iskemi bölgesini besleyen ekstrakraniyal veya intrakraniyal arterde >50

Tablo 3: İskemik inmenin diğer nadir nedenleri

İskemik inme ile ilişkili hematolojik bozukluklar	İskemik inme ile ilişkili başlıca nonatherosklerotik vaskülopatiler
<ul style="list-style-type: none"> • Orak hücreli anemi • Polisitemi vera • Temel trombositoz • Heparine bağlı trombositopeni • Protein C veya S eksikliği, edinilmiş veya doğuştan • Protrombin gen mutasyonu • Faktör V Leiden (aktive protein C'ye direnc) • Antitrombin III eksikliği • Antifosfolipid sendromu • Hiperhomosisteinemi 	<ul style="list-style-type: none"> • Arter diseksiyonu • Fibromüsküler displazi • Vaskülit • Moyamoya hastalığı • Çocuklukta fokal serebral arteriyopati

lümen darlığına neden olan aterosklerozun olmaması, kardiyak emboli için majör risk faktörü olmaması, inmenin başka belirli bir nedeni olmaması (Arterit, diseksiyon, migren, vazospazm, uyuşturucu kullanımı) gereklidir.

Bu nedenle kriptojenik inmelerin (açıklanamayan etiyolojiye sahip inme) çoğunun muhtemelen belirlenmemiş bir kaynaktan embolik olma olasılığını vurgulayan alt tipi ESUS'tur ('Emboic stroke of undetermined source') [27-29].

İSKEMİK İNME KLİNİK

Öykü ve fizik muayenenin birçok bulgusu, belirli inme alt tiplerini akla getirir ancak klinik tanı, beyin ve vasküler görüntüleme ile doğrulanmalıdır. Kan akımı bozulan damar ve bu damarın suladığı beyin bölgesinin fonksiyonuna bağlı olarak çok sayıda farklı nörolojik sendrom gelişebilir. Ama yatak başında temel bazı nörolojik bulgular (motor/duyusal, kortikal bulgular ve hemianopsi) değerlendirilerek serebral infarktın yerini ve genişliğini yansıtan infarkt alt tiplerinin belirlenmesi ve böylece prognozun tahmin edilmesi mümkündür [30].

GİA öyküsü ve servikal üfürüm ile klinik bulguların progresyonu aterotrombotik infarktılı hastalarda kardiyembolik infarktılı hastalara göre daha siktir.

Akut iskemik inmeden sonra nörolojik kötüleşme siktir. Serebral iskeminin akut fazında (48- 72 saat sonra) nörolojik kötüleşme olabilir [26]. Kötüleşme infarktın ilerlemesi, artmış kafa içi basıncı, tekrarlayan serebral iskemik ve sekonder parankimal kanama ile ilişkilidir. Karotis arter tıkanıklığı, beyin sapı infarktı, orta serebral arter M1 segment tıkanıklığı, diabetes mellitus nörolojik kötüleşmenin bağımsız risk faktörleridir.

Genel fizik muayene de nabızların alınmaması (alt ekstremite, radyal veya karotis) ateroskleroz, ani gelişen ısı ve renk değişikliği emboliyi destekler. Karotis arterlerin palpasyonu ve üfürüm açısından değerlendirmesi darlık teşhisi için önemlidir. Temporal arterin palpe edilmesi, çene klavikasyonu ve görme bozukluğu temporal arteritin teşhisinde yardımcı olur. Kardiyak bulgular, atriyal fibrilasyon, üfürümler ve kardiyak genişleme kardiyak kaynaklı emboliyi destekler. Optik fundusun incelenmesi iskemik optik nöropati açısından ve eşlik eden karotis arter patojisi açısından önemlidir.

Nörolojik muayenede duyusal, görsel veya bilişsel anormallikler (saf motor felci) eşliğinde vücudun bir tarafında yüz, kol ve bacak zayıflığı, penetran arterleri veya küçük bir trombotik inmenin varlığını destekler. Aniden başlayan veya hızla ilerleyen büyük fokal nörolojik de-

fisitler, emboli veya İSH'nin karakteristiğidir. Vücudun aynı tarafında motor ve duyuşal işaretlelerin varlığı gibi dil anormallikleri de anterior dolaşım inmesini düşündürür. Vertigo, ataksi, diplopi, sağırılık, yüzün bir tarafı ve vücudun diğer tarafı, iki taraflı motor ve / veya duyuşal işaretleler ve hemianopsi, arka dolaşımın tutulduğunu düşündürür.

İskemik İnmede Risk Faktörleri

Yaş, cinsiyet ve ırk önemli demografik değişkenlerdir [30]. Ateroskleroza bağlı trombotik ve embolik inmelerin çoğu yaşlı hastalarda meydana gelir. Kırk (40) yaşın altındaki bireyler, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içme veya güçlü bir aile öyküsü gibi önemli risk faktörlerine sahip olmadıkları sürece nadiren şiddetli ateroskleroza sahiptir. Kalp kaynaklı emboli, kalp hastalığı olduğu bilinen gençlerde de yaygındır. Premenopozal kadınlarda, önemli inme risk faktörleri olmadıkça, benzer yaştaki erkeklerden daha düşük ateroskleroz sıklığı vardır. Veriler sınırlı olmakla birlikte, 45-54 yaş arası kadınlarda inme prevalansı artabilir [31].

