

TC
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ Yöneticisi
Prof.Dr.Ufuk UTKU

NONVALVÜLER ATRİAL FİBRİLASYONUN AKUT
İSKEMİK STROKTA 30 GÜNLÜK ERKEN DÖNEM

PROGNOZA ETKİSİ

T 58685

Dr.Babürhan Güldiken

Uzmanlık Tezi

EDİRNE 1997

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamda emek ve katkılarından dolayı değerli hocam Prof.Dr.Ufuk Utku'ya, tez çalışmamın ekokardiyografik tetkiklerinde yardımlarından dolayı sayın Prof.Dr.Gültaç Özbay ve Kardiyoloji asistanlarına, tezimin her aşamasında içtenlikle bana yardım eden Nöroloji asistan arkadaşlarıma ve ihtisas sürem boyunca büyük destek veren eşim Dr.Sibel Güldiken ve aileme teşekkür ederim.

Dr.Babürhan Güldiken

İÇİNDEKİLER

Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	2
Materyal veYöntem.....	28
Bulgular.....	33
Tartışma.....	45
Sonuçlar.....	53
Özet.....	54
Kaynaklar.....	55

GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklar (SVH) gelişmiş ülkelerde ölüm nedenleri arasında, koroner kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sırada gelmektedir (1-4). Yaşamına devam eden hastaların önemli bir bölümünde mental ve fiziksel yetersizlikler görülmekte, günlük yaşamlarında yardıma ve bakıma muhtaç kalmaktadırlar. Bu hastaların akut dönemde tedavileri, kronik dönemdeki rehabilitasyonları, iyi bir şekilde bakımları ve topluma tekrar kazandırılmaları için büyük maddi kaynaklar (Amerika Birleşik Devletleri için 20-30 milyar \$ / yıl) gerekmektedir (1,2).

Mortalitesi ve morbiditesi yüksek hastalıklar arasında ülkemizde de önemli bir yer tutan serebrovasküler hastalıkların, henüz tam bir tedavisi yoktur. Strokta primer korunma günümüz için bu hastalığın sınırlarını küçültmede en etkin yöntem olarak görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde başarılı primer korunma sonucu serebrovasküler hastalıkların insidansı her onyılıda önemli düşüşler göstermiştir (5,6).

Serebrovasküler sistem hastalarının akut ve kronik dönemdeki tedavileri, hastaların eski becerilerine ve işgörebilirliklerine dönmelerinde yetersiz kalabilmektedir. Tüm yoğun bakım olanaklarına rağmen mortalite ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte ortalama 50-100/100 000 popülasyon/yıl olmaktadır (7). Erken ve uzun dönem prognostik çalışmalar serebrovasküler hastalığın akut ve kronik döneminde tedavi yöntemlerinin etkinliğine, hastadaki strok rekürrensine ve diğer komplikasyonların ortaya çıkışına ışık tutar. Bu çalışmada, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji servisinde akut iskemik strok nedeniyle yatan nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastaların, sinüs ritimli hastalarla 30 günlük erken dönemdeki mortaliteleri ve diğer prognostik özellikleri araştırıldı ve tartışıldı.

GENEL BİLGİLER

Serebrovasküler Hastalık

Serebrovasküler hastalık beyin damarlarının ve/veya bu damar içindeki kanın özelliklerindeki patolojiler sonucu ortaya çıkan iskemi veya kanamaya bağlı, kalıcı veya geçici bozukluklardır (8). Stroke terimi ise jenerik bir terim olmakla birlikte, Dünya Sağlık Örgütüncce (WHO) " 24 saatten uzun süren veya vasküler orijinden başka neden bulunamayan, ölüme yolaçan, ani gelişen fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğu" olarak tanımlanmıştır (9). Serebral iskemiye bağlı geçici episodlar tanımlamanın dışında kalmıştır.

Serebrovasküler hastalıklar heterojen bir hastalık olup serebral infarktları, intraserebral hemorajileri ve subaraknoid kanamaları içermektedir. Serebral infarktlar strokların büyük bir bölümünü (%80-85) oluşturmaktadır. İntraserebral hematomlar % 10-15, subaraknoid kanamalar ise % 6-8 oranında görülmektedirler (7,10).

Akut serebral iskeminin yol açtığı klinik bulguların süresine bağlı olarak serebrovasküler olaylar üçe ayrılırlar: Transiyent iskemik ataklar serebral iskemiye bağlı, 24 saatten fazla sürmeyen fokal nörolojik bulgulardan oluşmuştur. 24 saat ile 3 hafta arasında klinik bulguların saptandığı serebrovasküler olaylar reversible iskemik nörolojik defisit (RIND) kategorisine alınmışlardır. 3 haftayı aşan serebral iskemi tablosu da major strok olarak tanımlanmıştır (7).

Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi

Gelişmiş ülkelerde yapılan nöroepidemiolojik çalışmalar SVH'dan primer ve sekonder korunmayla ve aynı zamanda gelişen tanı ve tedavi yöntemleri ile strok prevalansının, insidansının ve mortalitesinin 1920 'lerden 1980'li yıllara doğru belirgin (1970'lerden sonra yılda %5'lere varan) düşüş gösterdiğini ortaya koymuştur (1,11-13). Türkiye için günümüze kadar yapılmış, geniş kapsamlı bir strok epidemiyolojik çalışması bulunmamaktadır.

Mortalite

Stroğa bağlı mortalite ülkeden ülkeye değişmektedir. 1989-1992 yılları arasında yapılan çalışmalarda Portegiz'de kadınlarda 208/100 000/yıl, erkeklerde 253/100 000/yıl olan strok mortalitesi, dünyada en düşük oranların bildirildiği ABD.'de kadınlarda 57/100 000, erkeklerde 59/100 000/yıl olarak bulunmuştur (1).Mortalitenin düşmesi strok insidansının eş zamanlı düşmesinden çok, stroğun daha hafif defisitlerle seyretmesine bağlanmıştır (7,10). Strok mortalitesinin ağır, orta ve hatta hafif hipertansiyonun etkin kontrolü ile düştüğü belirlenmiştir (7,14). Mortalite oranı yaş ile artmaktadır (15). İskemik kalp hastalarında kadınlara göre erkeklerde belirgin bulunan mortalite yüksekliği, strokta hafif düzeyde gözlenmiştir. Irksal dağılım göz önünde tutulduğunda siyah ırkta mortalite daha yüksek bulunmuştur (10).

Prevalans ve insidans

Populasyonun demografik özelliklerine, hastaların ülke orijinlerine ve çalışmaların metodolojilerine bağlı olarak stroke insidansı 100-300/100 000 populasyon/yıl olarak değişkenlik göstermektedir . American Heart Association'ın hesaplarına göre ABD'nde yaklaşık 3 milyon stroke geçirmiş insan bulunmakta (prevalans 1000-1300/100 000 populasyon) ve her yıl 500 000 yeni vaka eklenmektedir (7,10).

Serebrovasküler Hastalıkların Risk Faktörleri

Günümüze kadar yapılan büyük sayıda hasta grupları içeren araştırmalarda serebrovasküler hastalıklar ile ilişkili bireysel ve çevresel etkenler, risk faktörleri olarak belirlenmişlerdir. Risk faktörlerinin iyi bilinmesi serebral infarkt ve kanamaların patogenezinin anlaşılmasını kolaylaştırır. Her hastanın SVH risk faktörlerinin belirlenmesi hastanın tedavisi için son derece önem taşımaktadır. Halk sağlığı açısından da, vasküler hastalığı olsun olmasın kişilerin risk faktörlerinin düzeltilmesi stroke ve diğer vasküler hastalıkların toplumdaki insidansını azaltmaktadır.

SVH risk faktörleri modifiye edilebilen ve edilemeyenler diye ikiye ayrılır:

1-Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri

Hipertansiyon: Hipertansiyon stroke gelişiminde en etkin risk faktörü olup, stroke hastalarının yaklaşık %70'inde bulunmaktadır (16). Hipertansiyon aortik ark ve servikoserebral arterlerde ateroskleroza greve eder; beynin küçük çaplı, penetran arterlerinde ateroskleroza ve lipohyalinozise neden olur; ve stroğa yol açabilecek kardiyak hastalıklara zemin hazırlar. Tüm yaş ve her iki cinsiyet için yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı, iskemik ve kanayıcı stroke ile yakından ilişkilidir (17-19). Diyastolik basıncı

yüksek olan (ortalama 105 mmHg) hastalarda, düşük olanlara göre (ort. 75 mmHg) strok riski 10-12 kat artmış olarak bulunmuştur (20).

Yapılan çalışmalarda hipertansiyonun iyi bir şekilde kontrolü strok insidensini % 42, fatal strok insidensini de %45 oranında azaltmıştır (21). Geçmişte zararsız olduğu düşünülen izole sistolik hipertansiyonun (sist.P>160, diast.P<90 mmHg) da tedavisinin strok insidansını %36 düşürdüğü tespit edilmiştir (22).

Sigara: Sigara içimi iskemik ve hemorajik strokta majör risk faktörlerindedir. Sigara kan fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin düzeyini yükselterek (23); trombosit agregasyonunu artırarak; HDL düzeyini düşürerek; hematokrit düzeyini yükselterek; ve doğrudan endotel hasarı ile ateroskleroza neden olarak iskemik infarktlara ; akut kan basıncı yükselmeleri ile de hemorajik stroklara (24) yolaçar. Sigara kadınlarda erkeklere göre strok riskini daha çok artırmaktadır, risk artan yaş ile düşmekte, içilen sigara adeti ile paralel olarak artmaktadır.

Diabet: Diabet hastası olan kadın ve erkeklerde iskemik strok relatif riskinin 1.8 ve 3.0 oranında arttığı bildirilmiştir (17,25). Diabet, doku proteinlerinin glikolizasyonu ile aterogeneze yolaçararak, fibrinolitik sistemi baskılayarak, trombosit agregasyonunu ve adhezyonunu artırarak, fibrinojen, F VII, F VIII düzeylerini yükselterek iskemik SVH riskini önemli ölçüde artırır (26).

Obesite: Bazı çalışmalarda obesite ile iskemik strok arasında direkt bağlantı bulunmuş ise de (17,27), obesitenin büyük oranda hipertansiyon, dislipidemi, hiperinsulinemi ve glukoz intoleransı ile birlikteliği strok riskini belirgin olarak artırmaktadır. Santral obesite ve

yağların abdominal bölgede toplanması diğer obezite tiplerine göre daha fazla aterosklerotik değişiklikler ile ilgili bulunmuştur(27).

Sedanter Yaşam: Sedanter yaşam tarzının strok riskini artırdığı, düzenli fiziksel aktivitenin bu riski istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdüğü tespit edilmiştir (28).

Dislipidemi: Serum lipidlerindeki anormallikler serebrovasküler hastalıktan ziyade, koroner kalp hastalığı için risk faktörü kabul edilmektedir. Serum kolesterol düzeyi ile strok tipleri arasında U-şeklinde (hemorajik strok için ters, iskemik strok için düz) bir korelasyon gösterilmiştir (1).

Alkol: İskemik strok ile alkol kullanımı arasında J- şeklinde (düşük dozlarda olumlu, yüksek dozlarda olumsuz etki) ilişki gösterilmiştir. Hemorajik strok ile alkol arasında ise doğrusal bir ilişki bulunmuştur (29).

Alkolün düşük dozlardaki olumlu etkisi prostasiklin düzeyini artırması (vasodilatasyonu sağlar), trombosit agregasyonunu inhibe etmesi, fibrinolitik sistemi aktive etmesi, LDL- kolesterol düzeyini düşürmesi ile ortaya çıkar. Yüksek doz alkol ise, fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin düzeylerini, trombosit agregasyonunu, kan viskozitesini artırarak serebral damarlarda trombojenizi hızlandırır (30).

Kardiak hastalıklar: Kalp hastalıkları, özellikle atrial fibrilasyon, valvüler kalp hastalıkları, myokard infarktüsü, koroner arter hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, elektrokardiografik sol ventikül hipertrofisi bulgusu iskemik strok ile yakın ilişki içinde bulunmuşlardır (7).

Asemptomatik karotid arter hastalığı: Hemodinamiği bozan veya bozmayan karotid arter aterosklerotik plakları (ancak %75'in üzerinde stenoza yolaçanlarda çok daha belirgin olmak üzere) iskemik strok için risk oluştururlar. Asemptomatik bireylerde yıllık strok riski %75 altındaki stenozlarda %1.3, %75 üstündekilerde % 3.3'tür.Karotid arter hastalığı olan stroke geçirmiş hastalarda ise bu oranlar ilk yıl için %5-9, beş yıl sonu için %25-45'tir (31,32).

Geçici iskemik atak (GİA): GİA'lar arkadan gelecek strokların habercisidir. GİA sonrası yıllık strok riski %12-13 arasında değişmektedir. Tüm iskemik strok hastalarının ortalama %20'sinin öyküsünde GİA bulunmaktadır. GİA sonrası strok riski altta yatan aterosklerotik değişikliklerin ağırlığına, kollateral dolaşımın yetersizliğine ve diğer risk faktörlerinin eşlik etmesine bağlı olarak artar . GİA ve %70 üzerinde karotis arter stenozu birlikte olduğunda sonraki iki yıl için strok riski %40'ın üzerindedir (33).

