

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

POSTSTROKE EPİLEPSİ RİSK FAKTÖRLERİ VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Dr. Yasemin DİNÇ

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2016

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

POSTSTROKE EPİLEPSİ RİSK FAKTÖRLERİ VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Dr. Yasemin DİNÇ

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Yrd.Doç.Dr.Gülnur TEKGÖL UZUNER

ESKİŞEHİR
2016

TEZ KABUL ve ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Yasemin DİNÇ'e ait "Poststroke epilepsi risk faktörleri ve prognostik faktörler" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı' nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Yrd. Doç. Dr. Gülnur TEKGÖL UZUNER
Nöroloji Anabilim Dalı

Üye Yrd. Doç. Dr. Demet Funda BAŞ
Nöroloji Anabilim Dalı

Üye Yrd. Doç. Dr. Ahmet ŞAİR
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu' nunTarih
ve..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yön veren başta tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Gülnur TEKGÖL UZUNER olmak üzere Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Serhat ÖZKAN'a, Sayın Prof. Dr. Nevzat UZUNER'e, Sayın Prof. Dr. Oğuz Osman ERDİNÇ'e, Sayın Prof. Dr. Demet ÖZBABALIK ADAPINAR'a, Sayın Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR'e, Sayın Doç. Dr. Ceyhan KUTLU'ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Demet Funda BAŞ'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Demet İLHAN'a, tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan araştırma görevlisi Merve SEVİNÇ'e, EEG teknisyeni Halil GÖRMEZ'e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Dinç, Y. Poststroke epilepsi risk faktörleri ve prognostik faktörler. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2016. Serebrovasküler hastalıklar, erişkinde ve yaşlıda nöbetlerin en sık nedenlerinden birisidir. İnme geçiren hastalarda epileptik nöbet insidansı, farklı çalışmalarda %2,3-43 gibi geniş bir aralıkta yer almaktadır. Hangi faktörlerin nöbet oluşturacağını önceden bilmek bazı önlemlerin alınması açısından önemlidir. Farklı çalışmalarda inme sonrası görülen nöbet insidansları farklı olup yakın zamanda yaygınlaşan dekompresif kraniyotomi, trombolitik tedavi ve endovasküler girişimlerin inme sonrası nöbet ilişkisi hakkında yeterli bilgi yoktur. Bu çalışmada amacımız akut iskemik inme ile kliniğimizde takip edilen hastaların nöbet geçirme oranı, etyolojik ve prognostik faktörleri araştırmak ve yüksek riskli grupları saptamaktır. Bu çalışmaya retrospektif olarak 01.01.2012 ile 01.01.2015 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda akut iskemik inme tanısı ile takip edilen ve 1 yıl boyunca takibimizde kalan, inme etyolojisinin aydınlatılmış olduğu 172'si kadın 127'si erkek 299 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ilk bir yıl içinde nöbet geçirme oranı %16,7'dir. Hastaların % 8'i erken inme sonrası nöbet, %12,7'si geç inme sonrası nöbet geçirmiştir. Yüksek riskli bulunan gruplar ise aterosklerotik damar hastalığı olanlar, kortikal tutulumu olanlar, dekompresif kraniyotomi geçirenler, mRs' si yüksek olanlar idi. Bizim çalışmamızda trombolitik tedavi alan hastalar da değerlendirildi. Sonuçta, trombolitik tedavi almayan hastalar alanlara göre 2,6 kat daha fazla nöbet geçirmektedir. Hemorajik transformasyon, damar sulama alanı, cinsiyet, endovasküler girişim yapılması ve nöbet geçirme arasında ise anlamlı istatistiksel sonuç saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: İskemik inme, inme sonrası nöbet, inme sonrası nöbet risk faktörleri

ABSTRACT

Dinç, Y. Poststrok epilepsy risk factors and prognostic factors. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Neurology. Specialisation Thesis of Medicine, Eskişehir 2016. Cerebrovascular diseases are one of the most common reasons of seizures in adult and elderly people. In different studies the incidence of epileptic seizures in patients with stroke is displayed a wide range between 2.3% and 43%. To know which of the factors causing seizures is important in order to take some precautions. Different studies showed different results for the incidence of post-stroke seizures and, besides, there is not enough information about the relationship between post-stroke seizures and recently wide spreading decompressive craniotomy, thrombolytic therapy and endovascular interventions. Our aim in this study is to investigate seizure rates, etiologic and prognostic factors of patients followed in our clinic with acute ischemic stroke and to identify high-risk groups. This retrospective study contains 299 patients, of whom 127 are men and 172 women with the diagnosis of acute ischemic stroke between January of 2012 and January of 2015 in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Neurology. Those patients were under our observation for totally one year and the etiology of their stroke was clarified. The seizure rate of patients for the first year was 16,7%. 8% of patients had early seizures after stroke, and 12,7% of patients had late seizures after stroke. The high risk groups were patients with atherosclerotic vascular disease, cortical involvement, decompressive craniotomy, and with high score of mRs. In our study, patients receiving thrombolytic therapy were also evaluated. Overall, patients without receiving thrombolytic therapy have 2,6 times more seizures than patients receiving thrombolytic therapy. No significant statistical results were detected between seizures and hemorrhagic transformation, vessels irrigation area, gender, and endovascular interventions.

Key Words: Ischemic stroke, post-stroke seizures, risk factors for post-stroke seizures

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.İnme Tanımı	3
2.2.Epidemiyoloji	3
2.3.Patofizyoloji	5
2.4.İnme Sınıflaması	7
2.4.1.Klinik Sınıflama	7
2.4.2.Etyolojik Sınıflama	7
2.5.İskemik İnmede Risk Faktörleri	11
2.6.Akut İskemik İnme Tedavisi	12
2.6.1.Rekanalizasyon	12
2.6.2.Erken Sekonder Profilaksi	15
2.6.3.Nöroproteksiyon	16
2.6.4.Komplikasyonlara Yönelik Tedaviler	16
2.7.İnme ve Epilepsi	17
2.7.1.Poststroke Epilepsi Patofizyolojisi	18
2.7.2.Erken Nöbetler	20
2.7.3.Geç Nöbetler	20
2.7.4 Risk Faktörleri	20
2.7.5 Poststroke Epilepside Nöbet Tipleri	22
2.7.6 Geçici İskemik Ataklar ve Nöbetler	22
2.7.7 Epileptik Nöbetlerle Karışan Başlıca GİA'lar	23
2.7.8 İnme Sonrası Nöbet ve EEG	24

	Sayfa
2.7.9 Tedavi	25
3.GEREÇ VE YÖNTEM	27
4.BULGULAR	30
5.TARTIŞMA	41
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACA	Anterior Serebral Arter
AEİ	Antiepileptik İlaç
AF	Atriyal Fibrilasyon
ASPECTS	The Alberta Stroke Program Early CT Score
ATLANTİS	The Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
ATP	Adenozin Trifosfat
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CA	Kalsiyum
CAST	Chinese Acute Stroke Trial
CMV	Citomegalovirüs
CYP	Sitokrom P450
DM	Diyabetes Mellitus
ECASS	The European Cooperative Acute Stroke Study
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EMS	Emergency Management of Stroke
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Gama Amino Butirik Asit
GİA	Geçici İskemik Atak
GLU	Glutamat
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IMS	The Interventional Management of Stroke
IRDA	Intermittan Ritmik Delta Aktivitesi
IST	The International Stroke Trial
İV	İntra-Venöz
LACI	Laküner infarkt