Siyah ırk, Asyalılar ve kadınlar, beyaz erkeklerden daha düşük ekstrakraniyal karotis ve vertebral arterlerde tıkaçıcı hastalık insidansına sahiptir [32-34]. Atriyal fibrilasyon, kapak hastalığı, yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü ve endokardit dahil olmak üzere kalp hastalığı, emboliye bağlı inme olasılığını artırır [35]. Bunlardan en belirginini atriyal fibrilasyondur ve tüm kardiyoembolik inmelerin neredeyse yarısına neden olur. İnme riski, miyokard enfarktüsünden (MI) sonra, özellikle ilk 30 günde büyük ölçüde artmış gibi görünmektedir [36, 37]. Hipertansiyon, izole sistolik hipertansiyon dahil [38, 39] en yaygın ve en önemli inme risk faktörüdür [40, 41]. Epidemiyolojik çalışmalar, kan basıncı 110/75 mmHg'nin üzerine çıktıkça hem koroner hastalık hem de inme insidansının giderek arttığını göstermektedir [40, 42]. Hem önceki kan basıncı hem de mevcut kan basıncı önemli risk faktörleridir [43] çünkü artan kan basıncı, dislipidemi, glikoz intoleransı ve metabolik sendrom ile ilişkili vü-

cut ağırlığının artması gibi diğer risk faktörleri için bir işaret olabilir. Antihipertansif tedavi ile iskemik ve hemorajik inme sonuçları daha iyidir [38]. Diyastolik kan basıncında ortalama beş yıl boyunca 5 ila 6 mmHg düşüşün inme oranında %35 ila 40 azalmaya neden olabileceği gösterilmiştir [41]. Kronik hipertansiyon, hem ekstrakraniyal hem de intrakraniyal trombotik büyük arter hastalığı ve penetran arter hastalığı için bir risk faktörüdür. Tersine, hipertansiyon veya mevcut hipertansiyon öyküsünün olmaması, İSK ve penetran arter hastalığı olasılığını azaltır. Sigara içmek, ekstrakraniyal tıkaçıcı vasküler hastalık olasılığını artırarak inme riskini neredeyse iki katına çıkarır [44, 45]. Diyabet, büyük ve küçük arter tıkaçıcı hastalığı ve iskemik inme için risk faktörüdür, ancak hemorajik inme için risk faktörü olduğu gösterilmemiştir [46]. Artan toplam kolesterol ve azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü tüm çalışmalarda olmasa da bazılarında iskemik inme ve büyük arter inme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek serum lipoproteinini (a) intrakraniyal [47], ekstrakraniyal [48] ve aortik [49] büyük arter oklüzif hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Kokain özellikle posterior dolaşımdaki intrakraniyal arterleri ilgilendiren beyin iskemisi ile ilişkilidir; bu muhtemelen vazokonstriksiyona bağlıdır [50]. Lohusalık sırasındaki inme, venöz veya arteriyel trombozla ilişkili olma olasılığını artırır. Özellikle aynı bölgede birden fazla GİA öyküsü, çünkü inme, lokal bir vasküler lezyonun (tromboz) varlığını kuvvetle desteklemektedir. Birden fazla vasküler bölgedeki ataklar, kalp veya aorttan beyin embolisi olduğunu düşündürür. İnme öncesi travma, arterlerin travmatik diseksiyonu veya tıkanması veya travmatik beyin kanamasını düşündürür. Sabah saatlerinde iskemik inmenin daha sık olma eğilimi vardır, ancak semptom başlangıcının sirkadiyen paternine göre inme alt tipini makul bir olasılıkla tahmin etmek için yeterli kanıt yoktur [51].

Sessiz Beyin İnfarktüsleri

Sessiz beyin infarktüsleri, eşlik eden klinik inme veya GİA öyküsü olmaksızın yalnızca

nörogörüntüleme ile tanımlanan infarktlardır. Ancak bazen daha ayrıntılı bir öykü ve nörolojik muayene ile lezyonun gerçekten sessiz beyin infarktüsü olmadığı ortaya çıkarılabilir [52]. Ayrıca bu sessiz beyin infarktüslerinin bilişsel kayıp ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [53, 54]. Bu nedenle, klinik olarak tanınmayan bu lezyonlardan gizli beyin enfarktüsleri olarak bahsetmek daha uygundur. GİA ve minör inmeli hastalar, klinik olarak semptomatik enfarktların yanı sıra yüksek sessiz enfarkt riskine sahiptir [55].