Fibrinojen: Yüksek fibrinojen düzeyi SVH için bağımsız risk faktörlerindedir. Kan viskozitesini artırmakta, trombosit adhezyonunu kolaylaştırmakta, aterogenezi artırmaktadır (34,35).

Hematokrit: Normal değerlerin üstünde hematokrit değerleri kan viskozitesini, eritrosit agregasyonunu arttırarak trombojenezi ve rejional dolaşımı bozarak serebral iskemiye neden olabilir (36).

2-Modifiye edilemeyen risk faktörleri:

Yaş: Strok için en belirleyici risk faktörü yaştır. Tüm yaşlarda görülebilmemesine rağmen, artan yaş ile strok insidansı katlanarak artar. Hastaların çok büyük bölümü 65 yaş üstündedir.

Cinsiyet: Strok erkeklerde kadınlara oranla daha fazla oranda görülmektedir. 60- 69 yaş için strok insidansı erkeklerde 325-375/100 000, kadınlarda 150-225/ 100 000 'dir (7).

Kalıtım: Yakın akrabalarda genetik bağ olmayan akrabalara göre strok riski daha yüksek bulunmuştur. Diabet ve hipertansiyonun herediter özellik göstermesi pür herediter faktörlerin belirlenmesini engellemektedir.

İSKEMİK STROK

Patogenez:

Serebral iskemi beyin dokusunu sulayan arterlerden gelen kan dolaşımının bozularak, oksijen ve glukoz gereksinimini karşılayamaması ve metabolik ürünleri uzaklaştırılamaması sonucu oluşur. Beynin enerji ihtiyacı beynin değişik bölgelerinde farklılık gösterir. İhtiyaca göre değişmekle birlikte serebral kan akımı gri cevher için 100ml/dk/100g , beyaz cevher için 20 ml/dk/100g 'dır. Dinlenme anında normal şartlarda yetişkinlerde ortalama serebral kan akımı 50ml/dk/100gr'dır. Sunulan glukoz oksidatif metabolizma ile enerjiye dönüştürülür. Bu enerji üç komponente ayrılabilir:

I-Sinaptik transmisyon (%30),

II-İyon transportu (%30),

III-Diğer belirlenememiş süreçler (%40), (37).

Serebral kan akımının 40/dk/100g'ın altına düşmesi oligemi olarak değerlendirilir. 28 ml/dk/100g altında nöronlarda infarkta ait morfolojik değişimler başlar, elektriksel aktivite ve iyon pompaları bozulur (38).

Beyin düşük enerji rezervi ve yüksek metabolik aktivitesi nedeniyle iskemiye diğer organlara göre daha duyarlıdır. Nöronal enerjinin tükenmesi normal transmembran akışını bozar. Ekstrasellüler Na^+ hücre içine girerken, intrasellüler K^+ hücre dışına çıkar. Eksitator glutamat salınımı artar ve geri alınımı bozulur, reseptöre ve voltaja bağlı kapılardan hücre içine Ca^{++} girişi artar. Hücre içinde artan Ca^{++} nöron içinden dışarı pompalanamaz ve Ca^{++} 'a bağlı proteazlar, fosfolipazlar ve endonükleazlar aktive olur. Bu enzimler ve metabolik ürünler (araşidonik asit, lizofosfolipidler, oksijen serbest radikalleri) plazma membranını ve sitoskeletal elementleri yıkarak hücre ölümüne yol açar (38). (RESİM)

ATEROTROMBOTİK STROK

Aterotrombotik infarktlar, servikal veya intrakraniyel majör serebral arterlerin aterosklerotik değişimleri neticesinde ortaya çıkarlar. Aterom plakları özellikle arterlerin bifurkasyon noktalarında gelişirler. Bu bölgelerdeki kanın türbülant akımı endotel hasarına daha kolay yolaçabilir. Gelişen aterom plağı lümen içine doğru büyüyerek damarı ileri derecede daraltabilir veya tamamen oklüze edebilir. Eğer kollateral dolaşım yetersiz ise veya sistemik dolaşım bozulur ise (hipotansiyon) ileri derecede stenoz hemodinamik infarktlara yolaçabilir . Ancak daha çok görülen mekanizma, aterom plağının ülser olup trombosit ve diğer kan elamanlarının bu alana yapışıp trombüs oluşturmalarıdır (8). Trombüs yeterli büyüklüğe ulaştıktan sonra hemodinamiği bozabildiği gibi, distal doğru büyümesi ile (propagasyon) distal damarları tıkayabilir.

Aterosklerotik plaklar karotis ve vertebrobasilar sistemin herhangi bir noktasında gelişebilir. Ancak en sık görüldükleri yerler ekstrakraniyel ve intrakraniyel karotid arterlerin bifurkasyon noktası, median ve anterior serebral arter kökleri, vertebral arterlerin subklaviyan arterden çıkış yerleridir. NINDS Stroke Data Bank'ın aterosklerotik hastaların anjiyografik sonuçları aşığıda TABLO I'de gösterilmiştir (39).

TABLO I: Aterosklerotik serebral infarktı olan 79 hastanın anjiyografik bulguları
(NINDS Stroke Data Bank)

Anjiyogram sonuçları	N	%
ICA oklüzyon/ağır stenoz	49	62.0
MCA oklüzyon/ağır stenoz	8	10.1
ACA stenoz	1	1.3
PCA oklüzyon	1	1.3
VB oklüzyon/ağır stenoz	12	15.2
Diğer	8	10.1

Aterotrombotik infarktlar genellikle, dakikalar veya saatler içinde gelişen nörolojik tabloya yol açarlar. Öncesinde diğer infarkt tiplerine göre daha fazla GİA bulunur (40).

EMBOLİK STROK

Embolizm, aterotrombotik infarktlardan sonra iskemik stroğun ikinci sık nedenidir. Son yıllardaki tanı yöntemlerinin gelişmesi ile emboli kaynakları daha net bir şekilde tespit edilmektedir. Eskiden etyolojisi tespit edilemeyen infarktların bir kısmı günümüzde embolik stroklar grubuna katılmaktadır. "Hava kabarcığı" infüzyon transesofageal ekokardiografi, transkraniyel ekokardiografi (EKO) ile kardiak emboli, anjiyografi, manyetik rezonans anjiyografi ve carotis Doppler ultrasonografi ile "arterden artere emboli" tanuları kesinlik kazanmaktadır (41).

Beyin embolisi serebral damarların değişik özellikteki materyaller ile tıkanmasıdır. Emboli daha sık majör serebral arterlere ve bunların kortikal dallarına yerleşirken,

subkortikal end arterleri (lentikulostriat ve talamogenikulat arterler) ve paramedian pontin arterleri, ana arterlerinden dik açı ile çıkmalarından dolayı nadiren tıkar. Emboli ile tıkanan damar genellikle bir süre içinde rekanalize olabilir. Erken dönemde yapılan anjiyografilerin bir kısmı tromboemboliyi gösterebilirken, geç dönemde tekrarlanan anjiyografilerde oklüzyonun kaybolduğu görülmüştür (37). Rekanalizasyon süresi infarkt gelişmesine fırsat vermeyecek kadar kısa ise nörolojik defisit düzelir. Geç dönemdeki rekanalizasyonlar ise nörolojik defisit gelişmesine engel olamazlar.

Embolik materyaller heterojendirler. Kaynaklandıkları yere ve içeriklerine göre farklılık gösterirler (42):

Kardiak kaynaklı embolik materyaller:

- ### Fibrin ve eritrosit birleşimli (kırmızı trombüs)
- ### Fibrin ve trombosit birleşimli (beyaz trombüs)
- ### Fibrin,trombosit ve eritrosit birleşimli (kombine)
- ### Noninfektif valvüler vejetasyon partikülleri (Marantik endokardit, Libman-Sacks endokarditi, antifosfolipid antikor sendromuna bağlı kapak hastalıkları)
- ### İnfekte materyaller (bakteriyel, fungal endokardit)
- ### Kalsifiye plaklardan ve mitral anulüs kalsifikasyonlarından çıkan kalsifik partiküller
- ### Tümör ve miksomaya bağlı partiküller

Arteriyel embolik materyaller:

- ### Beyaz trombüs
- ### Kırmızı trombüs
- ### Kombine trombüs

Kolesterol kristalleri ve ateromatöz debris

Vasküler kalsifiye bölgeden kalsifik materyal

Yağ

Hava

Adenokarsinamatöz kaynaklı müsün

Embolinin natürü tedavinin yönlendirilmesi açısından önemlidir. Trombositten zengin trombüsler (beyaz trombüs) için antiagregan, fibrinden ve eritrositlerden zengin olanlar (kırmızı trombüs) için de antikoagulasyon önerilmektedir. Kombine trombüslerin tedavisi için iki tedavinin kombinasyonu tartışmalıdır ve çalışmalar sürmektedir (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) III. Study)

Serebral embolileri ikiye ayırmak mümkündür:

- 1- Arterden artere emboli,
- 2- Kardioemboli.

Arterden artere emboli:

Proksimal arterlere yerleşimli aterom plaklarından kaynaklanan emboliler, beynin normal olan distal damarlarını tıkayarak serebral infarkta neden olabilirler. Kaynak genellikle aortik ark, karotid arterler ve vertebral arterlerdir. Emboli parçacıkları, ülsere plak üzerine oturmuş trombüse ait trombosit ağırlıklı kan elemanlarından oluşabildiği gibi, subintimal tabakadan kopan kolesterol kristalleri de olabilir (8).

Kardioemboli:

Klinik çalışmalar kardioembolik strokların tüm serebral iskemi nedenleri içinde %6-23 oranında yer kapladığını göstermektedir. Karotid sistem GİA'larının %15' i ve bunu izleyen strok ve GİA'ların %16-21'i kardioemboli kaynaklıdır (43). Kardioemboli tanısı koyarken, günümüzde tetkik yöntemlerinin gelişmesine rağmen zaman zaman zorlanılabilmektedir. Strok geçirmiş, potansiyel kardiyak emboli kaynağı olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde, iskemiye yolaçabilecek ciddi aterosklerotik bulgular mevcuttur. Bogousslavsky ve ark. yaptıkları anjiyografik çalışmada kardioembolik strok düşünülen 50 hastanın 19(%38)'unda önemli derecede, 19(%38)'unda minimal aterosklerotik lezyonlar saptamışlardır (44).

Serebrovasküler hastalıklarda kardiyembolizm kriterleri şunlardır (45):

1.Klinik:

- Ani başlangıç (10 dakikadan kısa süre)
- Hızlı düzelme (ilk 1 saat)
- Hemisferik klinik sendromlar (Wernicke afazisi gibi)
- Başlangıçta şuur durumu bozukluğu

2.EKO, EKG veya Holter monitörizasyonunda kardiyak patoloji saptanması

3.Ateroskleroz risk faktörlerinin (diabet, hiperlipidemi, malign hipertansiyon) olmaması

4.Karotid arter Doppler USG'de ipsilateral türbülans yaratmayan %50'den az darlık olması

- %50'den az darlık yapan plağın ülser ve tromboze olmaması
- %50'den az darlık yapan plağın homojen olması

5.BT ve MRI'da hemodinamik bozukluk veya hipertansiyona bağlı lezyon olmaması

Kardioembolik stroğun nörolojik bulguları, ani başlangıç, bilinç kaybı, epileptik nöbet gibi bulgularla karakterize edilse de bu bulgular spesifik ve sensitif değildir. Örneğin, ani başlangıç kardioembolilerde %25-82, diğer strok sebeplerinde % 14-66 oranında bulunmaktadır (46). Bu spesifikite yokluğu, arterden artere embolilerin aynı klinik tabloya yolaçmasından kaynaklanmaktadır.

Serebral emboli kaynağı kardiyak hastalıklar şunlardır:

1.Kardiyak disritmiler

- Atrial fibrilasyon
- Hasta sinüs sendomu

2.Sol ventrikül disfonksiyonu

- Akut myokard infarktüsü
- Ventriküler anevrizma veya akinezi
- Non-iskemik kardiomyopatiler (başlıca dilate kardiomyopati)

3.Kapak Hastalıkları

- Romatizmal kalp hastalığı
- Prostetik kapak
- Mitral kapak prolapsusu
- Kalsifik aortik stenoz
- Mitral annulus kalsifikasyonu
- Endokardit (infektif, non-bakteriyel, Libman Sacks)

4.İtrakardiyak şantlar

- Patent foramen ovale
- Atrial septal defekt

-Ventiküler septal defekt

5.Diğer sebepler

-Kardiak miksona

-Protrombotik durumlar

-Atrial septal anevrizma

-Kardiak cerrahi ve kateterizasyon

ATRIAL FİBRİLASYON

Atrial fibrilasyon oldukça sık görülen bir kardiak aritmi olup, tüm popülasyonda % 0.4 oranında görülür. Yaşla beraber sıklığı artar, 60 yaş üzerinde prevalansı %2-4'ü bulur (47). Atrial fibrilasyon romatizmal kalp hastalığı, hipertansiyon, hipertrofik kardiomyopati, mitral valv prolapsusu, dilate kardiomyopati, atrial septal defekt ve tirotoksikoz sonucu olabilir. Beraberinde herhangi bir kalp hastalığı olmayan atrial fibrilasyon "lone " atrial fibrilasyon olarak adlandırılır, tromboembolizm yönünden oldukça benign prognozludur (48). Romatizmal kalp hastalığına bağlı olmayan atrial fibrilasyonlar da "nonvalvüler" atrial fibrilasyon diye nitelendirilir.