MCA	Median Serebral Arter
MRA	Manyetik Rezonans Anjiyografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRS	Modifiye Rankin Skalası
NIHSS	The National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	The National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NO	Nitrik Oksit
OCSF	Oxfordshire Community Stroke Project
PACI	Parsiyel Anterior Dolaşım İnfarktları
PCA	Posterior Serebral Arter
PLED	Periyodik Lateralize Epileptiform Deşarz
POCI	Posterior Dolaşım İnfarktları
PROACT	Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism
rt-PA	Recombinant Tissue Plasminogen Activator
SAAS	İnme Sonrası Nöbet Çalışması
SAK	Subaraknoid Kanama
SE	Status Epileptikus
SKA	Serebral Kan Akımı
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SS	Standart Sapma
SVR	Serebral Vasküler Rezistans
TACI	Total Anterior Sirkülasyon İnfarktı
TNF- α	Tümör Nekrozu Faktörü Alfa
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

TABLULAR

	Sayfa
2.1. Kardiyembolik inme nedenleri ve risk düzeyleri	9
2.2. İskemik inmeye Neden Olan Diğer Nedenler	10
2.3. Modifiye Rankin Skorlaması (mRS)	14
2.4. İnmenin nörolojik ve sistemik komplikasyonları	16
4.1. Hastaların yaş ortalaması	30
4.2. İlk nöbeti geçirme zamanı, nöbet geçiren hasta sayısı tablosu	31
4.3. Cinsiyet ve inme sonrası nöbet geçirme tablosu	31
4.4. Cinsiyet ve inme sonrası erken nöbet geçirme tablosu	32
4.5. Cinsiyet ve inme sonrası geç nöbet geçirme tablosu	32
4.6. Trombolitik tedavi, inme sonrası nöbet geçirme tablosu	33
4.7. İnme etyolojisine göre inme sonrası nöbet geçiren hasta sayıları	34
4.8. Kortikal tutulum, inme sonrası nöbet geçirme tablosu	34
4.9. Arter , inme sonrası nöbet geçirme tablosu	35
4.10. Dekompresif kraniyotomi, inme sonrası nöbet geçirme tablosu	36
4.11. Hemorajik transformasyon, inme sonrası nöbet geçirme tablosu	37
4.12 Profilaktik ilaç kullanma, inme sonrası nöbet geçirme tablosu	37
4.13.AEİ başlama zamanı, tedaviye olan prognoz tablosu	38
4.14. Hastaneye yatış mRs, inme sonrası nöbet geçirme tablosu	39
4.15. Hastaneden taburculuk mRs, inme sonrası nöbet geçirme tablosu	39
4.16. Endovasküler müdahale, inme sonrası nöbet geçirme tablosu	40

1. GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklar, tüm dünyada altmış yaş üstü popülasyonda, kardiyovasküler hastalıklardan sonra ölüm nedenlerinden ikinci, sakatlık ve iş gücü kaybının ise birinci nedenidir (1,2). Dünya genelinde, tüm inmelerin %80'i iskemik inmelerdir (3). Serebrovasküler hastalıklar, erişkin ve yaşlıda nöbetlerin en sık nedenlerinden birisidir(4). Erişkin yaşta epilepsi insidansı ortalama 15/100.000 iken, bu oran 60-75 yaşlarında 50-75/100.000 ulaşmaktadır (5). Altmış yaşından sonra başlayan epilepsilerin %30-45'inde etyolojik faktör olarak serebrovasküler hastalıklar gösterilmektedir (6-8). Epilepside serebrovasküler etyoloji sıklığı ise %3-30 arasında değişmektedir (9).

İnme geçiren hastalarda epileptik nöbet insidansı, farklı çalışmalarda ve çalışmaların farklı metodları temelinde %2,3-43 gibi geniş bir aralıkta yer almaktadır (10-13). İnme sonrasında ilk iki haftada ortaya çıkan nöbetler "erken", iki haftadan sonrakiler "geç" inme sonrası nöbet olarak sınıflandırılmaktadır. Bu iki nöbet tipinin prognoz, ilaca yanıt, klinik ve radyolojik olarak farklılıkları olduğu ileri sürülmektedir (14).

Tanımlama ve metodoloji farklılıklardan dolayı erken ve geç başlangıçlı nöbetlerin gerçek oranları tam olarak bilinmemektedir. Erken başlangıçlı nöbetler; %2-33, geç başlangıçlılar ise %3-67 gibi çok farklı yüzdelerde bildirilmektedir (8). Bir kere geç inme sonrası nöbet geçiren iskemik inme hastalarında tekrarlayan geç inme sonrası nöbet gelişme oranıysa %48 ile %89 arasında değişmektedir (13,15-17).

İnme sonrası erken ve geç epileptik nöbetlerin gelişiminin patofizyolojisi aydınlatılamamıştır. Kimi araştırmacılar her iki durumunda altında farklı patofizyolojik süreçlerin olduğunu öne sürmüşlerdir. İnme sonrası geç nöbetlerin nöronal yapıdaki değişimin nöbet eşiğinin düşmesine neden olarak kompleks bir epileptojenez sürecinin sonucu olduğu düşünülürken, erken nöbetlerin glutamat salımına bağlı akut eksitatuvar aktivitenin bir sonucu olabileceği düşünülmektedir (23,8).

Hangi faktörlerin nöbet oluşturacağını önceden bilmek bazı önlemlerin alınması açısından önemlidir. Bazı faktörlerde nöbetlerin sıklığını etkileyebilir. Risk faktörleri arasında korteksin tutulması en iyi tanımlanmış olanıdır. İnmede tutulan

serebral korteks alanının genişliği ne kadar fazlaysa epilepsinin oluşması o kadar kaçınılmazdır (24,25).

Farklı çalışmalarda inme sonrası görülen nöbet insidansları farklı olup yakın zamanda yaygınlaşan dekompresif kraniyotomi, trombolitik tedavi ve endovasküler girişimlerin inme sonrası nöbet ilişkisi hakkında yeterli çalışma yoktur.

Bu bilgiler işığında bizim amacımız akut iskemik inme tanısı ile kliniğimizde takip edilen hastaların 1 yıllık nöbet geçirme oranı, etyolojik ve prognostik faktörleri araştırmak ve yüksek riskli grupların belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnme Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü, inmeyi; “hızlı gelişen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, bu bulguların 24 saat veya daha uzun sürmesi veya ölümlle sonuçlanması” olarak tanımlamıştır (26). Bu tanıma göre, vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmamalıdır. Bu tanım; serebral infarkt, primer intraserebral kanama ve subaraknoid kanamayı içermektedir (27).

Öncesinde, geçici iskemik ataklar (GİA); 24 saatten kısa süren semptomlarla giden, herhangi bir fokal serebral iskemi olarak tanımlanırken, son zamanlarda, dünya çapındaki birçok çalışmalarda, klasik olarak GİA olarak tanımlanan durumların %30-50’sinde, difüzyon ağırlıklı MRI’da beyin hasarı gösterilmiştir (28). 2002’de GİA için “beynin fokal rahatsızlığı ya da retinal iskemi ve 1 saatten kısa süren semptomlarla seyreden ama infarktla ilişkili hiçbir göstergenin olmadığı kısa bir fonksiyon bozukluğu epizodu” tanımı yapılmıştır (29). 24 saatten kısa süreli semptomları olan ancak nörogörüntülemelede infarkt söz konusu olan hastalar, GİA yerine inme olarak sınıflandırılmaktadır (30).