İNME PATOFİZYOLOJİSİ

Normal koşullar altında, serebral kan akım hızı, serebral kan damarları içindeki direnç miktarı tarafından belirlenir [56]. Damarların genişlemesi serebral kan akışının artmasına neden olurken, damarların daralması ters etkiye sahiptir. Serebral kan akışı aynı zamanda serebral perfüzyon basıncındaki varyasyonla belirlenir. Serebral otoregülasyon, serebral kan akışının, perfüzyon basıncındaki orta dereceli değişikliklere rağmen nispeten sabit bir seviyede tutulmasını sağlar. Serebral damarlardaki düz kaslar, perfüzyon basıncındaki değişikliklere doğrudan yanıt verebilir, basınç arttığında kasılır ve basınç düştüğünde gevşer. Otoregülasyon ile serebral kan akışının idamesi, tipik olarak 60 ila 150 mmHg'lik bir ortalama arteriyel basınç aralığında gerçekleşir. Üst ve alt sınırlar kişiden kişiye değişir. Bu aralığın dışında, beyin perfüzyon basıncındaki değişiklikler telafi edilemez ve beyin kan akışı, pasif olarak artar veya azalır, bu da düşük basınçlarda iskemi ve yüksek basınçlarda ödem riskiyle sonuçlanır. İnme sırasında serebral otoregülasyon bozulmaktadır [56-58]. Serebral perfüzyon basıncı düştükçe, serebral kan damarları serebral kan akışını artırmak için genişler. Beynin telafi etme kabiliyetinin ötesinde perfüzyon basıncında bir azalma, serebral kan akışında bir azalmaya neden olur. Hipertansif bireylerde, otoregülasyon daha yüksek arteriyel basınçlarda meydana gelecek şekilde adapte olmuştur. Kan basıncının normal seviyelere düşürülmesi, felç sırasında meydana gelen otoregülasyonda-

ki düzensizliği şiddetlendirir ve serebral kan akışında daha fazla azalmaya yol açabilir. Beyin kısa süreli iskemiye bile duyarlıdır, toplam vücut ağırlığının sadece yüzde 2'si olmasına rağmen, kalp debisinin yaklaşık yüzde 20'sini alır [56]. İnme sırasında beyinin kan akışının bir kısmında veya tamamında azalması, glikoz ve oksijenden yoksun kalmasına neden olur. Çoğu inme, beynin yalnızca bir bölümünü etkileyen, tipik olarak tek bir kan damarı ve distal dallarını içeren fokal iskemiden kaynaklanır. Doğrudan damarı çevreleyen bölge en çok etkilenen bölgedir. Bu bölge içinde, merkezi bir doku çekirdeğindeki hücreler, iskemi süresine göre geri döndürülemez şekilde hasar görür ve nekroza uğrayan bu bölge infarktüs olarak adlandırılır. Etkilenen damardan daha uzak mesafelerde bazı hücreler, diğer damarlardan difüzyon yoluyla az miktarda oksijen ve glikoz alabilir. Potansiyel olarak kurtarılabilir bu doku bölgesi penumbra olarak tanımlanır.

İSKEMİK HÜCRE HASARI VE ÖLÜM MEKANİZMALARI

Beyin iskemisi, sonunda hücre ölümüne yol açan bir dizi olayı başlatır; adenosin trifosfatın (ATP) tükenmesi, iyonik sodyum, potasyum ve kalsiyum konsantrasyonlarındaki değişiklikler, artan laktat, asidoz, serbest oksijen radikallerinin birikimi, hücre içi ödem ve proteolitik süreçlerin aktivasyonu ile sonuçlanır [59, 60]. İskemi sırasında ortaya çıkan elektriksel bozulmanın bir sonucu olarak, nöronal sinapslarda eksitator aminoasit glutamatın salınımı artar. Bu durum glutamat reseptörlerinin aktivasyonuna ve potasyum iyonlarının hücreden çıkmasına ve sodyum ve kalsiyum iyonlarının girmesine izin veren iyon kanallarının açılmasına yol açar, bu da bir dizi fizyolojik etkiye sahiptir. İskemik hasara karışan birincil glutamat reseptör alt tipi, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörüdür. Ek olarak, alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolproponik asit (AMPA) ve metabotropik glutamat reseptörlerinin bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu reseptörlerin aktivasyonu, membran depolarizasyonuna ve artan kalsiyum girişine yol açar.