Genel olarak atrial fibrilasyonda tromboembolizm riski yüksektir. Atrial fibrilasyon tek başına bağımsız strok risk faktörüdür. Romatizmal kalp hastalığına bağlı ise embolik strok riski 17 kat artar (48). Nonvalvüler atrial fibrilasyonda bu risk, mevcut diğer risk faktörleri de (yaş, cinsiyet, hipertansiyon...) göz önüne alındığında normalin 5-6 misli dolayındadır. Nonvalvüler atrial fibrilasyonda strok riski ile ilgili çalışmalar TABLO II'de gösterilmiştir.

TABLO II: Nonvalvüler atrial fibrilasyonda strok insidansı

	Yaş	İzlem süresi,yıl	Hasta sayısı	Strok insidansı
Framingham*	50-59	6	218	6.7
	60-69	6	612	8.1
	70-79	6	654	21.3
	80-89	6	238	36.2
Reykavik	52	14	308	1.6
Shibata	65	6.5	175	5.0
Lone AF**				
Kopecky,et al	44	14.8	1440	0.4
Framingham	70	10.9	327	2.6
Paroksizmal AF				
Petersen	66	2.9	850	2
Fortin	62	6	200	2

*: İki yıllık strok insidansı verilmiştir.

** AF:Atrial fibrilasyon

Yüksek emboli riskli hastaların belirlenmesi atrial fibrilasyonlu hastaların tedavisinin yönlendirilmesi için çok önemlidir. Yukarıda da belirtildiği gibi lone atrial fibrilasyonun tromboemboli riski çok düşüktür, bu nedenle antikoagülasyon gereksizdir.

Atrial fibrilasyonda tromboembolizm ile ilgili faktörler:

-Sol atrial trombüs: Sol atrial appendikte trombüs gösterilmesi hastada kardioemboliyi destekleyecek bir bulgudur. Sol atriumun transtorasik ekokardiografi ile gösterilmesi oldukça zor olup, bu hastalarda transösophageal EKO kullanılması gerekmektedir. Atrial fibrilasyonlularda sol atriumda trombüsün %62 oranında varolduğu bildirilmiştir (48).

-Sol atrium büyüklüğü: Önceleri sol atrum büyüklüğü ile strok riski arasında bir ilişki kurulmaya çalışılmışsa da, çalışmalarda bunu kesinleştiren bir sonuç elde edilememiştir. Atrium boyutunun, atrial fibrilasyonun süresi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (48).

- Hipertansiyon, Konjestif Kalp Yetmezliği ve Sol Ventrikül Disfonksiyonu: Framingham çalışmasında atrial fibrilasyon, yaş, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp hastalığının strok için bağımsız risk faktörleri oldukları ve kombine buldukları hallerde riskin arttığı bildirilmiştir. Ekokardiografide sol ventrikül disfonksiyonu ve segmental duvar hareket anomalisi bulunan ve konjestif kalp yetmezliği olan atrial fibrilasyonlu hastalarda tromboembolizm olasılığı daha yüksektir (48,49).

-Geçirilmiş Tromboembolizm: Strok da dahil olmak üzere daha önceden geçirilmiş tromboembolik olaylar, gelecekte artmış strok riskini gösterir. Embolik strok sonrası erken dönemde (ilk bir ay) rekürren emboli oranı ile ilgili farklı sonuçlar (%2-11) tartışma konusudur (50,51).

- Sessiz Serebral İnfarktlar: Atrial fibrilasyonlu hastalarda asemptomatik serebral infarktların daha yüksek oranda bulunduğu dikkati çekmiştir. Petersen ve ark.'nın yaptığı 30 hastalık, iki gruptan oluşan çalışmada atrial fibriasyonlu grupta %48, sinüs ritmindeki hastalarda %28 oranında sessiz infarklar gözlenmiştir (52).

-Serebral Kan Akımında Azalma: Kronik atrial fibrilasyonda rejional serebral kan akımının azalmasına bağlı iskemik hasarın artması olasıdır. Atrial fibrilasyonda atrial sistolün yetersizliğine bağlı olarak kardiyak output'un %25-33 oranında düştüğü bildirilmiştir (47).

-Karotid Arter Stenozu: Asemptomatik atrial fibrilasyonlu hastaların %17'sinde, %50'nin üzerinde karotid arter stenozu bulunmuştur(53). Semptomatik atrial fibrilasyonlu hastalarda ise semptomları açıklayabilecek karotid arter stenozu %10-30 oranındadır (43,48).

-Tirotoksikoz: Tirotoksikozun komplikasyonu olarak ortaya çıkan atrial fibrilasyon genellikle 60 yaş üzerindeki hastalarda ve tüm atrial fibrilasyonlar içinde %2-5 oranında görülür. Tirotoksikozlu atrial fibrilasyonlu hastalarda, diğer hastalara göre tromboembolizm riskinin biraz daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (54).

-Valvüler Kardiyak Hastalıklar: Romatizmal kalp hastalığı ve mitral stenozu olan hastaların % 50'sinde tromboembolik olaylar olduğu, bu embolilerinde %60'ına yakınının serebral oldukları bildirilmiştir. Kapak hastalığının beraberinde atrial fibrilasyonun da

bulunması strok riskini normal populasyona göre 17 kat artırır. Mİtral stenoz emboli riskinin en yüksek olduğu kapak hastalığıdır (48).

Prostetik kapaklar mekanik veya biyosentetik olabilir. Mekanik kapaklarda tromboemboli olasılığı çok yüksek olduğu için hasta antikoagulan tedavi altına alınmalıdır. Ancak tedavi altındaki bu hastalarda, mekanik kapağa eşlik eden atrial fibrilasyon var ise yıllık emboli riski %22.6'ya kadar yükselmiştir. Biyosentetik kapaklarda strok riski daha düşüktür (43,48).

Mİtral valv prolapsusunda, strok riskinin arttığını belirten çalışmalar varsa da, atrial fibrilasyon ile risk yükseltmede bir etkileşimi bulunmamıştır (55).

Mİtral annulüs kalsifikasyonu doğrudan strok nedeni olmamakla birlikte yaş ile artan bir oranda görülür ve aterosklerozun bir bulgusudur. %26.8 oranında atrial fibrilasyonun eşlik ettiği bildirilmiştir (56).

-Yaş: Yaş ile nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastalarda strok riskinin önemli derecede arttığını tespit edilmiştir. 50-59 yaşları arasındaki atrial fibrilasyonlu hastalarda, iki yıllık izlemde strok riskinin %6.7, 60-69 yaş arasındakilerde %8.1, 70-79 yaş arasındakilerde % 21.3, 80-89 yaş grubunda ise % 36.2 oranında olduğu saptanmıştır (57).

-Hematolojik faktörler: Nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastalarda kanın koagülasyon ve fibrinolitik sisteminde, sinüs ritimli hastalarla karşılaştırıldığında bozukluklar olduğu gözlenmiştir. Atrial fibrilasyonlularda strok öncesi ve sonrasında, plazma antitrombin III düzeyinin intrakardiyak pıhtının oluşumu sırasındaki tüketime bağlı olarak düşük düzeylerde olduğu saptanmıştır (58). Dehidratasyonda ve %50'nin üzerindeki hematokrit

düzeylerinde de atrial fibrilasyonlu strok hastalarında mortalite daha yüksek bulunmuştur (48).

Yukarıdaki bilgilerin ışığında, genel görüş atrial fibrilasyonlu hastaların tümünde strok riskinin aynı olmadığıdır. Tedavi almayan hastalarda GİA veya strok öyküsü, diyabet, hipertansiyon, ileri yaş, atrial fibrilasyonda bağımsız risk faktörleridir. Konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı strok riskini arttırmaktadır. 65 yaş altındaki atrial fibrilasyonlu hastalarda bu risk faktörleri bulunmuyorsa, profilaktik tedavi altında olunmasa da strok riski düşüktür (59).

İSKEMİK STROK TEDAVİSİ

Akut iskemik serebrovasküler hastalık geçirenlerin tedavisini dört bölüme ayırmak mümkündür:

1. Genel destekleyici tedavi,
2. Akut nörolojik komplikasyonların tedavisi,
3. Stroktan sekonder koruyucu tedavi,
4. Rehabilitasyon.

Genel Destekleyici Tedavi:

Serebral doku oksijenasyonunun yeterli seviyelerde tutulması ilk önemli acil girişimdir. Hipoksi, anaerobik metabolizmaya ve enerji depolarının tükenmesine neden olup beyin hasarını artırır, prognozu olumsuz etkiler. Strok hastalarında en sık hipoksi sebepleri solunum yolunun parsiyel tıkanması, hipoventilasyon, aspirasyon pnömonisi ve

atelektazidir. Solunum yolunun açık tutulması ve oksijenasyonun sağlanması için gerekli girişimler (airway, intubasyon, mekanik solunum, antibiyoterapi,...) acil olarak düzenlenmelidir.

Arteriyel hipertansiyon akut strok hastalarında çok sık rastlanan bir bulgudur. Antihipertansif tedavi için aceleci olunmamalıdır. Dolu mesane, stres, ağrı, serebral hipoksi, artmış kafaiçi basıncı, kan basıncını geçici olarak yükseltebilir. Üriner kateterizasyon, sakin ortam, ağrının azaltılması, antiödem tedavi sonrası düzelmeyen hipertansiyon için medikal tedavi düşünülmelidir. Ancak iskemik strokta antihipertansif tedavinin, düşecek kan basıncının iskemik sahanın perfüzyonunu bozması için ortalama kan basıncının ($[(\text{sistolik basınç} + \text{diyastolik basınç} \times 2) / 3]$) 130 mmHg üzerinde, sistolik kan basıncının da 220 mmHg altında olacak şekilde düzenlenmesi gerekmektedir. Oral tedavi için kaptopril ve nikardipin önerilmektedir (60).

İskemik strok hastalarında hipotansiyon genellikle dehidratasyona veya kardiyak output yetersizliğine bağlıdır. Yeterli parenteral sıvı ve kardiyak tedavi yapılmalıdır.

Hipertermi, iskemiye arttıran bir faktördür. Kaynağı araştırılmalı, gerekli antipiretik (periferik soğutma, medikal tedavi) tedavi başlanmalıdır (2).

Akut Nörolojik Komplikasyonların Önlenmesi:

En sık karşılaşılan akut nörolojik komplikasyonlar serebral ödem, epilepsi ve hemorajik transformasyondur. İlk bir hafta içinde görülen ölümler sıklıkla, majör serebral arterlerin oklüzyonuna bağlı serebral ödem ve artmış kafaiçi basıncı sonucu gelişir. Beyin ödemi 3.-5. günlerde tepe noktaya ulaşır, genellikle ilk 24 saatte (büyük serebellar infarktlar hariç) problem yaratmaz. Kafaiçi basıncı serebellar infarkta bağlı hidrosefali nedeniyle de olabilir. Beyin ödemini azaltmaktaki amaç kafaiçi basıncını azaltmak,

serebral iskemiye kötüleştirmeyecek perfüzyon basıncını sağlamak ve serebral herniyasyonu önlemektir. Hipo-osmolar sıvılar (% 5 dekstroz) serebral ödemi artırabilir (61). Ödemi arttıracak diğer faktörler (hipertermi, hipoksi, hiperkarbi) düzeltilmeli, hastanın başı 20-30 derece yatay düzlemde yukarı kaldırılmalıdır.

Kortikosteroidlerin serebral ödemi azaltmadaki etkinliği tartışmalıdır. Ancak prognozu etkilemediği bildirilmiştir (2). Hiperosmolar sıvılar (%20 mannitol 0.25-0.5 gr/kg IV, Gliserol p.o.) serebral ödemi azaltmakta etkilidirler. Mannitol günlük dozu 2 gr/kg geçmemelidir. Gliserol kullanımı aşırı tatlı olmasından ve hastaların bunu tolere edememesinden dolayı sınırlıdır. Hiperventilasyon ile pCO₂ basıncı 5-10 mmHg düşürülerek kafa içi basıncında %25-30'luk düşüş sağlanabilir. Ancak ortaya çıkan vazokonstriksiyon ile serebral perfüzyon basıncının azalmasıyla iskeminin artmamasına dikkat edilmelidir. Barbitüratların etkisi tartışmalıdır (62).

Hidrosefaliye bağlı kafaiçi basınç artışında cerrahi girişim ile BOS drenajı önerilmektedir. Serebellar infarktlarda beyin sapı basıncı geliştiği takdirde cerrahi dekompresyon yapılabilir.

Epileptik nöbet, akut strok döneminde görülebilir. Tek nöbetlerde profilaktik antikonvülzan tedavi önerilmemektedir. Rekürren olduğu takdirde fenitoin veya karbamazepin verilebilir.