2.2 Epidemiyoloji

İnme, Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) ölüm nedenleri içerisinde koroner arter hastalıkları ve kanserden sonra 3. sırada yer almaktadır. Altmış yaş üstü popülasyonda kardiyovasküler hastalıklardan sonra serebrovasküler hastalıklar, dünyada ikinci sırada ölüm nedenidir. Sakatlık ve işgücü kaybının ise birinci nedenidir (2,31). İnme prevelansı, belli bir popülasyonda özel bir zaman dilimindeki toplam olgu sayısıdır (32). ABD’de 18 yaştan büyükler için inme prevalans tahminleri; beyazlarda % 2,3, siyahlarda %3,4, Amerika yerlilerinde %5,8 ve Asya orijinlilerde %2 olarak bildirilmiştir (33,34).

Her yıl 780000 kişi yeni veya tekrarlayan inme ile karşılaşmaktadır. Bunların yaklaşık dörtte biri yeni, dörtte üçü tekrarlayan inmedir. Her 40 saniyede bir kişi inme hastası olmaktadır (35). İnme subtipleri iskemik, intraserebral kanama ve subaraknoid kanama (SAK) olarak ayrıldığında, dünya genelinde tüm inmelerin %80’ini iskemik inmelerin, %15’ini intraserebral kanamaların ve %5’ini SAK’ların oluşturduğu bildirilmiştir (36).

Ülkemizde serebrovasküler hastalık epidemiyolojisi ile ilgili olarak en son yapılan ve en geniş kapsamlı olan çalışma, Sağlık Bakanlığı ve Hıfzısıhha Enstitüsü'nün 2002-2004 yılları arasında yapmış olduğu Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması'dır. Türkiye'de ölüme neden olan ilk 10 hastalığın dağılımı araştırıldığında, kardiyovasküler hastalıklar %21,7 ile birinci sırada, serebrovasküler hastalıklar ise %15 ile ikinci sırada ölüm nedenidir (37). Toplumsal yük oluşturan hastalıklar 3 ana grupta incelenmiş ve ikinci grubu oluşturan kardiyovasküler hastalıklar ve diğer sistemik hastalıklar ülkemizde sırasıyla %63,9 ile, %76,2 yükle Avrupa Birliğı ülkelerinden daha az bir değere sahipken, %40,1 ile gelişmekte olan ülkelerden daha yüksektir. Serebrovasküler hastalık nedeniyle ölüm; ülke genelinde erkeklerde %15,5, kadınlarda ise 15,7 olarak bulunmuştur. Kentsel alanda 60 yaş üzerinde bu oran; erkeklerde %20,8, kadınlarda ise %20,2'ye yükselmektedir (38).

Türkiye'de inme alt tiplerinin dağılımı Avrupa ve ABD'ye göre farklılık göstermektedir. Hemorajik inme ülkemizde, dünya genelinde bildirilen değerlerden daha yüksek sıklıkta ortaya çıkmaktadır. Türk Çok merkezli İnme Çalışması'nda bu sıklıklar %29 kanama, %71 iskemi olarak bildirilmiştir (39). Kumral ve arkadaşlarının çalışmalarında iskemik inme sıklığı %77, kanamalı inme % 17 ve subaraknoid kanama sıklığı ise %4 olarak bildirilmiştir (40).

Serebrovasküler risk faktörlerinin dünyanın her yerinde değışen ve benzeşen yaşam tarzları ve beslenme alışkanlıkları ile çocukluk çağından başlayarak bir yük oluşturmaları ve gelecekte serebrovasküler olayların çok daha önemli boyutlar kazanabileceğini düşündürmektedir. Serebrovasküler olaylar için gelecek tahminlerine bakıldığında Avrupa için 2000 yılında 1,1 milyon/yıl olarak verilen inme vakasının, 2025 yılında sadece demografik değışiklikler bazında 1,5 milyona yükseleceğı bildirilmiştir (41, 42). 2005 -2050 yıllarında, İsveç gibi gelişmiş bir ülkede bile inme sıklığının %16 artacağı ileri sürülmüştür (41). Günümüze ait ve gelecekteki nüfus verileri ve risk faktörlerindeki artışlar göz önüne alındığında serebrovasküler hastalıklardan ölüm hızının 2015 yılında %10,19, 2030 yılında ise %10,63 olacağı tahmin edilmektedir (36).

Ülkemizde de benzer düzeylerde olan risk faktörleri ve serebrovasküler hastalıklara atfedilen ölüm ve sakatlık oranlarının yüksekliğı nedeni ile zamanında

yapılan etkin önlemler ve tedaviler, hem toplum sağlığı hem de ülke ekonomisi için oldukça önemlidir.

2.3 Patofizyoloji

İnme hastasını tedavi etmek için, beyin kan akımı ve metabolizmasının nasıl sağlandığı, otoregülasyon mekanizmaları ve iskemik hasarlanmanın aşamaları iyi bilinmelidir.

İnsan beyni, istirahat halinde yaklaşık olarak vücuttaki oksijenin %20'sini, glukozun ise %25'ini tüketmektedir. Yine istirahat halindeki bir insanda global serebral kan akımı yaklaşık 50-55 ml/100 gr beyin dokusu/dakika'dır ve bu istirahattaki kalp debisinin %15-20'sidir (43).

Serebral kan akımını (SKA) belirleyen faktörler, serebral vasküler yatağın kan akımına direnci, yani serebral vasküler rezistans (SVR) ve serebral vasküler yataktaki net basınç gardiyenti olan serebral perfüzyon basıncıdır (SPB). SVR'ı nöroeffektör sinirler, endotel hücrelerinin parakrin sekresyonu, dolaşan hormonal etki tarafından kontrol edilen küçük arter ve arteriyol çapı değişimleri belirler. SPB normal ve sabit olduğunda SKA değişiklikleri, SVR'daki bu değişimlerden kaynaklanır (44).

Otoregülasyon, serebral kan akımında önemli bir değişiklik olmadan iki arteriyel kan basıncının belirli değerler arasında dalgalanmasına imkan veren düzenleyici bir mekanizmadır. Bu regülasyon primer olarak prekapiller rezistanstaki değişikliklerle sağlanır ve inme veya subaraknoid kanama gibi durumlarda kısmen ya da tamamen bozulur (45). Ayrıca, kan akımının yerel kontrolünde vasküler tonus üzerinde etkileri olan nitrik oksit (NO), prostoglandinler, adenozin, potasyum ve kalsiyum gibi katyonlar ve endotelinin rolü önemlidir (44).

İskemi sırasında SPB'daki düşüş; SKA'da kademeli bir düşüşe yol açar. SKA, 20-25 ml/100 gr/dak değerine düşene kadar iskemi bulguları görülmez. SKA 10 ml/100 gr/dak altına düştüğünde; oksijen ve glukoz yetmezliği ile enerji yoksunluğu başlar, potasyumun hücre dışına çıkışı ve kalsiyumun hücre içine girişi ile nöronal depolarizasyon gerçekleşir. Bu depolarizasyon bir kez gerçekleştiğinde, SKA kısa süre içinde tekrar sağlanmazsa nöronlar ölürlürlü (46). Oksijen ve glukoz düzeylerinde azalma, ATP yapımında bozulmaya neden olur, anaerobik glikoliz tetiklenir ve laktik asidoz gelişir (47). Enerji ve iyon pompa yetmezliği ve geri alım mekanizmalarındaki bozuklukların sonucunda, ekstraselüler ortamda glutamat birikir, NMDA

reseptörlerinin ve NMDA olmayan reseptörlerin aşırı uyarılmasına yol açar. Bu aşırı uyarılma ile hücre içine yüksek miktarda sodyum ve su girişi olup, dendritlerde şişme gerçekleşir, kalsiyum artışı ile fosfolipaz A2, kalpain, siklooksijenaz ve NO sentaz gibi kalsiyum bağımlı enzimler aktive olurlar. Bu aktivasyon sonucunda araşidonik asit metabolitleri, süperoksit ve NO gibi hücre ölümünde rol alan mediatörler oluşur (48). Serbest radikal oluşumu hücre ölümünü tetikler ve kalsiyumun ortamdaki uzaklaştırılmasını engelleyerek bir kısır döngü oluşturur (49). Özellikle toksik düzeylere gelen NO, eş zamanlı oluşan süperoksit ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturur ve bu reaktif oksijen radikalleri ile birlikte hücre içindeki protein, karbonhidrat, lipitler ve nükleik asitlerle reaksiyona girerek hücre içi hasarı artırır. Ayrıca, kan beyin bariyerini bozarak vazojenik ödeme neden olur, mikrodolaşımı bozup, lökositlerin iskemik dokuya geçişine yol açarak hasarı artırır.