Çok sayıda hücrel sinyal yolu, kalsiyum seviyelerine yanıt verir ve glutamat reseptör stimülasyonundan kaynaklanan kalsiyum akışı, bunların aktivasyonuna yol açar. Sodyum iyonlarının akışı, hücreye su akışı ile dengelenerek ödeme yol açar. Sodyum akışı ayrıca astrosit glutamat taşıyıcıları tarafından normal glutamat alım sürecini tersine çevirerek glutamat salınımının artmasına neden olur [61-64]. Artmış salınımı ve azalan alımının bir sonucu olarak, glutamat aşırı seviyelerde birikir ve sürekli uyarıya yol açar. Bu durum eksitotoksisite olarak adlandırılır. NMDA reseptör aktivasyonunun bir başka etkisi de nitrik oksit üretimidir [65]. Nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesi ve beyinde bulunan toplam nitrik oksit miktarı hipoksiye sekonder olarak artar [66]. Nitrik oksit de yüksek oranda reaktif peroksinitrit üretmek için başka bir serbest radikal olan süperoksit ile reaksiyona girebilmektedir. Peroksinitrit, DNA'da tek sarmal kırılmalara neden olarak gerekli hayati enerjiyi tüketen DNA onarım enzimlerinin aktivasyonu ile sonuçlanır [67]. Ayrıca, DNA hasarı apoptoz sürecini aktive ederek hücre ölümüne de yol açmaktadır. İskemi sırasında inflamasyonun oynadığı rol karışıktır ve hem olumlu hem de olumsuz etkilere sahiptir [68]. Bir yandan iskemik bölgeye kan akışında bir artışa neden olur ve bu da hücrelere hayati glikoz ve oksijen verebilir. Öte yandan, artan kan akışı bölgeye daha fazla kalsiyum verebilir ve bu da doku hasarının artmasına neden olabilir. Enflamasyon ayrıca aktive olmuş lökositlerin hasarlı dokuya göçüne neden olur [69, 70]. Bu lökositler hasarlı ve nekrotik dokuyu çıkarabilmesine rağmen, ek inflamatuvar hücreleri çekmek için sitokinleri de salgırlar. Şiddetli inflamatuvar koşullar altında, bu sitokinler toksik seviyelerde birikebilir. Serebral iskemik ve enfarktüs, etkilenen beyin dokusu ve kan damarlarının yapısal bütünlüğünün kaybına yol açar [59]. Bu doku yıkımı ve nörovasküler bozulma sürecine kısmen çeşitli proteazların, özellikle de bazal laminaadaki kollajenleri ve lamininleri bozan matriks metalloproteaz (MMP) salınması aracılık eder [60, 71]. Damar bütünlüğünün kaybı, kan-beyin bariyerinin bozulmasına ve beyin ödemi gelişimine yol açar. Ayrıca damar bütünlüğünün kay-

bı, kan bileşenlerinin beyin parankimine ekstrasvazasyonuna izin vererek iskemik enfarktüsün hemorajik dönüşümüne neden olduğu ileri sürülmektedir [72].

İnmeyi karmaşıklaştıran serebral ödem, beyin kan akışını azaltabilen artmış kafa içi basıncı ve beyin dokusunun bir bölmeden diğerine yer değiştirmesine (yani fıtıklaşma) neden olan kitle etkisi nedeni ile hayatı tehdit edici ikincil hasara neden olabilir. İskemik inmelerin kabaca yüzde 10'u, yüksek intrakraniyal basınç ve beyin herniasyonu oluşturacak kadar şiddetli, yer kaplayan serebral ödem varlığı nedeniyle malign veya masif olarak sınıflandırılır.

İnmenin Genetiği

İnme için bilinen risk faktörlerinin çoğu, birden fazla genden etkilenir. Monogenetik bozuklukların dışında, birçok allelin iskemik inme riskine katkıda bulunması muhtemeldir [73, 74]. Kanıtların çoğu, ikizlerle ilgili çalışmalardan ve inme öyküsü olan ailelerden gelmektedir [75]. Monozigot ikizlerde inme riski dizigotik ikizlere göre daha yüksek bulunmuştur [76]. Ailede inme öyküsü, çocuklarda artmış inme riski ile ilişkilidir [77]. Anne ve babada inme öyküsü olan çocuklarda [75] ve daha önce inme geçirmiş kardeşi olan bireylerde [78] inme sıklığında artış olabilmektedir. Genetik varyantlar ve iskemik inme riski arasındaki ilişkiye ait ek bilgiler, genom çalışmalarından (GWAS-genome-wide association studies) elde edilmiştir. İskemik inmeli Avrupa soyundan verileri analiz eden GWAS'ın 2012 meta-analizi, iskemik inme için genom çapında önemi olan üç lokus (PITX2, ZFH3 ve HDAC9) tanımlamıştır [79]. Her lokus belirli bir inme alt türü ile ilişkilendirilmiştir. Daha önce atriyal fibrilasyon için risk faktörleri olarak tanımlanan PITX2 ve ZFH3 [80-82] kardiyoembolik inme ile de ilişkili bulunmuştur [79]. HDAC9 büyük damar ateroskleroza ilişkilendirilmiştir [79]. GWAS'ın 2016 meta-analizinde de tanımlanan dört lokusun etkili olduğunu gösterilmiştir [83].

Etnik farklılıklar da inme riskine katkıda bulunabilir. Afrika kökenli bireyler, Kafkasya-

lılardan önemli ölçüde daha yüksek inme oranına sahiptir [75, 84].