Akut Dönemde Antitrombotik ve Fibrinolitik Tedavi

Akut dönem antitrombotik tedavisi olarak heparin ve aspirin kullanımı hala tartışma konusudur. American Heart Association akut iskemik strok tedavi rehberinde bu konuda çalışmaların sonuçlarının çelişkili olmasından dolayı bir öneride bulunamamış, ilaç

seçimini hekimin kendi deneyimlerine bırakmıştır (2). Genel eğilim, akut dönemde GİA'larda yeni atağı, kardioembolilerde rekürren emboliyi önlemek, karotid sahası progressif strokların ilerlemesini durdurmak, vertebrobazilar sistem iskemisini engellemek için heparin verilmesidir (2,62). Heparin istenmeyen etki olarak hemorajik infarktı büyütebilir, trombositopeni ve vasküler tromboz yapabilir.

Trombolitik tedaviyle ilgili olarak, stroğun akut döneminde streptokinaz ve ürokinaz ile yapılan çalışmalar, bu ilaçların büyük intraserebral hemorajilere yolaçması ve prognozu olumsuz etkilemesi şeklinde sonuçlanmıştır (2,64). Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ile yapılan çalışmada, t-PA'nın ilk üç saatte verilmesinin semptomatik intraserebral hemorajiyi artırmasına rağmen üç ay sonundaki işgörmezliği düzelttiği bildirilmiştir (65).

İskemik Stroktan Primer ve Sekonder Korunma

Günümüzde stroğun bireysel ve toplumsal zararlarını en aza indirmede etkin yöntem olarak "stroktan koruyucu tedavi" ön plandadır. Stroktan korunma primer ve sekonder diye ikiye ayrılır: Primer korunma, hiç serebrovasküler hastalık geçirmemiş bireylerin stroktan korunmasıdır. Sekonder korunma ise, strok veya GİA geçirmiş hastaların rekürren ataklarını engelleyici tedavi ve önlemlerdir.

Primer korunmada amaç stroğun modifiye edilebilen risk faktörlerinin en aza indirilmesidir. En önemli risk faktörü olarak gözüken hipertansiyonun tedavisi ile %42'lere varan risk redüksiyonu gözlenmiştir. Sekonder korunmada da antihipertansif tedavinin önemi büyüktür (59). Ancak akut dönemde serebral perfüzyon basıncını olumsuz etkileyebileceğinden çok dikkatli olunmalıdır.

Sigaranın bırakılması stroktan primer ve sekonder korunmada önemli bir basamaktır. Hiperlipidemi-strok ilişkisi kesin olarak belirlilik kazanmamasına rağmen Scandinavian Simvastatin Survival Çalışmasında simvastatin (lipid düşürücü ilaç) ile fatal ve nonfatal strok riskinin %30 oranında düştüğü bildirilmiştir (66). Lovastatin ile de ultrasonografik incelemede karotid aterosklerozdaki gelişimin yavaşladığı gözlenmiştir (59).

Antitrombotik Tedavi:

Antiplatelet tedavi:

Stroktan primer korunmada antiplatelet tedavinin etkili olmadığı belirlenmiştir (1). Sekonder korunmada ise GİA veya iskemik strok geçirmiş hastalarda antiplatelet tedavinin plaseboya oranla nonfatal strok riskini %23 düşürdüğü tespit edilmiştir (67). Antiplatelet tedavi olarak ilk seçenek aspirin olup, rezistan ve intoleransı olan vakalarda tiklopidin önerilmektedir. Aspirinin 325mg/gün ile 1200mg/gün dozları arasında strok insidansını düşürmede bir fark gözlenmemiştir, yan etkilerin azlığı nedeniyle düşük doz tercih sebebidir. Aspirinin atrial fibrilasyonda primer korunmadaki yeri tartışmalıdır. Clopidogrel ise tiklopidin türevi olup tiklopidinin önemli yan etkilerine sahip değildir (59).

Antikoagulan tedavi:

Nonvalvüler atrial fibrilasyonda, sekonder profilaksi için tercih edilen ilaç warfarindir. Warfarin alamayan, serebral hemoraji beklentisi yüksek veya emboli açısından çok düşük riskli hastalarda aspirin verilebilir. Strok geçirmemiş ve risk faktörü (hipertansiyon,

diabet, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve mitral kapak hastalığı) olmayan 65 yaş altındaki hastalar tedavisiz izlenmekte veya aspirin verilmekte, 65-75 yaş arasında olanlara warfarin veya aspirin önerilmekte, 75 yaş üstündekilere kesinlikle warfarin başlanmaktadır. Strok geçirmiş veya risk faktörü olanlarda, üç yaş grubunda da warfarin önerilmektedir (68).

Kardiak neden düşünölmeyen strok hastalarında antikoagulan tedavi tartışmalıdır.

Karotid endarterektomi:

Asemptomatik karotid arter stenozu olan hastalarda yapılan karotis endarterektominin, medikal tedaviye göre yaklaşık %1/yıl strok risk redüksiyonu yaptığı bildirilmiştir (69). Ancak endarterektominin mali yükü ve operasyonun az da olsa bir risk taşıdığı gözönüne alındığında, asemptomatik bireylerde endarterektomi endikasyonu tartışma konusu olmaya devam etmektedir.

Semptomatik karotid arter stenozu olan hastalarla ilgili yapılan iki büyük çalışmada (NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, ECST: European Carotid Surgery Trial), %70-99 arasında stenozların cerrahi tedavisi ve sonrasında aspirinin, pür medikal tedaviye göre belirgin üstünlüğü gösterilmiştir. %30-69 stenozlarla ilgili çalışmalar halen sonuçlanmamıştır (70). Nonstenotik, ülseratif karotid arter hastalığının tedavisi de tartışmalıdır (59).

MATERYAL ve YÖNTEM

Çalışmaya Mart 1996- Kasım 1996 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Servisinde akut serebrovasküler hastalık tanısıyla tedavi edilen 209 hasta alındı. Hastalar ilk olarak atrial fibrilasyonu olan ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldı. İlk grup içinden romatizmal atrial fibrilasyonu ve kanayıcı tipte serebrovasküler hastalığı olanlar ayrıldıktan sonra nonvalvüler atrial fibrilasyonlu, iskemik strok geçirmiş 27 hasta prospektif olarak değerlendirmeye alındı. Kontrol grubu olarak sinüs ritimli, iskemik strok geçirmiş, yaş, cinsiyet açısından eşleştirilmiş klinik nörolojik durumu açısından ise random örnekleme ile seçilmiş eşit sayıda hasta alındı. Tüm hastaların fokal nörolojik defisitlerinin 24 saati aşmış olmasına dikkat edildi.

Atrial fibrilasyon tanısı elektrokardiogramda "p dalgası"nın görülmemesi veya atrial flutter ile beraber irregüler ventriküler yanıt saptanması ile kondu. Hastaların özgeçmişinde romatizmal kalp hastalığı varlığı hasta veya yakınlarına sorularak belirlenmeye çalışıldı. Romatizmal kalp hastalığı geçirmiş olanlar, kardiyovasküler sistem muayenesinde kapak hastalığına bağlı üfürüm duyulanlar ve ekokardiyografide valvülopati saptananlar çalışma dışı bırakıldı. Telekardiyografi ve EKO'da dilate kardiyomiopati tespit edilenler de nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hasta grubuna alınmadı.

Hastaların tümüne Acil Servisteki ilk değerlendirilmelerinde sistemik ve nörolojik muayene, sistolik - diyastolik kan basıncı tayini, elektrokardiyografi, telekardiyografi, rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikleri yapıldı. Sistolik ve diyastolik kan basıncı 160/95 üzerinde olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Hastaların anamnezinde yaşları, cinsiyetleri, stroğun başlangıç şekli (ani başlangıç , yavaş başlangıç ve progresif seyir),

özgeçmişlerinde serebrovasküler hastalık risk faktörleri (hipertansiyon, diabet, obezite, sigara, alkol, eski strok ve vasküler hastalıklar, romatizmal kalp hastalığı, ailede vasküler hastalıklar) ayrıntılı olarak kaydedildi. İlk nörolojik muayenede hastanın bilinç durumu Glaskow Koma Skalasına göre skorlandı (71).

Göz açma

Spontan	4
Sözlü uyararla	3
Ağrılı uyararla	2
Yanıt yok	1

Verbal Yanıt

Koopere, oriyente	5
Konfüze	4
Uygunsuz kelime	3
Anlaşılmaz ses	2
Yanıt yok	1

Motor Yanıt

Sözlü emirle	6
Ağrılı uyararı lokalize etme	5
Ağrılı uyarana karşı çekilme	4
Ağrılı uyarana fleksiyon yanıtı	3
Ağrılı uyarana ekstansiyon yanıtı	2
Yok	1

Bilinç durumlarının ağırlığına göre hastalar üç grupta toplandı. Derin koma Glaskow 3-8, orta derecede bilinç bozukluğu Glaskow 9-12, iyi bilinç durumu da Glaskow 13-15 olarak değerlendirildi.

Hastalara ilk 24 saat içinde bilgisayarlı beyin tomografileri (BT) yapılarak hemorajik strok ve yer kaplayıcı kitlelerin, iskemik strok grubundan kesin ayrımı yapıldı.

Çalışmaya alınan hastalar sadece klinik nörolojik muayene bulguları dikkate alınarak Bamford ve arkadaşlarının önerdiği Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) kriterleri gözönüne alınarak dört klinik subgruba ayrıldı (72):

1. Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları (TACİ): Hastada yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (örneğin disfazi, diskalkuli, vizuospanyel bozukluklar gibi...), homonim görme alanı defekti, yüz, kol, bacadan en az ikisini kapsayan ipsilateral motor ve/veya duysal defisiti olan hastalar bu gruba dahil edildi. Bilinç bozukluğu nedeniyle yüksek kortikal fonksiyonları ve görme alanı test edilemeyen hastalarda defisit var kabul edildi.

2. Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları (PACİ): TACİ grubundaki yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu, homonim görme alan defekti ve ipsilateral motor ve/veya duysal defisitlerden sadece ikisinin saptandığı hastalar, sadece yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu olanlar veya laküner infarkt grubunda tanımlanandan daha kısıtlı defisiti olanlar PACİ grubuna alındı.

3. Posterior Sirkülasyon İnfarktları (POCİ): İpsilateral kranial sinir paralizisi ile kontrilateral motor ve/veya duysal defisiti olanlar, bilateral motor ve/veya sensoriyel defisiti olanlar, ipsilateral piramidal bulgusu olmadan serebellar disfonksiyonu olanlar veya izole homonim görme alan defekti olanlar bu gruba dahil edildi.

4. Laküner İnfarktılar (LACİ): Saf motor inme, saf sensoriyel inme, sensorimotor inme veya ataksik hemiparezisi olan hastalar LACİ grubuna kabul edildi. Fasyobrakial veya brakiyokrural tutulumu olanlar da bu gruba alınırken daha kısıtlı defisiti olanlar dahil edilmedi.

Hastaların hastaneye yatışlarında ilk rutin kan tetkiklerinden hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), lökosit (Lök), saatlik sedimantasyon, kan şekeri, üre, idrar dansitesi, açlık kolesterol, trigliserid, HDL- kolesterol düzeyleri kaydedildi. Açlık kan şekeri takiplerinde birden fazla kez %120 mg'ın üzerinde bulunanlar diyabetik olarak kabul edildi.

Her iki hasta grubunda ilk on gün içinde Trakya Üniversitesi Kardiyoloji Bölümünde transtorasik ekokardiyografik tetkikleri yapıldı. Sol atrium sistolik ve diyastolik çapları (atrial fibrilasyon grubunda sadece diyastolik çap), sol atriumda trombüs ve spontan ekokontrast varlığı, sol ventrikül diyastolik ve sistolik çapları, sol ventrikül duvar hareketleri ve içinde trombüs varlığı, mitral kapak yapısı (fibrozis, kalsifikasyon), alanı, prolapsusu tetkik edildi ve ölçüldü. Klinik durumu yoğun bakım gerektiren ve ilk bir hafta içinde ölümlü sonuçlanan vakalara EKO yapılmadı.

Hastalara klinik durumları uygun olduğu takdirde ilk bir hafta içinde karotis arter hastalığı açısından karotis arter Doppler ultrasonografisi yapıldı. İntimal kalınlaşma, plak ve stenoz dereceleri belirlendi.

Hastaların prognozlarını belirlemek üzere, stroğun 30. gününde yapılan nörolojik muayenelerine göre modifiye Rankin İşgörmezlik Skalası ile skora yapıldı (73):

Modifiye Rankin İşgörmezlik Skalası

- ### Belirgin disabilite yok: Günlük yaşamla ilgili tüm aktivitelerini yerine getirebiliyor. (1)
- ### Hafif disabilite: Yardıma ihtiyaç duymadan kendi ihtiyaçlarını karşılayabiliyor, fakat eski aktivitelerinden bazılarını yerine getiremiyor. (2)
- ### Orta disabilite : Yardıma ihtiyaç duyuyor, fakat yardımsız yürüyebiliyor (3)
- ### Orta derecede ağır disabilite: Yardımsız yürüyemiyor ve kendi ihtiyaçlarını karşılayamıyor. (4)
- ### Ağır disabilite: Yatağa bağımlı, inkontinans mevcut, sürekli hemşire bakımı gerekiyor. (5)

Modifiye Rankin işgörmezlik skorlamasına göre hastalar iyi prognoz ve kötü prognoz diye ikiye ayrıldı. Rankin 1,2,3 skorları iyi prognoz, Rankin 4, 5 ve ölüm kötü prognoz olarak değerlendirildi.