İskemi sonrası ilk aktive olan hücreler, mikroglialar ve astrositlerdir. Mikroglialar aktive olunca şekil değiştirirler, fagositik özellikler kazanırlar ve sitokinler salırlar. İskemiden 4-6 saat sonra dolaşımdaki lökositler, adezyon molekülleri vasıtası ile beyin dokusuna göç ederler. Bu adezyon moleküllerinden en önemli rol oynayanlar; E ve P selektin, interselüler adezyon molekülü -1 (ICAM-1) ve integrinlerdir. Ayrıca ortama salınan interlökin 1 ve tümör nekroz faktör – α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinler, nötrofillerin beyne göçünü artırarak, kan beyin bariyerinin hasarında artışa sebep olurlar (50).

Kan akımındaki azalmanın, dolayısıyla iskeminin en belirgin olduğu bölge ‘çekirdek’ olarak adlandırılır. Burada kan akımı, bazal değerinin yaklaşık %16’sının altına düşmüştür (46). Çekirdek bölgesinin çevresinde ise kan akımı azalmasının daha az düzeyde olduğu ‘iskemik penumbra’ bölgesi mevcuttur. İskemik penumbra bölgesindeki hücreler, kollateral dolaşımdan sağlanan düşük düzeydeki perfüzyon sayesinde bazal ATP seviyelerini ve oksijen metabolizmalarını idame ettirebilmekte, hücre bütünlüklerini koruyabilmektedirler. Yine de elektriksel aktivitenin ve protein sentezinin baskılanması nedeni ile belirgin fonksiyonel bozukluk vardır. İskemik penumbra bölgesi enfarkta ilerleme riski yüksek, ancak rekanalizasyon/reperfüzyon ile potansiyel olarak geri döndürülebilir bir dokudur. İskemik penumbra varlığında rekanalizasyon tedavileri büyük önem taşımaktadır (51).

2.4 İnme Sınıflaması

İnme; iskemi ve kanama kökenli olmak üzere iki başlıkta incelenir. Tüm inmelerin yaklaşık %80-85'i iskemiyeye, %15-20'si kanamaya bağlıdır. Çalışmamızın konusu sebebi ile burada iskemik inmeler ele alınacaktır.

2.4.1 Klinik Sınıflama

Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) çalışmasında önerilen Bamford Klinik Klasifikasyonu'na göre inmeli olgular; total anterior dolaşım infarktı (TACI), parsiyel anterior dolaşım infarktı (PACI), posteriyor dolaşım infarktı (POCI), laküner infarkt (LACI) olmak üzere 4 ana grupta toplanmıştır (52);

Bamford Klinik Klasifikasyonu:

LACI: Pür motor inme, pür duysal inme, ataksik hemiparezi, dizartri - beceriksiz el sendromu bu grupta yer alır.

TACI: Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu (disfazi, diskalküli, viziyo-spasyal bozukluk), homonim hemianopsi ve motor / duysal defisit bulgularının bir arada olmasıdır.

PACI: Üç TACI komponentinden ikisi veya tek başına yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu veya sınırlı kontralateral motor/duysal defisitinin varlığını içerir.

POCI: Wallenberg sendromu, serebellar infarkt, sınırlı beyin sapı tutulumu, geniş beyin sapı tutulumu, baziler tepe sendromları, iyi tanımlanamayan posteriyor sirkülasyon sendromları bu grup içinde değerlendirilir.

2.4.2 Etyolojik Sınıflama

İskemik inme için birçok sınıflandırma önerilmiş olsa da, uzun yıllardan bu yana en sık kullanılan yöntem; 1993 yılında TOAST "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" çalışmasında kullanılan etyolojik sınıflamadır. Etyolojik sınıflama, tedavi ve proflaksinin belirlenmesinde önemlidir. Adams ve arkadaşları, iskemik inmeli olguları, klinik bulguları, görüntüleme özellikleri, ekokardiyografi (EKO), Doppler ultrason, anjiyografi ve diğer laboratuvar verilerini göz önüne alarak sınıflandırmışlardır. Bu sınıflandırmaya göre iskemik inme 5 gruba ayrılır (53).

TOAST Sınıflaması;

- a) Büyük damar ateroskleroza (emboli/tromboz)
- b) Kardiyembolizm

- c) Küçük damar oklüzyonu (lakün)
- d) Nedeni belirlenemeyen iskemik inme
- e) Diğer bilinen nedenlere bağlı iskemik inme

a) Büyük Damar Ateroskleroza

Hastanın kliniğinden sorumlu iskemi bölgesini sulayan intrakraniyel ve ekstrakraniyel damarlarda ateroskleroza bağlı %50'den fazla stenoz varlığında veya stenoz derecesinden bağımsız olarak plakta ülserasyon ya da plak üzerinde trombüs varlığında, etiyolojide ön planda büyük arter ateroskleroza düşünülmalıdır. İskemik inmeli hastaların %15-40' ını oluşturur. Erken rekürrens riski en yüksek olan inme tipidir. Patofizyolojiden aterom plağından kaynaklanan emboliler, daha seyrek olarak stenozun yaratmış olduğu hemodinamik yetmezlik sorumlu olabilir. Aynı arter sulama sahasından daha önce geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak öyküsü, görüntülemelerde sınır bölgelerde infarkt saptanması ve aynı arter sulama alanında farklı dönemlere ait infarkt bulguları (akut, subakut, kronik) olması, inme etyolojisinde aterosklerotik bir süreci düşündürmelidir (54).

b) Kardiyolojik Embolizm

Tüm iskemik inmelerin %20-35'inden sorumlu olup, EKO ve uzun dönem ritm monitorizasyonun daha sık kullanılması ile kardiyolojik nedenler daha sık saptanmaya başlanmıştır. Beyinde farklı arter sulama alanlarında çok sayıda infarkt varlığı veya eş zamanlı sistemik embolizm varlığı kardiyolojik bir kaynağı mutlaka düşündürmelidir. Bu grup, yüksek riskli kardiyolojik emboli kaynakları ve orta riskli kardiyolojik emboli kaynakları şeklinde ikiye ayrılır. Yüksek riskli kardiyolojik nedenler geniş enfarktlara neden olmaktadır ve bu sebeple inme nedenleri arasında en olumsuz prognoza sahip olanlardır. Düşük riskli nedenler, diğer ana inme nedenlerinden biri mevcut olmadığı takdirde etyolojiden sorumlu tutulmalıdır (54). Kardiyolojik inme nedenleri ve risk düzeyleri tablo 2.1'de gösterilmiştir (53).

Tablo 2.1. Kardiyembolik inme nedenleri ve risk düzeyleri.