Servikal arter diseksiyonuna yatkınlık yaratan Marfan Sendromu ve Ehlers-Danlos Sendromu, Ailevi Moyamoya Hastalığı, Fabry Hastalığı, Pseudoksantoma Elastikum, homosistinüri, Menkes Hastalığı, Serebral otozomal dominant arteriopati subkortikal enfarktüs ve lökoensefalopati (CADASIL), Serebral otozomal resesif arteriyopati subkortikal enfarktüs ve lökoensefalopati (CARASIL) [85, 86], retinopati- nefropati ve inme ile birlikte kalıtsal endotelyopati (HERNS) [87, 88], orak hücre hastalığı, laktik asidoz ve inme benzeri epizodlarla seyreden mitokondriyal ensefalomyopati (MELAS) genetiği tanımlanabilen inmeye neden olan sendromlardır. Bu genetik sendromlar, iskemik inmelerin küçük bir yüzdesini oluşturmaktadır [89].

Kaynaklar

- [1]. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: e18-e209.
- [2]. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 439-58. [\[Crossref\]](#)
- [3]. Amarencu P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 493-501. [\[Crossref\]](#)
- [4]. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141: e139-e596. [\[Crossref\]](#)
- [5]. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators; Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med* 2018; 379: 2429-37. [\[Crossref\]](#)
- [6]. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 459-80. [\[Crossref\]](#)
- [7]. Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, Shahar E, Sang Y, Gottesman RF, et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA* 2014; 312: 259-68. [\[Crossref\]](#)
- [8]. Vangen-Lønne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, Løchen ML, Njølstad I, Mathiesen EB. Declining Incidence of Ischemic Stroke: What Is the Impact of Changing Risk Factors? The Tromsø Study 1995 to 2012. *Stroke* 2017; 48: 544-50. [\[Crossref\]](#)
- [9]. Madsen TE, Khoury JC, Leppert M, Alwell K, Momaw CJ, Sucharew H, et al. Temporal Trends in Stroke Incidence Over Time by Sex and Age in the GCNKSS. *Stroke* 2020; 51: 1070-6. [\[Crossref\]](#)
- [10]. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383: 245-54. [\[Crossref\]](#)
- [11]. Morgenstern LB, Smith MA, Lisabeth LD, Rissler JMH, Uchino K, Garcia N, et al. Excess stroke in Mexican Americans compared with non-Hispanic Whites: the Brain Attack Surveillance in Corpus Christi Project. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 376-83. [\[Crossref\]](#)
- [12]. Adams HP Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41. [\[Crossref\]](#)
- [13]. Caplan LR. Brain embolism, revisited. *Neurology* 1993; 43: 1281-7. [\[Crossref\]](#)
- [14]. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005; 58: 688-97. [\[Crossref\]](#)
- [15]. Doufekias E, Segal AZ, Kizer JR. Cardiogenic and aortogenic brain embolism. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1049-59. [\[Crossref\]](#)
- [16]. Kamel H, Bartz TM, Elkind MSV, Okin PM, Thacker EL, Patton KK, et al. Atrial Cardiopathy and the Risk of Ischemic Stroke in the CHS (Cardiovascular Health Study). *Stroke* 2018; 49: 980-6. [\[Crossref\]](#)
- [17]. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1857-63. [\[Crossref\]](#)
- [18]. Flemming KD, Brown RD, Jr., Petty GW, Huston J, 3rd, Kallmes DF, Piepgras DG. Evaluation and management of transient ischemic attack and minor cerebral infarction. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1071-86. [\[Crossref\]](#)
- [19]. Meissner I, Khandheria BK, Sheps SG, Schwartz GL, Wiebers DO, Whisnant JP, et al. Atherosclerosis of the aorta: risk factor, risk marker, or innocent bystander? A prospective population-based transesophageal echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1018-24. [\[Crossref\]](#)