Hastalarda 30 günlük izlem süresince gelişen sistemik veya serebral rekürren emboliler, ölümlerin nedenleri (strok, kardiyak hastalık, pnömoni) hasta formlarına işlendi.

Elde edilen veriler bilgisayarda NCSS paket programına yüklendi. Atrial fibrilasyonlu hasta grubu ile sinüs ritimli grup genel özellikler ve prognoz açısından birbirleriyle ve kendi içlerinde karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler Mann Whitney U ve ki-kare (Fisher) testleri kullanılarak yapıldı.

BULGULAR:

Bu çalışmaya Mart-Kasım 1996 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Servisi'nde tedavi gören, 120'si erkek, 89'u kadın akut serebrovasküler hastalığı olan 209 hasta alındı. Bu hastaların 37'si (%18.8) atrial fibrilasyonlu, 172'si (%82.2)sinüs ritimliydi. Atrial fibrilasyonlu hastaların 34/37'si (%91.8) iskemik, 3/37'si (% 8.2) kanayıcı serebrovasküler hastasıydı. İskemik stroklu hastaların 27/164'ü (%16) nonvalvüler atrial fibrilasyonlu, 7/164'ü (%4) romatizmal atrial fibrilasyonluymdu. Sinüs ritimli grupta iskemik stroğun hemorajik stroğa oranı 42/130 idi. (Tablo III)

TABLO III: Çalışmaya alınan 180 hastanın strok tiplerine göre dağılımları

	AF n, %	SR n,%	Toplam n
Hasta sayısı	37 (%18.8)	172 (%82.2)	209
Hemorajik strok	3 (%6.7)	42 (%93.3)	45
İskemik strok	34 (%20.2)	130 (%79.2)	164

AF: Atrial fibrilasyonlu hastalar
SR: Sinüs ritimli hastalar

Nonvalvüler atrial fibrilasyonlu ve iskemik stroklu hasta grubunda yaş ortalaması 70.66 ± 10.6 , romatizmal atrial fibrilasyonlu grubunda 54.5 ± 8.24 , sinüs ritimli grupta 65.22 ± 10.67 olarak bulundu. Aradaki farklar anlamlıydı ($p < 0.05$).

Çalışmanın ikinci aşamasında 27 nonvalvüler atrial fibrilasyonlu iskemik strok geçirmiş hasta ile random seçilmiş 26 sinüs ritimli hasta yaş, cinsiyet, risk faktörleri açısından karşılaştırıldı. Atrial fibrilasyonlu grup 18 erkek (%66.7), 9 kadın (%33.3) hastadan oluşurken, sinüs ritimli grupta 16 erkek (% 60.1), 10 kadın (%39.9) hasta bulunuyordu. Yaş ve cinsiyet yönünden iki grup arasında fark bulunmadı.

Atrial fibrilasyonlu hastalarda hipertansiyon en belirgin risk faktörü olarak görüldü ve 23/27 (% 85) oranında bulundu. Sinüs ritimli hastalarda ise hipertansiyon oranı 16/26 (%61.5) idi. İlk grupta diğer risk faktörleri diabet 6/27 (%22.2), sigara 7/27 (%25.9), geçirilmiş serebrovasküler hastalık 6/27 (%22.2), hiperlipidemi 3/27 (%13) oranında saptandı. İkinci grupta diabet 9/26 (% 34.6), sigara 8/26 (%30.7), geçirilmiş SVH 9/26 (% 34.6), hiperlipidemi 6/26 (%23) bulunurken iki grup arasında SVH risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.(TABLO IV)

Toplam 39 hipertansif hastanın 14'ü (% 35.8) düzenli antihipertansif ilaç kullanıyordu. Hipertansiyon risk faktörü taşımayan 12 hastanın 4'ünde diabet, ikisinde özgeçmişte serebrovasküler hastalık, altısında sigara, birinde alkol ve ikisinde hiperlipidemi SVH risk faktörü olarak saptandı. İki atrial fibrilasyonlu, biri sinüs ritimli üç hastada ileri yaş (65 yaş üstü) dışında risk faktörü görülmedi.

27 atrial fibrilasyonlu hastanın anamnezlerinde serebrovasküler hastalığın 21 hastada ani başlangıçlı, 6 hastada yavaş başlayan ve progresyon gösteren olduğu veya uyku sırasında sabaha karşı ortaya çıktığı öğrenildi. Sinüs ritimli grupta ise ani başlangıç 15, progresif seyir 12 hastada tarif edildi.

TABLO IV: Atrial fibrilasyonlu grup ile sinüs ritimli hasta grubunun demografik özellikleri ve istatistiksel karşılaştırması

	AF n=27	SR n=26	z	p
Yaş ort.	69.1±9.6	63.6±11	1.8	0.07
Cinsiyet E	18	16	-0.56	0.57
K	9	10		
Hipertansiyon	23 (%85)	16 (%61.5)	-1.4	0.13
Diabet	6 (%22.2)	9 (%34.6)	0.77	0.43
Sigara	7 (%25.9)	8 (%30.7)	0.302	0.76
Alkol	0	3 (%11.5)	0.72	0.47
Geçirilmiş SVH	6(% 22.2)	9 (%34.6)	0.77	0.43
Hiperkolesterolemi (>%220mg)	3 (%13)	6 (%23)	0.93	0.35

(Mann-Whitney U testi).

Hastaların Acil Servise başvurularında yapılan ilk nörolojik muayenelerinde Glaskow Koma Skalasına göre bilinç durumu skorlaması aşağıda tablo halinde gösterilmiştir. İki grup arasındaki fark anlamsızdı.(TABLO V)

TABLO V: Hastaların hastaneye yatışlarında Glaskow Koma Skalasına göre bilinç durumlarının dağılımı.

	AF n,(%)	SR n,(%)
Glaskow 3-8	3 (%11.1)	2 (%7.6)
Glaskow 9-12	4 (%14.8)	4 (%15.3)
Glaskow 13-15	20 (%74)	20 (%76.9)

Her iki grup hastanın Oxfordshire Community Stroke Project kriterlerine göre sınıflandırmasında atrial fibrilasyon grubunda TACİ ve PACİ subgruplarının sinüs ritim grubuna oranla anlamlı olarak daha fazla bulunduğu görüldü ($p<0.05$). Sinüs ritimli hasta grubunda ise LACİ ve POCİ 'lerin atrial fibrilasyon grubuna göre daha yüksek oranda olduğu saptandı (TABLO VI).

TABLO VI: OCSP kriterlerine göre hasta dağılımı

	AF n,(%)	SR n,(%)
TACİ	9 (%33.3)	5 (%20)
PACİ	15 (%55.6)	9 (%36)
POCİ	2 (%7.4)	5 (%20)
LACİ	1 (%3.7)	6 (%24)

Her iki grubun tam kan değerleri karşılaştırıldığında ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri atrial fibrilasyonlu grupta 14.31 ± 1.54 gr/dl ve $\% 44.05\pm 4.7$; sinüs ritimli grupta 12.84 ± 2.52 gr/dl ve $\% 39.11\pm 7.08$ olarak bulundu. Aradaki fark anlamlıydı

($z=2.08$, $p=0.03$; $z=2.36$, $p=0.018$). Ancak sinüs ritim grubundaki ağır derecede anemisi olan üç hasta değerlendirme dışı bırakılınca aradaki fark kayboldu ($p>0.05$). Lökosit, ilk başvuru anındaki kan şekeri, üre, idrar dansitesi, serum kolesterol ve trigliserit düzeyleri iki grup arasında istatistiksel açıdan farklılık göstermedi.(TABLO VII)

TABLO VII: Atrial fibrilasyonlu ve sinüs ritimli hastaların ortalama hematolojik ve biyokimyasal kan değerleri

	AF	SR	z	p
Hemoglobin gr/dl	14.31±1.54	12.84±2.52	2.08	0.03*
Hematokrit %	44.05±4.7	39.11±7.08	2.36	0.018*
Lökosit /mm ³	9942±3969	9876±3589	-1.55	0.87
Kan Şekeri %mg	127.5±49.5	133.3±41.9	-0.997	0.51
Üre %mg	42.9±19.4	41.7±16.4	-0.23	0.81
İdrar dansitesi	1018.9±6.4	1021.4±6.4	1.27	0.201
Kolesterol %mg	182.9±37.2	193.1±43.7	-0.661	0.508
Trigliserit %mg	105.5±50.4	117.8±53.2	-0.651	0.51

Mann Whitney U testi.

* Sinüs ritimli hasta grubunda anemik hastalar değerlendirmeden çıkarıldığında $p>0.05$

Karotis Doppler ultrasonografik incelemesinde, atrial fibrilasyonlu grupta karotid arterde aterom plağı 5 vakada bulunurken, sinüs ritimli hastaların 9'unda bulundu. Karotid arter hastalığı iki grup arasında anlamlı bir fark göstermedi ($p=0.47$). Atrial fibrilasyonlu iki hastada total oklüzyon saptandı. Her iki vakada da oklüzyon serebral infarktın kontrateralindeydi. Diğer üç vakada hemodinamiği bozmayan aterom plakları

mevcuttu. Sinüs ritimli grupta ipsilateral karotid arter oklüzyonu üç vakada bulunurken, diğer hastalarda ateroskleroz plakları hemodinamiği etkilemiyordu.

İki grup hastanın yapılan transtorasik ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında, sol atrium diyastolik ve sol ventrikül sistolik çapının, atrial fibrilasyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük olduğu saptandı. Diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Atrial fibrilasyon grubunda 5 hastada sol ventrikül duvar hareketlerinde hafif bazal-septal hipoknezi, 1 hastada global disknezi sinüs ritimlilerde 3 hastada bazal-septal hipoknezi, 1 hastada ventrikül duvarında anevrizmatik genişleme ve trombus izlendi. Sol atriumda trombus hiç bir vakada gösterilemedi. Bir atrial fibrilasyon vakasında atriumda spontan ekokontrast görüldü. Mitral kapak prolapsusu da iki atrial fibrilasyon hastasında saptandı.(TABLO VIII)

Çalışmanın üçüncü aşamasında atrial fibrilasyonlu hastaların prognostik değerlendirilmesi yapıldı. 30 günlük izlem süresi içinde atrial fibrilasyon grubunda 5/27 (% 18.5) hasta eksitus olurken, sinüs ritim grubunda 1/26 (% 3.8) hasta eksitus oldu. (p=0.35). Atrial fibrilasyonlu grupta ölümlerin 3'ü serebral herniyasyona, 2'si kardiyak nedenlere; sinüs ritim grubundaki ölüm de serebral herniyasyona bağlıydı. Serebral herniyasyona bağlı ölümler ilk 10 gün içinde görülürken kardiyak ölümler 10-30 gün arası görüldü.

Rekürren emboli atrial fibrilasyon grubunda iki, sinüs ritim grubunda bir vakada görüldü. Atrial fibrilasyonlu hastalardan birinde serebral emboli, diğerinde mezenter emboli görüldü. Rekürren emboli her iki vakada da antikoagulan tedavi altında gelişti. Serebral emboli GİA şeklinde seyretti. Sinüs ritimli hastada ise periferik emboli (sağ brakial arter) görüldü. Emboli sonrası hasta antikoagüle edildi. Bu hastaların üçünde de

karotid arterlerde aterotrombozu düşündürecek, hemodinamiği bozan stenoz veya ülsere plak yoktu.

TABLO VIII: Hastaların Transtorasik Ekokardiyografi Bulguları

	AF n=24	SR n=22	z	p
LA diyastolik çap ort.(mm)	42.58±4.58	32.36±5.89	4.78	0.000
Mitral kapak alanı ort(mm ²)	370.68±78.06	384.88±74.36	-0.18	0.84
LV diyastolik çap ort.(mm)	51.72±7.9	50.18±10.12	0.53	0.58
LV sistolik çap ort.(mm)	36.50±7.24	32.5±5.64	2.3	0.02
İsometrik relaksasyon süresi ort.(ms)	99.18±29.44	110.27±42.43	0.682	0.49

Mann Whitney U testi.