Yüksek Riskli Kardiyak Emboli Kaynakları	Orta Riskli Kardiyak Emboli Kaynakları
Dilate kardiyomiyopati	Mitral anüler kalsifikasyon
Mekanik protez kapak	Patent foramen ovale
Atrial fibrilasyonlu mitral stenoz	Mitral valv proplapsusu
Atrial fibrilasyon (yalnız atrial fibrilasyon hariç)	Atrial fibrilasyonsuz mitral stenoz
Sol atrium/atrial apendikte trombus	Sol atrial türbülans
Hasta sinüs sendromu	Atrial septal anevrizma
Yeni miyokard infarktı <4 hafta	Atrial flutter
Sol ventrikülde trombus	Yalnız atrial fibrilasyon
Akinetik sol ventriküler segment	Biyoprotez kalp kapağı
İnfektif endokardit	Bakteriyel olmayan trombotik endokardit
Sol Atriyal miksona	Konjestif kalp yetmezliği
	Hipokinetik sol ventriküler segment
	Miyokard enfarktı >4 hafta, <6 ay

c) Küçük Damar Hastalığı (Laküner Enfarkt)

Lipohyalinozis, mikroaterom plakları veya embolik nedenlere bağlı olarak özellikle bazal ganglia, beyin sapı ve internal kapsülün beslenmesinden sorumlu penetran arterlerde tıkanıklık olması sonucu gelişir. Diyabetes mellitus (DM) veya hipertansiyon öyküsü olması tanıyı destekler. Olguların bilgisayarlı tomografi (BT) / manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları normal sınırlarda veya saptanan lezyonlar 2 cm'den küçük olmalıdır. Klinik olarak saf motor, saf sensoryal, sensorimotor inme ve ataksik hemiparezi gibi tablolarla başvururlar (54). Lakünler tek veya çoklu, semptomatik veya asemptomatik olabilirler. Tanımlanan en az 20 tip laküner sendrom vardır (55).

d) Diğer nedenler

Özellikle aterosklerotik ve kardiyak risk faktörü olmayan genç bireylerdeki inmelerden sorumludurlar. Tablo 2.2’de gösterilmiştir (54).

Tablo 2.2. İskemik inmeye Neden Olan Diğer Nedenler.

İskemik İnme Neden Olan Diğer Nedenler
Antifosfolipid antikor sendromu
Arteriyel diseksiyon
CADASIL
Damar duvarı hastalıkları (dolikoektazi, anevrizma...)
Dissemine intravasküler koagülasyon
Fabry hastalığı
Fibromuskuler displazi
Heparin ile ilişkili trombositopeni
Hiperviskozite sendromları
Hipoperfüzyon sendromları
İlaç kullanımı ilişkili inmeler
İyatrojenik nedenler
Menenjit, damar duvarı enfeksiyonları
Migren ilişkili inme
Mitokondrial hastalıklar
Moyamoya hastalığı
Orak hücreli anemi
Primer ya da sekonder santral sinir sistemi vaskülitleri
Sinüs ven trombozu
Sneddon sendromu
Trombotik trombositopenik purpura / hemolitik üremik sendrom
Tromboz ve hemostaz ile ilgili bozukluklar
Vazokonstriksiyon / vazospazm
Diğer nedenler

e) Sebebi Belirlenemeyen Nedenler

Bu grupta ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır. Ayrıca, yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar da bu grupta değerlendirilir (56).

2.5 İskemik İnmede Risk Faktörleri

Akut iskemik inmede, son yıllarda ilerlemekte olan tedavi uygulamalarına rağmen en etkin yaklaşım birincil korunmadır. İnmeye yol açan risk faktörlerinin belirlenmesinde başlıca veriler, çok merkezli, çok sayıda birey ile yapılmış, randomize epidemiyolojik çalışmalara dayanmaktadır. Tedavi edildikleri takdirde inme insidansının azalacağı belirlenen risk faktörleri 'kesinleşmiş risk faktörleri' başlığı altında incelenirken, diğer risk faktörleri ile etkileşimleri nedeni ile daha az nedensellik gösteren risk faktörleri ise 'kesinleşmemiş risk faktörleri olarak ele alınır (57). Diğer bir ayırım ise, risk faktörünün değiştirilip değiştirilememesine dayandırılmıştır (58).

İnme Risk Faktörlerinin Sınıflandırması

1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

- a. Yaş
- b. Cinsiyet
- c. Irk
- d. Aile öyküsü/genetik

2. Değiştirilebilen risk faktörleri

a. Kesinleşmiş faktörler

1. Hipertansiyon
2. Diabetes mellitus, hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı
3. Kardiyovasküler hastalıklar
4. Dislipidemi
5. Sigara
6. Asemptomatik karotis stenozu
7. Atrial fibrilasyon
8. Orak hücreli anemi
9. Obezite
10. Diyet ve beslenme alışkanlıkları

11. Fiziksel inaktivite
12. Postmenapozal hormon tedavisi

b. Kesinleşmemiş faktörler

1. Metabolik sendrom
2. Alkol kullanımı
3. Hiperhomosisteinemi
4. İlaç kullanımı ve bağımlılığı
5. Hiperkoagulabilite (Antikardiyolipin antikoru, lupus antikoagulanı, Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin mutasyonu, Protein C, Protein S, Antitrombin III eksikliği)
6. Oral kontraseptif kullanımı
7. İnflamasyon
8. Enfeksiyon [Klamidya pnömonia, Helikobakter Pylori, Sitomegalovirüs (CMV), Periodontal hastalıklar]
9. Migren
10. Yüksek Lipoprotein (Lp) a, yüksek Lp-(PLA2)
11. Uykuda solunum bozuklukları

2.6.Akut İskemik İnme Tedavisi

1. Rekanalizasyon
2. Erken sekonder profilaksi
3. Nöroproteksiyon
4. Komplikasyonlara yönelik tedaviler

2.6.1.Rekanalizasyon

Rekanalizasyon tedavisi intravenöz trombolitik ajanlar, intraarteriyel trombolitik ajanlar veya intraarteriyel mekanik tromboliz yöntemleri ile tıkalı damarın açılmasına yönelik tedavileri kapsar.

a. İntra-Venöz (İV) Tromboliz; Akut iskemik inmede, tıkanan damar içinde oluşan fibrinin plazmin ile eritilmesi, trombolitik tedavinin temelidir. Amaç penumbra dokusunu kurtarmaktır.

Normal hemostatik sürecin önemli bir parçası olan fibrinoliz, fibrin depozitlerinin ortadan kaldırılmasını, kan damarlarındaki dolaşımın düzeltilmesini

sağlayan ve doku yaralanmasını izleyen onarım sürecini kolaylaştıran bir olaydır. Fibrinolitik sistemin aktive olabilmesi için plazminojenin plazmine çevirilmesi, bunun için ise plazminojenin, endotel hücrelerinden salınan doku tipi plazminojen aktivatörü veya ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü ile aktive olması gerekmektedir (59). Plazminojenin aktive olması ile plazmin ortaya çıkar. Plazmin, kan pıhtısındaki fibrin liflerinin yıkımından sorumlu, tripsin benzeri bir serin proteaz olan en büyük enzimdir. Plazminojeninin aktive edilmesi ise, ya dokunun kendi aktivatörleri (endojen) ya da eksojen aktivatörler ile mümkündür. Fibrinolitik sistem aktivatörleri tromboembolik olaylarda pıhtı erimesini hızlandırmak için sıklıkla kullanılırlar (60). Bu amaçla doğal bileşik ya da kimyasallardan farmakolojik ajanlar geliştirilmiştir.

Streptokinaz ve ürokinaz; fibrin selektif olmayan birinci jenerasyon ajanlardır (61, 62). İlk denenen ajan olan streptokinaz ile yapılan çalışmalar olumlu sonuçlar doğurmamıştır. Doku plazminojen aktivatörü (Alteplaz, rt-PA) ise plazma yarılanma ömrü 3.5 dk olan bir serin proteazdır. Rekombinan DNA teknolojisi ile insan melanoma hücre kültürlerinden üretilir. Serbest plazminojene afinitesi düşüktür, ancak oluşmuş trombüse bağlandığında plazminojeni aktive ederek pıhtıyı eritir. Doku plazminojen aktivatörü fibrin selektiftir (63).