- [20]. Petty GW, Khandheria BK, Meissner I, Whisnant JP, Rocca WA, Sicks JD, et al. Population-based study of the relationship between atherosclerotic aortic debris and cerebrovascular ischemic events. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 609-14. [\[Crossref\]](#)
- [21]. Russo C, Jin Z, Rundek T, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR. Atherosclerotic disease of the proximal aorta and the risk of vascular events in a population-based cohort: the Aortic Plaques and Risk of Ischemic Stroke (APRIS) study. *Stroke* 2009; 40: 2313-8. [\[Crossref\]](#)
- [22]. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Héning D, Bousser MG, Hauw JJ. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *New Engl J Med* 1992; 326: 221-5. [\[Crossref\]](#)
- [23]. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *New Engl J Med* 1994; 331: 1474-9. [\[Crossref\]](#)
- [24]. Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Chauvel C, Bousser MG, Amarenco P. Aortic plaque morphology and vascular events: a follow-up study in patients with ischemic stroke. FAPS Investigators. French Study of Aortic Plaques in Stroke. *Circulation* 1997; 96: 3838-41. [\[Crossref\]](#)
- [25]. Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, Sacco RL, Mohr JP, Homma S. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation* 2009; 119: 2376-82. [\[Crossref\]](#)
- [26]. Caplan LR. Stroke thrombolysis: slow progress. *Circulation* 2006; 114: 187-90. [\[Crossref\]](#)
- [27]. Saver JL. Clinical Practice. Cryptogenic Stroke. *New Engl J Med* 2016; 374: 2065-74. [\[Crossref\]](#)
- [28]. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429-38. [\[Crossref\]](#)
- [29]. Kamel H, Merkler AE, Iadecola C, Gupta A, Navi BB. Tailoring the Approach to Embolic Stroke of Undetermined Source: A Review. *JAMA Neurol* 2019; 76: 855-61. [\[Crossref\]](#)
- [30]. Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke* 1986; 17: 648-55. [\[Crossref\]](#)
- [31]. Towfighi A, Saver JL, Engelhardt R, Ovbiagele B. A midlife stroke surge among women in the United States. *Neurology* 2007; 69: 1898-904. [\[Crossref\]](#)
- [32]. Wang MY, Mimran R, Mohit A, Lavine SD, Giannotta S. Carotid stenosis in a multiethnic population. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 64-9. [\[Crossref\]](#)
- [33]. Wolma J, Nederkoorn PJ, Goossens A, Vergouwen MD, van Schaik IN, Vermeulen M. Ethnicity a risk factor? The relation between ethnicity and large- and small-vessel disease in White people, Black people, and Asians within a hospital-based population. *Eur J Neurol* 2009; 16: 522-7. [\[Crossref\]](#)
- [34]. Rockman CB, Hoang H, Guo Y, Maldonado TS, Jacobowitz GR, Talishinskiy T, et al. The prevalence of carotid artery stenosis varies significantly by race. *J Vasc Surg* 2013; 57: 327-37. [\[Crossref\]](#)
- [35]. Arboix A, Alio J. Acute cardioembolic cerebral infarction: answers to clinical questions. *Curr Cardiol Rev* 2012; 8: 54-67. [\[Crossref\]](#)
- [36]. Witt BJ, Brown RD, Jr, Jacobsen SJ, Weston SA, Yawn BP, Roger VL. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005; 143: 785-92. [\[Crossref\]](#)
- [37]. Yaghi S, Pilot M, Song C, Blum CA, Yakhkind A, Silver B, et al. Ischemic Stroke Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc* 2016; 5:e002590. [\[Crossref\]](#)
- [38]. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265: 3255-64. [\[Crossref\]](#)
- [39]. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-64. [\[Crossref\]](#)
- [40]. MacMahon S, Cutler RP, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74. [\[Crossref\]](#)
- [41]. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebich NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38. [\[Crossref\]](#)
- [42]. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13. [\[Crossref\]](#)
- [43]. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Vasan RS, Wilson PW, Kase CS, et al. Elevated midlife blood pressure increases stroke risk in elderly persons: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2343-50. [\[Crossref\]](#)
- [44]. Markidan J, Cole JW, Cronin CA, Merino JG, Phipps MS, Wozniak MA, et al. Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Men. *Stroke* 2018; 49: 1276-8. [\[Crossref\]](#)
- [45]. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res* 2017; 120: 472-95. [\[Crossref\]](#)
- [46]. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyt G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 2004; 62: 1558-62. [\[Crossref\]](#)