Hastalar modifiye Rankin İşgörmezlik Skalasına göre iyi ve kötü prognoz diye alt gruplara ayırdıklarında atrial fibrilasyonun prognoza etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.(TABLO IX)

TABLO IX: Atrial fibrilasyon ve sinüs ritimli hastaların prognozları

	AF		SR	
	İyi prognoz Rankin 1,2,3	Kötü prognoz Rankin4,5ve ölüm	İyi prognoz	Kötü Prognoz
Hasta sayısı n	19	8	19	7
%	70.3	29.6	73.0	27.0

Atrial fibrilasyon grubunda 74 yaş üstündeki hastaların prognozu anlamlı derecede kötüydü ($p=0.028$). Atrial fibrilasyon grubunda ölüm ile sonuçlanan üç vakanın yaşları 93, 77, 75 idi. Diğer iki vaka 74 yaş altındaydı. Ölen sinüs ritimli hastanın yaşı ise 72 idi. Cinsiyet, hipertansiyon, diabet, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, sigara, alkolün her iki grupta prognoz ile ilişkisi bulunmadı.(TABLO X ve XI)

Nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastaların hastaneye başvurularındaki kötü bilinç durumları (Glaskow 3-12) kötü prognoz ile korele bulundu ($p<0.005$). Aynı grupta OCSP kriterlerine göre TACİ olan hastaların prognozu anlamlı olarak daha kötüydü ($p<0.005$).

TABLO X: Atrial fibrilasyon grubunda risk faktörlerinin prognoz ile ilişkisi

		İyi prognoz n, (%)	Kötü prognoz n, (%)	χ^2	p
Yaş	<74	17(85)	3(42.9)	4.79	0.028
	\geq 74	3 (15)	4(57.1)		
Cinsiyet	Erkek	14(70)	4(57.1)	0.38	0.53
	Kadın	6 (30)	3(42.9)		
Hipertansiyon	var	18 (90)	5(71.4)	1.41	0.23
	yok	2 (10)	2(28.6)		
Diabet	var	5 (25)	1(14.3)	0.34	0.55
	yok	15 (75)	6(85.7)		
Geçirilmiş	var	5 (25)	1(14.3)	0.34	0.55
SVH	yok	15 (75)	6(85.7)		
Sigara	var	5 (25)	2(28.6)	0.034	0.85
	yok	15 (75)	5(71.4)		

TABLO XI: Sinüs ritim grubunda risk faktörlerinin prognoz ile ilişkisi

		İyi prognoz n, (%)	Kötü prognoz n, (%)	x ²	p
Yaş	<74	15(78.4)	7(100)	1.7	0.2
	>=74	4 (21.1)	0(0)		
Cinsiyet	Erkek	10 (52.6)	5(71.4)	0.74	0.38
	Kadın	9 (47.4)	2(28.6)		
Hipertansiyon	var	12(63.3)	4 (57.1)	0.07	0.77
	yok	7 (36.8)	3 (42.9)		
Diabet	var	5 (26.3)	4(57.1)	2.14	0.14
	yok	14(73.7)	3(42.9)		
Geçirilmiş	var	7(36.8)	2(28.6)	0.15	0.6
	yok	12(63.2)	5(71.4)		
Sigara	var	4 (21.1)	4 (57.1)	3.12	0.07
	yok	15(78.9)	3(42.9)		

Atrial fibrilasyonlu grupta tam kan ve biyokimyasal kan sonuçların prognoza etkisi araştırıldığında % 200mg üzerinde kolesterol değerlerinin prognozu olumsuz etkilediği bulundu. Diğer parametrelerin prognoza etkisi saptanmadı.(TABLO XII)

TABLO XII: Atrial fibrilasyon grubunda hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin prognoz ile ilişkisi

		İyi prognoz		Kötü prognoz		x ²	p
		n,	(%)	n,	(%)		
Hemoglobin	<16gr	15	78.9	7	100	1.74	0.18
	>=16gr	4	21.1	0	0		
Hematokrit	<%50	15	78.9	5	71.4	0.16	0.68
	>=%50	4	21.1	2	28.6		
Lökosit (/mm ³)	<9000/	10	52.6	2	71.4	1.19	0.27
	>=9000	9	47.4	5	28.6		
Kan şekeri (%mg)	<170	16	84.2	5	71.4	0.53	0.46
	>=170	3	15.8	2	28.6		
Kolesterol (%mg)	<200	14	82.4	2	33.3	5.03	0.04
	>200	3	17.6	4	66.7		
Trigliserit (%mg)	<170	16	100	5	83.3	2.79	0.09
	>=170	0	0	1	16.7		

Ekokardiografi bulgularının prognoz ile ilişkisi araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmedi. (TABLO XIII).

TABLO XIII: Transtorasik EKO bulgularının strok prognozu ile korelasyonu

		İyi prognoz		Kötü prognoz		x ²	p
		n	%	n	%		
LA	<42mm	7	35	3	75	2.19	0.13
diyastolik	>42mm	13	65	1	25		
çap							
Mitral	Normal	17	85	4	100	0.68	0.4
kapak	Fibrotik	3	15	0	0		
yapısı							
LV	<52mm	13	65	1	50	0.17	0.67
diyastolik	>52mm	7	35	1	50		
çap							
LV sistolik	<38mm	11	57.9	1	50	0.04	0.83
çap	>38mm	8	42.1	1	50		

TARTIŞMA

Toplumda 65 yaş üstünde % 2-5 gibi yüksek oranda görülen atrial fibrilasyonun strok ile ilişkisi son 30 yıldır nörologları meşgul etmektedir. Önceleri sadece kalp kapak hastalıklarına bağlı atrial fibrilasyonun stroğa neden olduğu düşünülürken, daha sonraları nonvalvüler atrial fibrilasyonun da oldukça önemli oranda serebral iskemiye yol açtığı gösterilmiştir (46-74). Çalışmamızdaki 164 iskemik stroklu hastanın % 20'si atrial fibrilasyonludur. Romatizmal kalp hastalığı kaynaklı atrial fibrilasyon iskemik stroklu hastaların ancak % 4'ünü oluşturmakta, geri kalan % 16'lık kısmı nonvalvüler tipte atrial fibrilasyondan oluşmaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda iskemik tipte serebrovasküler hastalıklarda nonvalvüler atrial fibrilasyon oranı %6-24 arasında değişmektedir (43,49,75,76,77). Romatizmal atrial fibrilasyon, özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde, genç yaşların serebral iskemi nedenleri arasında ilk sıralarda gelirken (45), ilerleyen yaşlarda nonvalvüler atrial fibrilasyona bağlı strok daha sık görülmektedir. Çalışmamızda romatizmal atrial fibrilasyonlu hastaların yaş ortalamasını (54,5 ±8.2), nonvalvüler atrial fibrilasyonlularınkinden (70.6±10.6) anlamlı olarak düşük bulduk. Framingham çalışmasında nonvalvüler atrial fibrilasyon 50-59 yaş arasında %0.5, 60-69 yaş arasında %1.8, 70-79 yaş arasında %4.8, 80-89 yaş arasında ise %8.8 oranında yaş ile artış gösteren bir biçimde bulunmuştur (74). Artan yaş ile birlikte nonvalvüler atrial fibrilasyonun sık görülmesi, ileri yaşlarda daha fazla strok nedeni olarak ortaya çıkmasına neden olmaktadır (57). Çalışmamızda nonvalvüler atrial fibrilasyonlu grubun yaş ortalaması sinüs ritimlilerden anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.05). Hipertansiyonun, kalp yetmezliğinin ve koroner kalp hastalıklarının 80'li yaşlara doğru strok risk faktörü olarak ortaya çıkmaları azalırken, nonvalvüler atrial fibrilasyonun strok

risk derecesi hipertansiyonunkine yaklaşmaktadır. 60-69 yaş arasında hipertansiyonda strok riski %53.2 iken, 80-89 yaş arasında % 33.4'e düşmüş, nonvalvüler atrial fibrilasyonda strok riski ise aynı yaş aralıklarında % 2.8'den % 23.5'a yükselmiştir (74).

Nonvalvüler atrial fibrilasyon, serebral emboli nedenleri içinde en sık görülen majör kardiyak hastalıktır (78). Ancak strok geçiren ve atrial fibrilasyon bulunan her hastada stroğun kardiyemboli nedeni olması şart değildir. Nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastaların büyük bir kısmında ateroskleroza zemin oluşturan diğer risk faktörleri de (hipertansiyon, diabet,...) mevcuttur. Biz atrial fibrilasyon grubumuzda hipertansiyon oranını % 85, diabet oranını % 22.2, sigara oranını %25.9, hiperkolesterolemi oranını %13 olarak tespit ettik. Sinüs ritimli hasta grubu ile anlamlı bir fark yoktu. Sherman ve arkadaşları, nonvalvüler atrial fibrilasyon hasta gruplarında hipertansiyonu % 78, diabeti %19 oranında, bizim sonuçlarımız ile uyumlu olarak bulurken (79), Britton ve Gustafsson hipertansiyonu atrial fibrilasyon grubunda sinüs ritimli strok hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır (77).

Stroğun akut başlangıçlı olması kardiyemboli için önemli bir kriter olarak gösterilmişse de, biz çalışmamızda kardiyemboli olasılığının yüksek olduğu atrial fibrilasyon grubunda ani başlangıcı % 77.7, sinüs ritimlilerde % 55.5 oranında bulduk. Geri kalan vakalarda yavaş başlangıç ve progresif seyir tanımlandı. Bu sonuçlarımız, ani başlangıcın kardiyemboli için yeterince spesifik ve sensitif olmadığını ileri süren çalışmalarını destekler nitelikteydi (77,78).

Kardiyemboli kaynağının belirlenmesinde transtorasik ekokardiyografi önemli bir tetkik yöntemidir. Biz nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastalarımızın sol atrium boyutunu, sinüs ritimli hasta grubuna göre anlamlı olarak büyük bulduk ($p<0.0005$).Literatürde nekropsilerde %13-27 oranında bildirilen atrial trombüs, bizim vakalarımızda

gösterilemedi (77). Sol apendiks yerleşimli atrial trombüslerin gösterilebilmesi, transtorasikden ziyade transesofageal ekokardiyografi ile mümkündür (80). Spontan eko-kontrast ancak bir vakamızda görülebilirken, bu patolojik bulguya sensitif olan yöntem yine transesofageal incelemedir. Spontan eko-kontrast, sol atriumda yavaşlamış kan akımı nedeniyle eritrositlerin agrege olduğunu gösteren bir bulgudur, trombüs oluşumu için bir risk faktörüdür. Spontan eko-kontrastın gösterilmesi, serebral emboli ve periferik emboli açısından yüksek riskli nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastaların belirlenmesinde önemli bir bulgudur (80,81). Sol atrium boyutu, atrial fibrilasyonun süresi ile doğrudan ilişkilidir (48). Biz hastalarımızda sosyokültürel düzeylerinin düşüklüğü ve yetersiz sağlık kontrollerinden dolayı kardiyak aritminin başlangıç zamanı ile yeterli bir bilgi alamadık, böyle bir ilişkiyi irdeleyemedik. Sol atrium büyüklüğünün tromboemboli riski ile ilişkisi gösterilememişse de (44), Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) çalışmasının ekokardiyografik bulgularında sol atrium çapının vücut yüzeyine oranı yüksek emboli riskli grubu belirlemede önemli bir kriter olarak bulunmuştur (82).

Nonvalvüler atrial fibrilasyon grubunda ekokardiyografide sol ventrikül end-sistolik çapını sinüs ritimli hastalara göre anlamlı derecede büyük bulduk. Sol ventrikül disfonksiyonu atrial fibrilasyonlu hastalarda görüldüğünde önemli bir tromboemboli prediktörü olarak kabul edilir (82,83). Sol ventrikül disfonksiyonu sistemik dolaşımda aksamaya yol açarken retrograd olarak atriumda stazı artırır (83).

OCSP kriterlerinin, serebral infarktlarda BT ve MR görüntülemesi ile lezyonun volümü, anterior veya posterior sirkülasyon teritoryel tutulumu açısından uyumlu ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (72). Çalışmamızda, hastaları OCSP kriterlerine göre alt gruplara ayırdığımızda, iki grup arasında anlamlı fark görülmüştür ($p < 0.05$). Nonvalvüler atrial fibrilasyon grubunda TACİ (%33.3) ve PACİ'lerin (%55.6) sinüs ritimli gruba göre

(%20 ve %36) daha çok olduğu, POCİ (%7.4) ve LACİ'lerin (%3.7) ise belirgin olarak (sinüs ritimlilerde %20 ve % 24) daha az olduğu saptanmıştır. Lindgren ve arkadaşlarının yaptığı, 200 serebral iskemili hastadan oluşan çalışmada da, bizim çalışmamızla uyumlu olarak atrial fibrilasyon grubunda TACİ ve PACİ oranı yüksek, LACİ oranı düşük bulunmuştur. POCİ oranı ise bizim çalışmamızdan farklı olarak TACİ ve PACİ oranlarına yakın bulunmuştur (75). Bir başka çalışmada nonvalvüler atrial fibrilasyonun, ileri yaşta fatal masif serebral infarktların en sık sebebi olduğu otopsi bulguları ile gösterilmiştir (84). Nonvalvüler atrial fibrilasyon hastalarında TACİ görülmesi kardiyembolik mekanizmayı da desteklemektedir. Ani arteriyel tıkanma iskemisi oluşumundan önce kollateral dolaşımın yeterince gelişmesine zaman tanımaz, bu nedenle iskemisi daha geniş olur ve masif infarktlar görülür (77).