‘The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (NINDS) çalışmasında semptom başlangıcından itibaren ilk 3 saat içinde İV rt-PA kullanımının 90 gün içindeki tedavi sonuçlarına bakıldığında, kontrol grubuna göre anlamlı oranda iyi sonuçlar elde edilmiştir (64). NINDS, ECASS ve The Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, İV rt-PA, semptom başlangıcından sonra ilk 3 saat içerisinde başvuran ve kontrendikasyonu olmayan tüm iskemik inme hastalarında endikedir.

NINDS rt-PA çalışması hastalarına, diğer randomize çalışmaların hastaları eklenerek 2775 olgudan elde edilen verilerinin analiziyle, tedavinin ne kadar erken verilirse etkinliğin o kadar arttığı görülmüştür (65). ECASS III çalışmasının 2008 yılında sonuçlanması ile tedavinin 3-4,5 saat arasında da etkin olduğu gösterilmiştir (66).

İV rt-PA tedavisinin etkinliğine bakıldığında, NINDS çalışmasının sonuçlarının analizlerine göre; ilaç alan her 100 kişiden 12’si semptomlarından

kurtulmuştur. Buna göre bir kişiyi iyileştirmek için 8 kişiyi tedavi etmek yeterlidir. Trombolitik tedavi çalışmalarının çoğunda “etkinlik”ten anlaşılan, hastaları tam iyileştirecek ilaç fonksiyonudur. Ancak ‘tam iyileşme’ değil de “iyileşme” ölçütü hedef alınır ise, bu durumda tedavi edilecek hasta sayısı sadece 3’tür. “İyileşme” ölçütü modifiye Rankin skorunda (mRS) 1 ya da daha fazla puanlık gerileme sağlanmasıdır. Özetle, İV rt-PA ile her 8 hastadan biri “tam iyileşir”, her 3 hastadan biri de “iyileşir” (67). Modifiye Rankin Skorlaması Tablo 2.3’de gösterilmiştir (68).

Tablo 2.3. Modifiye Rankin Skorlaması (mRS).

SKOR	
0	Semptom yok.
1	Belirgin defisit yok. Hasta semptomlarına rağmen bütün gündelik yaşam aktivitelerini normal düzeyde yapabiliyor. Eski işine dönebilir/mesleğini yapabilir.
2	Hafif defisit. Geçmişte yaptığı bütün olağan aktiviteleri ve görevleri yapamıyor ama herhangi bir yardıma gereksinim duymaksızın gündelik yaşam aktivitelerini yerine getirebiliyor. Gündelik yaşamda tam bağımsız.
3	Orta derecede defisit. Gündelik yaşam aktiviteleri için yardıma ihtiyaç duyuyor ama yardımsız olarak yürüyebiliyor.
4	Ağır defisit. Yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor.
5	Çok ağır defisit. Yatağa bağımlı, inkontinan ve sürekli hemşire bakımına ve dikkatine muhtaç.
6	Ölüm.

b. İntra-Arteriyel Tromboliz: Trombolitik ajanın direkt hedefe (tıkali arter bölgesine) ve trombüsün içine verilebilmesini mümkün kılar. “Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT)” çalışmasında, anjiyografi ile MCA’da tıkanıklık gösterilmiş olan hastalarda intra-arteriyel olarak mikrokateterden verilen pro-ürokinazın %66 oranında rekanalizasyon sağladığı ve 90 günlük iyi prognoz oranında plaseboya göre anlamlı derecede artış sağladığı gösterilmiştir (69). İV ve intra-arteriyel

tedavinin kombine uygulandığı Emergency Management of Stroke (EMS), the Interventional Management of Stroke (IMS) I ve II çalışmalarında kombine intravenöz ve intraarteryal tedavinin güvenli ve etkili olabileceği gösterilmiştir (70). Bu tedavi için donanımlı merkezlere, ekiplere ihtiyaç vardır ve FDA tarafından henüz onaylanmamıştır. Bu tedavinin olumlu tarafı, inme sonrası 3-6. saatler arasında gelen hastalar için bir fırsat olmasıdır (71).

c. İnra-arteryel Mekanik Tromboliz; Özellikle distal karotis T oklüzyonu, proksimal OSA oklüzyonu gibi pıhtı yükünün fazla olduğu vakalarda intra-venöz trombolitik tedavi ile rekanalizasyon oranı düşüktür. Özellikle İV tedaviye dirençli ve farmakolojik tromboliz için kontrendike vakalarda mekanik trombektomi stratejileri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden ilki; pıhtının, mikrokateter, balon anjiyoplasti, lazer ve ya ultrasonografi dalgaları ile damar içinde fragmente edilmesi olan tromboreksis, ikincisi; tıkaçıcı trombusün cihazlar yardımı ile dışarı alınmasını hedefleyen endovasküler trombektomidir (72). Son olarak, geri çekilebilen stent sistemlerinin kullanıldığı mekanik yaklaşımlarda %90'a yakın rekanalizasyon oranı elde edilmiştir (70). Şu an için randomize kontrollü çalışmalar ile değerlendirilmedikleri için, seçilmiş vakalarda kurtarma tedavisi olarak kullanılmaları gerekmektedir (72).

2.6.2. Erken Sekonder Profilaksi

Amaç; emboli tekrarını engellemek, stabil olmayan intra-arteryel tromboza bağlı inmelerde pıhtı ilerlemesini sınırlandırmak ve kısmi taikanıklıklarda lümen açıklığını devam ettirmektir. İV rt-PA sonrası ilk 24 saat kullanılmaları kontrendikedir (72).

a. Antikoagulan Tedavi; Kardiyoembolizme sekonder inme geliştiği düşünülen ve kanıtlanan hastalarda antikoagulan tedavi başlanmalıdır (71). AF hastalarında warfarinin inmeyi önlemede plaseboya ve aspirine kıyasla gösterilmiş belirgin üstünlüğü olmasına rağmen, koagülasyon yolundaki farklı faktörlere etki eden yeni oral antikoagülanlar (dabigatran, apixaban ve rivaroxaban gibi) ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların warfarine kıyasla benzer oranda etkili ve güvenli oldukları gösterilmiştir (73).

b. Antiagregan Tedavi; Büyük veya küçük arterlerin aterosklerozuna bağlı inme geçiren hastalarda profilaksi için antiagreganlar kullanılmalıdır. Türkiye'de en sık kullanılan antiagregan ilaçlar aspirin ve klopidogreldir (71). The International Stroke

Trial (IST) ve Chinese Acute Stroke Trial (CAST) çalışmalarının birleşik analizlerine göre, akut iskemik inme hastalarında, ilk 48 saat içerisinde 160-325 mg aspirin başlanması ile inme mortalite ve morbiditesinde hafif ama anlamlı bir azalma meydana gelmektedir (72).

2.6.3.Nöroproteksiyon

Amaç, iskemik hasardan etkilenmiş ancak henüz ölmemiş dokuların rekanalizasyon/reperfüzyon elde edilinceye kadar sağ kalımlarının sağlanmasıdır (72). Nöroprotektif ajanların etki mekanizmaları, eksitatör aminoasitlerin postsinaptik reseptörlerinin blokajı, glutamat salınımının inhibisyonu, kalsiyum ve serbest radikallerin etkilerinin azaltılması ve NO oluşumunun inhibisyonudur (74). Henüz yararlılığı kanıtlanmış bir ajan mevcut değildir. Ancak akut dönemde kan basıncı, vücut sıcaklığı, oksijenizasyon ve glisemi kontrolü doğrudan nöroproteksiyon ile ilgilidir ve akut iskemik inme hastalarında çok dikkatli düzenlenmelidir (72).