- [47]. Arenillas JF, Molina CA, Chacon P, Rovira A, Montaner J, Coscojuela P, et al. High lipoprotein (a), diabetes, and the extent of symptomatic intracranial atherosclerosis. *Neurology* 2004; 63: 27-32. [\[Crossref\]](#)
- [48]. Baldassarre D, Tremoli E, Franceschini G, Michelagnoli S, Sirtori CR. Plasma lipoprotein(a) is an independent factor associated with carotid wall thickening in severely but not moderately hypercholesterolemic patients. *Stroke* 1996; 27: 1044-9. [\[Crossref\]](#)
- [49]. Peltier M, Iannetta Peltier MC, Sarano ME, Lesbre JP, Colas JL, Tribouilloy CM. Elevated serum lipoprotein(a) level is an independent marker of severity of thoracic aortic atherosclerosis. *Chest* 2002; 121: 1589-94. [\[Crossref\]](#)
- [50]. Bhattacharya P, Taraman S, Shankar L, Chaturvedi S, Madhavan R. Clinical profiles, complications, and disability in cocaine-related ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20: 443-9. [\[Crossref\]](#)
- [51]. Chaturvedi S, Adams HP, Jr., Woolson RF. Circadian variation in ischemic stroke subtypes. *Stroke* 1999; 30: 1792-5. [\[Crossref\]](#)
- [52]. Saini M, Ikram K, Hilal S, Qiu A, Venketasubramanian N, Chen C. Silent stroke: not listened to rather than silent. *Stroke* 2012; 43: 3102-4. [\[Crossref\]](#)
- [53]. Longstreth WT, Dulberg C, Manolio TA, Lewis MR, Beauchamp Jr NJ, O'Leary D, et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2002; 33: 2376-82. [\[Crossref\]](#)
- [54]. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *New Engl J Med* 2003; 348: 1215-22. [\[Crossref\]](#)
- [55]. Coutts SB, Hill MD, Simon JE, Sohn CH, Scott JN, Demchuk AM. Silent ischemia in minor stroke and TIA patients identified on MR imaging. *Neurology* 2005; 65: 513-7. [\[Crossref\]](#)
- [56]. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 353-61. [\[Crossref\]](#)
- [57]. Atkins ER, Brodie FG, Rafelt SE, Panerai RB, Robinson TG. Dynamic cerebral autoregulation is compromised acutely following mild ischaemic stroke but not transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29: 228-35. [\[Crossref\]](#)
- [58]. Aries MJ, Elting JW, De Keyser J, Kremer BP, Vroomen PC. Cerebral autoregulation in stroke: a review of transcranial Doppler studies. *Stroke* 2010; 41: 2697-704. [\[Crossref\]](#)
- [59]. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology* 2010; 17: 197-218. [\[Crossref\]](#)
- [60]. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology* 2008; 55: 310-8. [\[Crossref\]](#)
- [61]. Douen AG, Akiyama K, Hogan MJ, Wang F, Dong L, Chow AK, et al. Preconditioning with cortical spreading depression decreases intras ischemic cerebral glutamate levels and down-regulates excitatory amino acid transporters EAAT1 and EAAT2 from rat cerebral cortex plasma membranes. *J Neurochem* 2000; 75: 812-8. [\[Crossref\]](#)
- [62]. Szatkowski M, Barbour B, Attwell D. Non-vesicular release of glutamate from glial cells by reversed electrogenic glutamate uptake. *Nature* 1990; 348: 443-6. [\[Crossref\]](#)
- [63]. Rossi DJ, Oshima T, Attwell D. Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. *Nature* 2000; 403: 316-21. [\[Crossref\]](#)
- [64]. Grewer C, Gameiro A, Zhang Z, Tao Z, Braams S, Rauen T. Glutamate forward and reverse transport: from molecular mechanism to transporter-mediated release after ischemia. *IUBMB Life* 2008; 60: 609-19. [\[Crossref\]](#)
- [65]. Nandagopal K, Dawson TM, Dawson VL. Critical role for nitric oxide signaling in cardiac and neuronal ischemic preconditioning and tolerance. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 474-8.
- [66]. Lu GW, Liu HY. Downregulation of nitric oxide in the brain of mice during their hypoxic preconditioning. *J Appl Physiol (1985)* 2001; 91: 1193-8. [\[Crossref\]](#)
- [67]. Love S. Oxidative stress in brain ischemia. *Brain Pathol* 1999; 9: 119-31. [\[Crossref\]](#)
- [68]. del Zoppo GJ, Becker KJ, Hallenbeck JM. Inflammation after stroke: is it harmful? *Arch Neurol* 2001; 58: 669-72. [\[Crossref\]](#)
- [69]. Macrez R, Ali C, Toutirais O, Le Mauff B, Defer G, Dirnagl U, et al. Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; 10: 471-80. [\[Crossref\]](#)
- [70]. Kollikowski AM, Schuhmann MK, Nieswandt B, Müllges W, Stoll G, Pham M. Local Leukocyte Invasion during Hyperacute Human Ischemic Stroke. *Ann Neurol* 2020; 87: 466-79. [\[Crossref\]](#)
- [71]. Rosell A, Lo EH. Multiphasic roles for matrix metalloproteinases after stroke. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 82-9. [\[Crossref\]](#)
- [72]. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol* 2007; 6: 258-68. [\[Crossref\]](#)
- [73]. Matarin M, Singleton A, Hardy J, Meschia J. The genetics of ischaemic stroke. *J Intern Med* 2010; 267: 139-55. [\[Crossref\]](#)
- [74]. Musunuru K, Hickey KT, Al-Khatib SM, Delles C, Fornage M, Fox CS, et al. Basic concepts and potential applications of genetics and genomics for cardiovascular and stroke clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; 8: 216-42. [\[Crossref\]](#)