LACİ'lerin patogenetik mekanizması tartışmalıdır. Penetran küçük arterlerin hipertansiyona sekonder lipohyalinozisi ve fibrin depolanması sonucu tıkanması ile meydana geldiği ileri sürülmektedir (85). Çalışmamızda ve literatürde görüldüğü gibi, kardiyembolide de LACİ'ler düşük oranlarda bulunmaktadır. Laküner infarktların oluşumunda embolileri tamamen dışlamak mümkün değildir. LACİ'lerde, az bir oranda da olsa, potansiyel kardiyak emboli kaynağı dışında başka etyolojik faktör belirlenememiştir (86).

BT ile yapılan nonvalvüler atrial fibrilasyonlu ve sinüs ritimli hastaların karşılaştırmalarında, van Latum ve arkadaşları laküner infarktları ilk grupta %17, ikincisinde %51 oranında bulmuşlardır. Bunun tersine büyük kortikal infarktlar ve sessiz infarktlar nonvalvüler atrial fibrilasyon grubunda daha sık karşılaşılmıştır (85).

Atrial fibrilasyon, sık olarak karotid arter hastalığıyla birlikte bulunabilir. Ateroskleroz nonvalvüler atrial fibrilasyon sebebi olabilirken, karotid arter plakları da

aterosklerozun direkt bulgusudur (85). Çalışmamızda nonvalvüler atrial fibrilasyonlu grupta karotid arter aterom plaklarının oranı %27.7, sinüs ritimli grupta %45 olarak bulundu. Literatürde kardiyak emboli- karotid arter hastalığı birlikteliği %50'lere varan oranlarda bildirilmiştir (78). Atrial fibrilasyonlu grupta karotid arterin %70 üstü stenozunu ise % 11 oranında tespit ettik. Van Latum ve ark. majör kardiyemboli kaynağı ile % 80 üzerindeki karotid arter stenozunu %7 oranında birlikte bulmuşlardır (85). Yamanouchi'nin çalışmasında bu oran % 12.5 'tur (84). Bu hastalarda strok mekanizmasını kardiyembolik veya aterotrombotik olması açısından kesin olarak aydınlatmak mümkün değildir. Karotid arter oklüzyonları, kardiyak kaynaklı emboli materyalinin karotid artere yerleşmesi ile de olabilir. Bizim iki hastamızda bulduğumuz karotid arter oklüzyonu iskemik lezyona kontrlateraldi. Bu hastalarımızda semptomatik lezyon büyük olasılıkla atrial fibrilasyona bağlı kardiyemboliydi. Ciddi karotis stenozu olan hastaların hemodinamik infarktlara kollateral dolaşım yetersizliği nedeniyle daha yatkın oldukları bilinmektedir (87). Atrial fibrilasyonda da, istirahat anında kardiyak output %30'a varan değerlerde düşüş göstermektedir. Atrium regüler kasılmadığından ventriküller yeterince dolmamakta ve özellikle eksersiz gibi kardiyak atım hızının arttığı veya otonomik sebeplerle yüksek hızlı atrial fibrilasyon durumlarında kardiyak output ileri derecede düşmektedir (47). Sonuçta ciddi karotis stenozu ve nonvalvüler atrial fibrilasyonun birlikte bulunması hemodinamik strok riskini kümülatif olarak artırır.

Çalışmamızın ikinci bölümünde nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastalarla sinüs ritimlilerin prognozlarını karşılaştırdık. İstatistiksel açıdan önemli olmasa da atrial fibrilasyon grubunda 30 günlük mortalite oranını %3.8'e karşılık %18.3 şeklinde yüksek bulduk. Literatürde, nonvalvüler atrial fibrilasyona bağlı strok mortalitesi ile ilgili değişik sonuçlar mevcuttur. "Lausanne Stroke Registry" 'de 427 aterotrombotik, 204

kardiyoembolik serebral infarktli hastaların erken dönem mortaliteleri arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır (46). Framingham çalışmasında da, nonvalvüler atrial fibrilasyonlu kardiyoembolik stroklar ile aterotrombotik olanlar arasında mortalite farkı bulunmamıştır (49). Bu çalışmaların aksine, Hornig ve Dorndorf 'un çalışmasında nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastalarda strok mortalitesi %17.3 oranında, sinüs ritimlilere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (78). Britton ve Gustafsson da çalışmalarında atrial fibrilasyon grubunda erken dönem mortaliteyi (%26) yüksek bulmuşlardır (77). Çalışmamızda oldukça yüksek, fakat istatistiksel olarak önem taşımayan mortalite değeri vaka sayısının daha yüksek tutulacağı bir başka çalışmada tekrar gözden geçirilmelidir.

Mortaliteyi arttıran faktörlerin belirlenmesi hastanın prognozunun alınacak önlemler ile iyileştirilmesi açısından önemlidir. Modifiye edilebilir oldukları takdirde hastanın prognozu büyük bir oranda düzeltilebilir. Biz çalışmamızda atrial fibrilasyonlu hastalarda 74 yaş üstünü 30 günlük kötü prognoz (ağır disabilite ve ölüm) ile uyumlu bulduk. Hornig ve Dorndorf da 70 yaş üstünü tüm kardiyoembolik stroklarda kötü prognoz ile uyumlu bulmuşlardır (78). Censori ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada 70 yaş üstünü 30 günlük prognoza etkisiz bulurken, 6 aylık prognostik değerlendirmede olumsuz etki yaptığını bildirmişlerdir (88). İleri yaşta mortalitenin yüksek olması bu hastalarda aterosklerozun daha ileri düzeyde olmasına ve birlikte bulunan kardiyak hastalıkların artmasına bağlanabilir (74).

Çalışmamızda hastaların hastaneye gelişlerinde bilinç durumlarının prognoz için önemli bir belirleyici olduğunu tespit ettik. Bilinç durumu Glaskow skoru 12'nin altında olan beş hastadan dördü ağır disabiliteyi kaldı veya eksitus oldu. Bu bulgumuz literatür bilgileri ile uyumluydu (77,88). Bilinci kötü olan hastaların büyük bölümü aspire etmeye

meyillidir ve buna bağlı olarak pnömoni sık görülür. Ayrıca bu hastaların önemli kısmı büyük serebral infarktı olan hastalardır. Eksitus olan beş hastamızdan üçü ilk 10 gün içinde serebral herniyasyon, ikisi 10 gün sonrasında kardiyak nedenlerle ölmüşlerdir. Yamanouchi ve ark.'nın çalışmasında da, nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastalarda büyük serebral arter tıkanmasına bağlı transtentoriyel herniyasyonun, erken ölümlerin en sık sebebi olduğu bildirilmiştir. Kardiyak sebepler ve pnömoni ikinci ve üçüncü sırada görülmektedirler (84).

Nonvalvüler atrial fibrilasyon grubunda hiperkolesterolemisi ($>200\text{mg}$) olan hastaların poststrok seyirlerinin daha kötü olduğunu saptadık. Literatürde prognoz ile ilgili olarak, kolesterol düzeyi ile prognoz arasında korelasyon kuran bir çalışmaya rastlamadık. Artmış kolesterol düzeyinin hastalarda serebral arterlerdeki aterosklerotik değişiklikleri hızlandırdığı ve bu nedenle kollateral dolaşımın yetersiz olabileceği düşünöldü.

Mortalite ile ilgili yapılmış çalışmalarda, bizim çalışmamızdan farklı olarak, eski tromboembolik olaylar, eşlik eden karotid arter hastalığı, altta yatan kardiyak hastalıklar, yüksek kan şekeri, lökositöz kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (77,78).

Erken dönemde rekürren emboli sıklığı günümüzde halen önemli tartışma konusudur. Çalışmamızda poststrok 30 gün içinde iki nonvalvüler atrial fibrilasyonlu, bir sinüs ritimli hasta hastada rekürren emboli gözlemlendi. Nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastalardan birinde emboli serebral, diğerinde mezenter embolisiydi. Nonvalvüler atrial fibrilasyon grubunda rekürren serebral emboli oranı % 3.7 idi. Hornig ve Dorndorf erken dönem rekürren serebral emboli oranını ilk üç hafta için %2.9, Gustafsson ve Britton %11 olarak bulmuşlardır (78,89). NINDS çalışmasında 246 kardiyembolik infarktılı hastada 30 gün içinde rekürren emboli %4.3 oranındadır. Sandercock ve ark. kısa

dönemde reküransı %1 gibi düşük oranda bulurken (90), Sage ve ark. ilk bir yıl içindeki reküransa % 17 oranında raslamışlardır (91). Erken dönemde romatizmal atrial fibrilasyonun ve nonbakteriyel endokarditlerin reküran embolileri daha siktir (78). On yıllık takipte ise nonvalvüler atrial fibrilasyonda toplam rekürans, romatizmal kalp hastalıklarının reküransına eşitlenmektedir (91).

Reküran tromboembolilerin prediktörü olarak klinikte hastanın hipertansif olması, kalp hastalığı, diabet, ağır alkol kullanımı, nonvalvüler atrial fibrilasyonun 1 yıldan uzun süredir olması, telegrafide artmış kardiyotorasik oran ve BT'de eski iskemik lezyon gösterilirken (92,85), ekokardiyografi bulgusu olarak sol ventrikül disfonksiyonu ve sol atrium çapı / vucut yüzölçümü oranı bildirilmiştir (85). Ancak bunun tersi olarak miyokard infarktüsü, diabet, hipertansiyon ve yaş ile rekürans arasında ilişki saptamayan çalışmalar da vardır (91).

Erken dönemde rekürans sıklığı hastanın tedavi protokolü açısından önem taşımaktadır. Zaman zaman hastanın genel durumunun bozukluğu nedeniyle, kesin olmayan antikoagülasyon kontrendikasyonları nedeniyle heparinizasyonun bir süre geciktirilmesi düşünülebilir (63). Literatürde erken dönem reküran emboli oranı %1'ler gibi düşük oranlarda bildirilmişse de bizim çalışmamızda bulduğumuz %3.7'lik oran önemsenmesi gereken bir orandır. Çalışmamızda, diğerlerinden farklı olarak kardiyembolik strokların, yatağa bağımlılar dışında antikoagüle edilmiş olmaları ve iki reküran embolinin antikoagüle hastalarda gelişmiş olması antikoagüle olmayan hastalarda reküran embolilerin daha sık olabileceğini de düşündürmüştür. Bu bilgiler ışığında, yüksek riskli kardiyembolik stroklu hastaların erken dönemde reküran emboliden korunmaları için en kısa zamanda antikoagüle edilmelerinin daha yararlı olacağı görüşündeyiz.

SONUÇLAR

- 1- Nonvalvüler atrial fibrilasyon iskemik strok hastalarında %16 oranında bulunan önemli bir strok risk faktörüdür.
- 2- Nonvalvüler atrial fibrilasyonun neden olduğu serebral iskemi hastalarının yaş ortalaması, sinüs ritimli olanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.05$).
- 3- Nonvalvüler atrial fibrilasyonlu strok hastalarının erken dönem mortalitesi, sinüs ritimlilere göre istatistiksel açıdan anlamsız bir yükseklik göstermiştir.
- 4- Nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastaların 74 yaş üstünde olanlarının erken dönem prognozu, bu yaş sınırı altındakilere göre daha kötü olarak bulunmuştur ($p<0.05$).
- 5- Hastaların hastaneye başvurularındaki bilinç durumu bozukluğu (Glasgow 3-12 arası), kötü prognoz için önemli bir bulgudur ($p<0.005$).
- 6- Nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastalarda sinüs ritimlilere göre total ve parsiyel anterior serebral infarktlar daha çok, laküner infarktlar daha az rastlanmaktadır ($p<0.05$).
- 7- Total anterior serebral infarktlar kötü prognoz ile korele bulunmuştur ($p<0.005$).
- 8- Nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastalarda hiperkolesterolemi ($>200\text{mg}$) erken dönem kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur($p<0.05$).
- 9- Nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastalarda erken dönemde kardiyoemboli reküransı %7.4 oranında gözlenmiştir.

ÖZET:

Nonvalvüler atrial fibrilasyon, normal popülasyonda 65 yaş üstünde %5 gibi yüksek oranda gözlenen bir kardiyak disritmidir. Serebral emboliye yol açması, hemodinamiği bozması nedeniyle serebrovasküler hastalıkların önemli bir kısmında etyolojik faktör olarak tespit edilmektedir. Nonvalvüler atrial fibrilasyonlu, iskemik strok geçirmiş hastaların erken dönem prognozunun bilinmesi bu hastaların akut dönem tedavisi için önemli bilgiler sağlayacaktır. Biz çalışmamızda nonvalvüler atrial fibrilasyonun akut iskemik strokta 30 günlük erken dönem prognoza etkisini araştırırken, yüksek riskli hasta özelliklerini belirlemeye çalıştık.

Çalışmaya Mart 1996- Kasım 1996 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Servisinde yatarak tedavi gören, serebrovasküler hastalarından random seçilmiş 27 nonvalvüler atrial fibrilasyonlu ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 26 sinüs ritimli akut iskemik stroklu hasta alındı. Hastalar erken poststrok dönemde (ilk 30 gün) işgörmezlik, mortalite ve rekürren serebral emboli açısından prospektif izlendi.