2.6.4.Komplikasyonlara Yönelik Tedaviler

İnmenin ciddiyeti ile orantılı olarak inme sonrası bazı komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi inme prognozunda önemlidir. Gelişebilecek nörolojik ve sistemik komplikasyonlar tablo 2.4' de belirtilmiştir (75).

Tablo 2.3. İnmenin nörolojik ve sistemik komplikasyonları.

Nörolojik	Akciğer
Beyin ödemi	Hava yolu obstrüksiyonu
Hidrocefali	Hipoventilasyon
Konvülsiyon	Atelektazi
Hemorajik transformasyon	Aspirasyon
Tekrarlayıcı iskemik inme	Pnömoni
Akut konfüzyonel durum	
Depresyon	

Tablo 2.4. Devam İnmenin nörolojik ve sistemik komplikasyonları.

Kardiyovasküler	Beslenme/metabolik/Gastrointestinal
Miyokard infaktusu	Stres ülserlerine bağlı gastrointestinal
Kardiyak aritmiler	kanama
Periferik iskemi	Konstipasyon
Pulmoner ödem	Gastroparezi
Ortostatik hipotansiyon	Dehidratasyon
Derin ven trombozu	Elektrolit imbalansı
Pulmoner emboli	Beslenme bozukluğu
	Hiperglisemi
Üriner	Ortopedik/dermatolojik
İnkontinans	Bası yarası
Üriner sistem infeksiyonu	Kontraktür
	Omuz subluksasyonu
	Düşme ve kırıklar

2.7. İnme ve Epilepsi

Epilepsi toplumda sık rastlanan, klinik sonuçları ile yaşam kalitesini doğrudan etkileyen kronik hastalıklardan birisidir (76). Erişkin yaşta epilepsi insidansı ortalama 15/100.000 iken, bu oran 60-75 yaşlarında 50-75/100.000'e ulaşmaktadır (5). Serebrovasküler hastalıklar, erişkinde ve yaşlıda nöbetlerin en sık nedenlerinden birisidir (4). Altmış yaşından sonra başlayan nöbetlerin %30-45'inde etyolojik faktör olarak serebrovasküler hastalıklar gösterilmektedir (6-8). Epilepside serebrovasküler etyoloji sıklığı ise %3-30 arasında değişmektedir (9).

İskemik inmeyi izleyen dönemde epilepsi tablosunun gelişme sıklığı %2-4 arasında bulunmuştur. İnmeyi izleyen ilk 30 gün içinde nöbet insidansı %2,4 -%5,4, daha sonraki süreçte nöbetlerin ortaya çıkma sıklığı %3-%4,5 arasında bulunmuştur (7, 13, 15, 17, 77). Bir çalışmada araştırmacılar inmeden 1 hafta sonra iki veya daha fazla sayıda nonprovoke nöbet oluşma sıklığını %3,3 olarak bulmuşlar ve yine aynı çalışmada nöbet geçirenlerin 4,5 yıl içinde epilepsi tablosu geliştirebilme insidansını ise %66 olarak saptamışlardır (17). Bir başka çalışmada inme sonrası epilepsinin

insidansı %3,1, nöbeti olanların gelecekte epilepsi geliştirme sıklığı %55 olarak belirlenmiştir (7). İnme sonrası geç nöbetlerin bağımsız göstergelerini belirlemiş çalışma sayısı azdır. Erken nöbetler, geç dönemde ortaya çıkacak nöbetler ve epilepsinin oluşması için risk faktörü olabilir.

İnme sonrası epilepsi gelişme riski ise %3-4 arasındadır. Erken başlangıçlı nöbetleri olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde ve geç başlangıçlı nöbetleri olanlarında yaklaşık yarısında epilepsi gelişme riski bildirilmektedir. İnme sonrası nöbet insidansı, ilk yıl için %35, ikinci yıl için %19 olarak saptanmıştır (78).

2.7.1 Poststroke Epilepsi Patofizyolojisi

Bugün için iskeminin tetiklediği epileptogenezin mekanizması tam olarak anlaşılammıştır ancak glutamatın rol oynayabileceği çeşitli modellerde gösterilmiştir (23). Günümüzde geçerli görüş inme sonrası erken ve geç nöbetlerin patofizyolojilerinin birbirlerinden farklı olduğu yönündedir (8).

Semptomatik epilepsiler farklı nedenlerle de oluşsalar, gelişim, klinik ve elektroensefalografi (EEG) bulgularıyla birbirlerine benzerlikler gösterir. Poststrok, posttravmatik, ve postenfektif epilepsiler erken ve geç nöbetler olmalarına göre, latent periodları, klinik fenomenolojileri, tedaviye yanıtları ve risk faktörlerinin doğasına göre ayrılabilirler. Tüm bu durumlarda epilepsi, beyin dokusunun çeşitli tiplerdeki harabiyete karşı verdiği patolojik reaksiyon olarak değerlendirilebilir. Böylece işlev kazanan nöroprotektif süreçler nöbetlerin oluşumunu da engelleyebilir. Post-travmatik epilepside olduğu gibi inme sonrasında da nöbetler erken ya da geç dönemde ortaya çıkabilir. Patofizyolojik olarak erken nöbetlerde akut hücrel biyokimyasal bozukluklar, geç nöbetlerde ise epileptojenik gliotik skarlaşma süreçleri ön plandadır (79).

Erken nöbetler elektrolit dengesizlikleri, asit-baz dengesizlikleri gibi homeostatik veya sistemik bozukluklara bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Deneysel çalışmalar epileptogenezisin iskemi anında oluşan hiperglisemi ile artabileceğini göstermiştir. Erken nöbetler akut semptomatik nöbetler olarak kategorize edilir ve gerçek epilepsiden farklı olarak ele alınır. Genellikle geç nöbetler inmeden aylar sonra başlar. Bu süreçte progresif nöronal değişiklikler gelişir ve sonuçta nöbetler ortaya çıkar. Kritik değişikliklerin ne olduğu henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu değişikliklerin oluşumunu ölçmek henüz mümkün olmadığından bunu önlemekte de

henüz başarısız kalınmaktadır. Selektif nöronal hücre ölümü ve apoptozis, membran özelliklerindeki değişiklikler, mitokondrial değişiklikler, GABA'erjik (Gamma Amino Bütirik Asit) reseptörler gibi reseptör değişiklikleri, deaferantasyon, iskemi alanı ve uzak alanlardaki kollateral damarlanmalar epileptogenezisin potansiyel nedenleridir (80).

İskemik penumbra elektriksel olarak aşırı duyarlı bir doku içerir ve nöbet aktivitesi için bir odak oluşturabilir (81). Bu alandan eksitotoksik bir nörotransmitter olan Glutamat (Glu)'ın salınımı, iyonik dengesizlikler, membran fosfolipid yıkımı ve serbest yağ asitlerinin salınımı gerçekleşir (82). Akut iskemide hücre dışında Glu konsantrasyonunda artış ve GABA'erjik fonksiyonda da azalma bulunur, GABA'erjik internöronların fonksiyonel ve yapısal bozuklukları da yer alır (83). Transkranyal Manyetik Stimulasyonun bu inhibitor fonksiyonu ölçebildiği rapor edilmiştir, böylece inme sonrası nöbet geçirebilecek hastalar bu şekilde saptanabilecektir (84).