- [75]. Carr FJ, McBride MW, Carswell HVO, Graham D, Strahorn P, Clark JS, et al. Genetic aspects of stroke: human and experimental studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 767-73. [\[Crossref\]](#)
- [76]. Bak S, Gaist D, Sindrup SH, Skytthe A, Christensen K. Genetic liability in stroke: a long-term follow-up study of Danish twins. *Stroke* 2002; 33: 769-74. [\[Crossref\]](#)
- [77]. Seshadri S, Beiser A, Pikula A, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Debette S, et al. Parental occurrence of stroke and risk of stroke in their children: the Framingham study. *Circulation* 2010; 121: 1304-12. [\[Crossref\]](#)
- [78]. Kasiman K, Lundholm C, Sandin S, Malki N, Sparén P, Ingelsson E. Familial effects on ischemic stroke: the role of sibling kinship, sex, and age of onset. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 226-33. [\[Crossref\]](#)
- [79]. Traylor M, Farrall M, Holliday EG, Sudlow C, Hopewell JC, Cheng YC, et al. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol* 2012; 11: 951-62. [\[Crossref\]](#)
- [80]. Damani SB, Topol EJ. Molecular genetics of atrial fibrillation. *Genome Med* 2009; 1: 54. [\[Crossref\]](#)
- [81]. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet* 2009; 41: 876-8. [\[Crossref\]](#)
- [82]. International Stroke Genetics Consortium (ISGC); Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC2); Bellenguez C, Bevan S, Gschwendtner A, Spencer CCA, et al. Genome-wide association study identifies a variant in HDAC9 associated with large vessel ischemic stroke. *Nat Genet* 2012; 44: 328-33.
- [83]. Malik R, Traylor M, Pulit SL, Bevan S, Hopewell JC, Holliday EG, et al. Low-frequency and common genetic variation in ischemic stroke: The METASTROKE collaboration. *Neurology* 2016; 86: 1217-26. [\[Crossref\]](#)
- [84]. Rastenyte D, Tuomilehto J, Sarti C. Genetics of stroke--a review. *J Neurol Sci* 1998; 153: 132-45. [\[Crossref\]](#)
- [85]. Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O. Features of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke* 2014; 45: 3447-53. [\[Crossref\]](#)
- [86]. Nozaki H, Sekine Y, Fukutake T, Nishimoto Y, Shimoe Y, Shirata A, et al. Characteristic features and progression of abnormalities on MRI for CARASIL. *Neurology* 2015; 85: 459-63. [\[Crossref\]](#)
- [87]. Jen J, Cohen AH, Yue Q, Stout JT, Vinters HV, Nelson S, et al. Hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS). *Neurology* 1997; 49: 1322-30. [\[Crossref\]](#)
- [88]. Ophoff RA, DeYoung J, Service SK, Joosse M, Caffo NA, Sandkujil LA, et al. Hereditary vascular retinopathy, cerebroretinal vasculopathy, and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1-p21.3. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 447-53. [\[Crossref\]](#)
- [89]. Lanktree MB, Dichgans M, Hegele RA. Advances in genomic analysis of stroke: what have we learned and where are we headed? *Stroke* 2010; 41: 825-32. [\[Crossref\]](#)

İskemik İnmede Etiyoloji, Patofizyoloji ve Klinik Değerlendirme

Tuğba Özel

Sayfa 189

İnmelerin yaklaşık %87'sini iskemik inmeler oluşturmaktadır.

Sayfa 189

Klinik olarak inme tanısı konulduktan ve görüntüleme yöntemleri ile inmenin kanamaya değil de iskemiye bağlı olduğu belirlendikten sonra infarktın yeri ve genişliği hakkında bir fikir edinilmesi ve infarkt nedeninin belirlenmesi gereklidir

Sayfa 190

İskemik inmeler; trombotik, embolik ve hemodinamik olmak üzere üç temel mekanizma sonucu gelişmektedir.

Sayfa 190

İskemik inmenin etyolojik alt tipinin belirlenmesi tedavi yaklaşımının belirlenmesi, doğru ve etkili tedavi verilmesi açısından gereklidir.

Sayfa 194

Öykü ve fizik muayenenin birçok bulgusu, belirli inme alt tiplerini akla getirir ancak klinik tanı, beyin ve vasküler görüntüleme ile doğrulanmalıdır.

İskemik İnmede Etiyoloji, Patofizyoloji ve Klinik Değerlendirme

Tuğba Özel

1. İskemik inme etiyojoljisi ile ilişkili olduğu ve genetik yatkınlığa sebep olduğu düşünülen genler ve etiyoloji eşleşmelerinden hangisi yanlıştır?
 - a. Atriyal fibrilasyon -PITX2
 - b. Kardiyembolik inme- ZFHX3
 - c. Kardiyembolik inme- ZFHX3 HDAC9 b
 - d. Büyük damar ateroskleroza- HDAC9 b
2. Aşağıdakilerden hangisi iskemik inme etyolojik sınıflamasında diğerlerinden farklı gruptadır?
 - a. Orak hücreli anemi
 - b. Polisitemi vera
 - c. Vaskülit
 - d. Enfektif endokardit
3. Kardiyembolik iskemik inmede ekokardiyografi incelemesine göre farklı grupta olan aşağıdakilerden hangisidir?
 - a. Atriyal veya ventriküler trombüs
 - b. Yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü (bir ay içinde)
 - c. Dilate kardiyomiyopati
 - d. Trombüs olmadan sol ventriküler anevrizma
4. Aşağıdakilerden hangisi küçük damar hastalığına bağlı iskemik inme değildir?
 - a. Saf motor inme
 - b. Ataksik hemiparezi
 - c. Sensorimotor inme
 - d. Moyamoya Hastalığı
5. İskemik inme risk faktörlerinden hangi ikisi diğerlerinden farklıdır?
 - a. Atriyal fibrilasyon- Hipertansiyon
 - b. Yaş- Cinsiyet
 - c. Miyokard infarktüsü- Sigara
 - d. Diyabet- obezite