Nonvalvüler atrial fibrilasyon grubunda 30 günlük mortalite %18.3, sinüs ritimli grupta %8.3 olarak bulunurken, aradaki fark istatistiksel açıdan önemsizdi. Disabilite açısından da iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Nonvalvüler atrial fibrilasyonlu hastalar kendi içlerinde karşılaştırıldığında 74 yaş üstününün, hastaneye başvurusunda kötü bilinç durumunun, total anterior sirkülasyon infarktlarının ve %200 mg üstü serum kolesterol düzeyinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulundu.

Erken rekürren emboli atrial fibrilasyon grubunda biri mezenter, diğeri serebral olmak üzere iki vakada gözlenirken (total %7,4), sinüs ritimli grupta bir vakada görüldü. Literatürde de %2-11 arasında tespit edilmiş rekürren embolizm, çalışmamızdaki bulunan yüksek oranı ile antikoagülasyonun gerekliliğini ortaya koydu.

KAYNAKLAR

1. Bronner LL, Kanter DS, Manson JE. Primary prevention of stroke. *The New Eng J of Med.* 1995;333 (23);1392-99
2. Adams HP, Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason MC, Marler JR, Woolson RF, Zivin JA, Feinberg W, Mayberg M. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1994;90 (3);1588-98
3. Wolf PA, Belanger AJ, D'Agostino RB. Management of risk factors. *Neurologic Clinics of North America.* 1992;10(1);177-192
4. Adams RD, Victor M. Cerebrovascular Diseases. In: Principles of Neurology, 4th edition. Mc Graw Hill, Singapore, 1989, Chapter 34;617-692
5. Soltero I, Liu K, Cooper R, Stamler J, Garside D. Trends in mortality from cerebrovascular disease in United States. 1960 to 1975. *Stroke* 1978;9:549-558
6. Garraway WM, Whisnant JP, Drury I. The continuing decline in the incidence of stroke. *Mayo Clin Proc* 1983;58:520-3
7. Sacco RL. Vascular Diseases. In: Rowland LP ed, Merrit's Textbook of Neurology 9th edition, Media, Williams and Wilkins 1995; Ch.33:227-242
8. Whisnant JP, Basford JR, Bernstein EF, et al. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke.* 1990;21:637-676
9. Hatano S . Experience from a multicenter stroke register: A preliminary report. *Bull. WHO* 1976;54:541-553
10. Schulte BPM. Neuroepidemiology of cerebrovascular disease: An overview. In: Chopra JS, Jagannathan K, Lechner E, Sawhney IMS ed, Progress in cerebrovascular disease, Amsterdam, Elsevier 1990:3-18

11. Goldberg ID, Kurland LT. Mortality in 33 countries from diseases of the nervous system. *World Neurol* 1962;3:444-465
12. Kuller LH. Epidemiology of stroke. In: Schönberg BS ed. *Neurological epidemiology: principles and clinical applications*. Raven Press, New York. 1978;281-311
13. Wylie CM. Cerebrovascular accident deaths in UK and in England and Wales. *J. Chronic. Dis.* 1961;15:85-90
14. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. Report by the management committee. *Lancet I* 1980;1261-1267
15. Wang CC, Cheng XM. Epidemiology of cerebrovascular disease in urban community in Beijing. *Neuroepidemiology* 1983;2:121-134
16. Dunbabin DW, Sandercock PAG. Preventing stroke by the modification of risk factors. *Stroke* 1990;21:Suppl.IV:IV-36-IV-39
17. Wolf PA, Cobb JL, D'Agostino RB. Epidemiology of stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. eds. *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York : Churchill Livingstone, 1992:3-27
18. Sacco RL, Wolf PA, et al. Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: natural history, prognosis, precursive factors in the Framingham Study. *Neurology* 1984;34:847-54
19. Fiebach NH, Hebert PR, et al. A prospective study of high blood pressure and cardiovascular disease in women. *Am J Epidemiol* 1989;130:649-54
20. MacMahon S, Peto R, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. I. Prolonged differences in blood pressure. *Lancet* 1990;335:765-74
21. Collins R, Peto R, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. II. Short term reduction in blood pressure. *Lancet* 1990;335:827-38

22. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991;265:3255-64
23. Wilhelmsen L, Svardsudd K, et al. Fibrinogen as a risk factor of stroke and myocardial infarction. *N Eng J Med* 1984;311:501-5
24. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-94
25. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, et al. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: The Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994;25:951-7
26. Ruderman NB, Haudenschild C. Diabetes as an atherogenetic factor. *Prog Cardiovasc Dis* 1984;26:373-412
27. Abbot RD, Behrens GD, Sharp DS, et al. Body mass effect and thromboembolic stroke in non-smoking men in older middle age: The Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994;25:2370-6
28. Wannamethe G, Shaper AG. Physical activity and stroke in British middle age men. *BMJ* 1992;304:597-601
29. Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, et al. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. *Stroke* 1995;26:368-372
30. Gorelick PB. The status of alcohol as a risk factor for stroke. *Stroke* 1989;12:1607-1610
31. Moore SW, Barnett HJM, Beebe H, et al. Guidelines for carotid endarterectomy. AHA medical/Scientific statement. *Stroke* 1995;26:188-99
32. Bornstein NM, Norris J. Management of patients with asymptomatic neck bruits and carotid stenosis. *Neurologic Clinics of North America :Cerebral ischemia.* 1992;10:269-280

33. Feinberg WM, Albers GW, Barnett HJM, et al. Guidelines for the management of transient ischemic attacks. AHA medical/Scientific statement. Stroke 1994;25: 1320-33
34. Candan C, Utku U, Saltık A, Güldiken B, Topallar H. Serebrovasküler hastalıklarda hiperviskozite. Beyin Damar Hast. dergisi 1995;1:45-48
35. Wilhelmsen L., Svardsudd K, Korsan-Bengsten K, Larsson B, Wellin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. N Eng J Med. 1984 ;311:501-505.
36. Harrison MJG, Pollock S, Kendall BE, et al. Effect of hematocrit on carotid stenosis and cerebral infarction. Lancet 1981;2:114-115
37. Powes J. Hemodynamics and metabolism in ischemic cerebrovascular disease. Neurologic Clinics of North America :Cerebral ischemia. 1992;10:31-48
38. Buchan A. Advances in cerebral ischemia: experimental approaches. Neurologic Clinics of North America :Cerebral ischemia. 1992;10:49-61
39. Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, et al. NINDS Stroke Data Bank. Stroke 1992;23:486-491
40. Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. Stroke .In: Clinical Neurology Connecticut, Appleton and Lange 1993;250-280
41. Caplan LR. Prevention of cardioembolik stroke. Heart Dis Stroke 1994;3:297-303
42. Sarıbaş O. İnme ve kalp hastalıkları. Türk Nöroloji Dergisi 1995;1:63-68
43. The second report of the cerebral embolism task force. Arch Neurol 1989;46:727-743
44. Bogousslavsky J, Hachinski VC, Bougner DR. Cardiac and arterial lesions in carotid transient ischemic attacks. Arch Neurol 1986;43:223-228
45. Sarıbaş O, Ay H, Topçuoğlu MA. 45 yaş altı iskemik serebrovasküler hastalıklarda etyolojik faktörler. Beyin Damar Hastalıkları Dergisi. 1995;1:57-61

46. Bogousslavsky J, Melle GV, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-1092
47. Werkö L. Atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allessie MA, Campell RWF eds.: *Atrial fibrillation :Mechanisms and Therapeutic Strategies*, Futura, Armonk 1994.1-14
48. Kelley RE. Rational for antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Neurologic Clinics of North America :cerebral ischemia*.1992;10:233-249
49. Wolf PA, Kannel WB, McGee DL, et al. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke : Framingham Study. *Neurology* 1983;14:664
52. Petersen P, Madsen EB, Brun B, et al. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1987; 18:1098
53. Tegler CH. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: Carotid artery stenosis in atrial fibrillation. (abstract). *Neurology*, 1989;Suppl 1.39:159
54. Forfar JC, Toft AD. Thyrotoxic atrial fibrillation : An underdiagnosed condition. *Br Med J* 1984;285 :909
55. Kelley RE, Pina I, Lee S-C. Cerebral ischemia and mitral valve prolapse. *Stroke* 1988;19:443
56. Topçuoğlu MA, Ay H, Tokgözoğlu LS, ark. İskemik serebrovasküler olaylarda kalp kapak veya annulus kalsifikasyonunun rolü. *Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 1996;2:49-54
57. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation : A major contributor to stroke in elderly. *The Framingham Study*.1987; 147:1561
58. Utku U, Vural Ö, Candan C, Demir M, et al. Plasma antithrombin III levels in stroke patients in the acute period with nonvalvular atrial fibrillation. *Turkish J of medical Sciences* 1994;20:19-23

59. Feinberg WM. Primary and secondary stroke prevention. *Current Opinion in Neurology* 1996;9:46-52
60. Lisk DR, Grotta JC, Lamki LM, et al. Should hypertension treated after acute stroke? *Arch Neurol* 1993;50:855-862
61. Griffel MI, Kaufman BS. Pharmacology of colloids and crystalloids .*Critical care clinics* 1992;8(2):235-253
62. Biller J. Medical management of acute cerebral ischemia. *Neurologic Clinics of North America :Cerebral ischemia.*1992;10:63-85
63. Korczyn AD. Heparin in the treatment of acute stroke.*Neurologic Clinics of North America :Cerebral ischemia.*1992;10:209-218
64. Brott T. Thrombolytic therapy. *Neurologic Clinics of North America: Cerebral ischemia.*1992;10:219-232
65. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *The N Eng J of Med* 1995;333 (24):1581-1587
66. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group:The Scandinavian Simvastatin Survival Study . *Lancet* 1994;344:1383-1389
67. Antiplatelet Trialist's Collobaration.*BMJ* 1994; 308:81-106
68. Laupacis A, Albers GW, Dalen JE,et al. Antithrombatic threrapy for atrial fibrillation. *Chest* 1995; 188 (Suppl):352S-359S
69. Executive committee for the asymptomatic carotid atherosclerosis study. *Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA* 1995;273:1421-1428
70. North American Symptomatic Carotid Endarteretomy Trial Steering Committee. *North American Symptomatic Carotid Endarteretomy Trial Stroke* 1991;22:711-720

71. Hall K, Cope N, Rappoport M. Glaskow outcome scale and disability rating scale: comparative usefulness in following recovery in traumatic head injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1985;66:35-37
72. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-26
73. van Sieten JC, Koudstaal PJ, visser MC, Shouten HJ, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604-607
74. Wolf PA, Robert DA, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988
75. Lindgren A, Roiger A, et al. Carotid artery and heart disease in subtypes of cerebral infarction. *Stroke* 1994; 25:2356-2362
76. Kelley RE, Berger RJ, et al. Cerebral ischemia and atrial fibrillation: Prospective study. *Neurology* 1984;34:1285-1291
77. Britton M, Gustafsson C. Non-rheumatic atrial fibrillation as a risk factor for stroke. *Stroke* 1985;16:182-188
78. Hornig JR, Dorndorf W. Early outcome and recurrences after cardiogenic brain embolism. *Acta- Neurol Scand* 1993;88(1):26-31
79. Sherman DG, Goldman L, et al. Thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Arch Neurol* 1984;41:708-710
80. Albers BW, Comess KA, et al. Transesophageal findings in stroke subtypes. *Stroke* 1994;25:23-28
81. Chimowitz MI, DeGeogia MA, et al. Left atrial spontaneous echocontrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis. *Stroke* 1993;24:1015-1019

- 82 The stroke prevention in atrial prevention investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation :II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann of Int Med* 1992;116:6-12
- 83 Schlepper M. Identification of patients with atrial fibrillation at risk for thromboembolism. In:Olsson SB, Allessia MA, Campbell RWF ed.*Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Strategies* .Armong, Futura Pub. 1996-4;2:15-24
- 84 Yamanouchi H, Tomonaga M, et al. Nonvalvular atrial fibrillation as a cause of fatal massive cerebral infarction in the elderly. *Stroke* 1989;20:1653-1656
- 85 Van Latum JC, Koudstaal PJ, et al. Comparison of CT in patients with cerebral ischemia with or without non-rheumatic atrial fibrillation. *J of Neurol, Neurosurg, and Psych* 1995;59:132-137
- 86 Boguslavsky J, Regli F,et al. Intracranial large-artery disease and lacunar infarction. *Cerebrovasc Dis.* 1991;4:20-25
- 87 Harrison MJG, Marshall J. The variable clinical and CT findings after carotid occlusion: the role of collateral blood supply. *J of Neurol, Neurosurg, and Psych* 1988;51:269-272
- 88 Corsori B, Camerlingo M, et al. Prognostic factors in first-ever stroke in the carotid artery territory seen within 6 hours after onset. *Stroke* 1993;24:532-535
- 89 Gustafsson C, Britton M. Prognosis after brain infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation copared with sinus rhythm. *Acta -Neurol Scand.* 1986;73:520-21
90. Sandercock P, Bamford J, Dennis M, et al. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different type of stroke and influence on early and long term prognosis.*BMJ* 1992;305:1460-1465
- 91 Sage JJ, van Uitert RL. Risk of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation and non-valvular heart disease. *Stroke* 1983;14:537-540

92 Sacco RL. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. *Neurology* 1995;45(Suppl 1):S10-S14