İnflamatuvar değişiklikler de tüm inme türleri içinde diğer önemli bir mekanizmadır.

Nöbetler sekonder hasarı şu yollarla şiddetlendirebilir:

1. Glu eksitotoksitesinde artış,
2. Ortaya çıkan ve ihtiyaç duyulan enerji miktarı arasında meydana gelen dengesizlik.

Bu faktörlerin sonucunda iyon değişiminde bozulmalar, mitokondriyal harabiyet ve geriye dönüşümsüz hasar ortaya çıkar.

Deneysel çalışmalar, tekrarlanan nöbet benzeri aktivitenin infarkt büyüklüğünü arttırdığını, fonksiyonel iyileşmeyi geciktirdiğini ortaya koymuştur. Bu etkiler nöroprotektif ajanlarla bir miktar düzeltilebilmiştir (85).

Nöbetler serebral glukoz metabolizmasını bir kaç misli arttırabilir ve bölgede laktat düzeyi artarak infarktın genişlemesine neden olabilir. Akut inme bölgesinde önemli ölçüde Glu salınımı olduğu için hücre içine serbest Ca iyonları girer ve nöronal depolarizasyon meydana gelir. Bu durum da akut nöbetlere ve nörotoksositeye yol açar (23).

Akut inmede ayrıca mikroglial aktivasyon meydana gelir. Beyine proinflamatuvar sitokinlerin yapımı ile tetiklenen lenfosit ve makrofajlar girer (86). Deneysel nöbetler rodentlerin astrosit ve mikrogliasından prototipik inflamatuvar

sitokin salınımını (IL-1a, IL-6, TNF) göstermiştir(87). Bu deneysel bulgular rezeke edilmiş temporal lob dokusunda IL-1a ile aktive mikrogliya ve astrositlerin demonstrasyonu ile desteklenmiştir (88). Gliadan salınan sitokinler, nöronal ölümü hızlandırarak iskemik lezyon alanını genişletebilir. IL-1a, ekstrasellüler Glu konsantrasyonlarını artırarak NMDA reseptör fonksiyonlarını artırabilir ve glial Glu geri alınımını inhibe edebilir. Belirli miktarda Ca'nın nöronlara girişi de epileptogenezi ve nörotoksisiteyi daha da artırır.

2.7.2 Erken Nöbetler

İnme sonrası nöbetler erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak iki gruba ayrılmıştır (15). İnme sonrası ilk 15 gün gelişen nöbetler, erken başlangıçlı nöbetler olarak adlandırılır. Bu nöbetlerin çoğunluğu da ilk 24 saat içinde gelişmektedir. İnme sonrası erken nöbet riski %2-33 arasındaki oranlarda değişmektedir (8,13,90-93). Erken nöbetlerin önemi, hem geç nöbetlere hemde tekrarlayan nöbetlere zemin hazırlayabiliyor olmalarından kaynaklanmaktadır. Erken nöbetler inme sonrası epilepsi için majör risk faktörü olarak kabul edilmektedir (17,93). Fakat çoğu hastada inmenin akut fazından sonra nöbetler tekrarlamamaktadır. İnme sonrası erken nöbetlerin patofizyolojisinde, hücresel-biyokimyasal fonksiyon bozukluğunun elektiriksel olarak duyarlanmış dokuya yol açmasının yattığı düşünülmektedir (8).

2.7.3 Geç Nöbetler

İnme sonrası geç nöbetler, erken nöbetlere oranla daha nadir olup, tekrarlayan nöbetlere yol açma riski erken nöbetlerden daha fazladır (17,93). Geç başlangıçlı nöbetler, inme geçiren hastaların %3-15'inde oluşmaktadır (8,16). Geç başlangıçlı nöbetlerde inme sonrası nöbet gelişimine kadar geçen süre ortalama 2,4 yıl olarak bildirilmektedir. Bazı çalışmada inmeden sonraki geç nöbetlerin %78'i inmeden sonraki 3 yıl içinde gelişmiştir (94).

2.7.4 Risk Faktörleri

Hangi faktörlerin nöbet oluşturacağını önceden bilmek bazı önlemlerin alınması açısından önemlidir. Bazı faktörler de nöbetlerin sıklığını etkileyebilir. Risk faktörleri arasında korteksin tutulması en iyi tanımlanmış olanıdır. İnmede tutulan serebral korteks alanının genişliği ne kadar fazlaysa epilepsinin oluşması o kadar kaçınılmazdır (24,25)

Posterior fossa ve derin beyaz madde tutulumlarında da o kadar nadirdir. Bazı çalışmalarda kortikal tutulumun infarkt büyüklüğünden bağımsız olarak bir risk faktörü oluşturduğu ortaya konulmuştur (95). Başka çalışmalar infarktın büyüklüğünü vurgulamıştır (92). Genç erişkinlerde oluşan kriptojenik inmelerde kortikal yerleşim erken nöbetlerin çıkması için risk faktörüdür (77).

Beyinde bazı bölgeler inme sonrası nöbetler için daha duyarlıdır. Bir çalışmada yaşlılarda erken başlayan nöbet riski, orta temporal ve posterior santral girusun tutulduğu kardiyembolik inmede 8 kez fazla bulunurken, geç başlangıçlı nöbetlerde supramarginal ve superior temporal girus tutulumlu kardiyembolik inmede 5 kez daha fazla bulunmuştur (96). Oksipital lobların tutulduğu durumlarda da nöbetlere sıklıkla rastlanır (24).

İnfarkt alanının ortasında canlı kalmış serebral doku parçası ile nöbetler arasında bulunan ilişkiye ait bulgular çok az çalışmada yer alır (97). Bu alanlarda serebral doku kanlanması azalmıştır. Ancak bu alan hücrelerin yaşamlarını sürdürebilmeleri ve metabolitlerin bu anormal nöronal aktiviteyi besleyebilmeleri için yeterli değildir. Nöbetlerin derin infarktlarla, nadiren laküner infarktlarla ve lökaryosiz ile ilişkisi de bildirilmiştir (98). Bu olgularda subklinik kortikal harabiyetin olabileceği varsayılabilir. Bazı çalışmalar inmenin şiddeti ile nöbetler arasında prediktif bir değer bulunduğunu gösterir (7).

İnme öncesi Rankin skorunun ≥ 1 olması, bağımsız olarak inme sonrası akut nöbetin habercisi olabilir. Bu tür nöbetler kortikal bir lezyonun daha önceden var olabildiğini de yansıtır. İnme öncesi Rankin skoru ve ilk 24 saat içinde olabilen nöbet arasındaki ilişki deneysel kortikal odaklarla ilişkili nöbetlerle paralellik gösterir; ikinci lezyon EEG'deki ilk lezyona ait diken dalga miktarını artırır ve nöbet şiddeti odak sayısının artması ile doğru orantılıdır. Bazı çalışmalar, hemorajik transformasyonun nöbetleri artırdığını göstermiştir. İnme sonrası nöbet geçiren hastalarda hemorajik infarktın daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (15). İnmenin başlangıcında epileptik nöbetlerin hemorajik infarktlardaki sıklığı % 19,2, hemorajik inmede % 15,6 veya yüzeysel iskemik infarktlarda % 6,2 olarak belirlenmiştir (99). İlk kez inme geçirmiş 368 iskemik inme hastasının prospektif çalışmasında nöbet geçiren hastalarda, hemorajik transformasyonun bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (21). Bu durumda özellikle kan ürünlerinin özellikle de demirin epileptojeniteye ve artmış

infarkt alanına katkısının olabileceği söylenmektedir. İntraserebral hemoraji, nöbet gelişimi için önemli bir faktördür. Deneysel olarak kortekse kanın veya demirin enjeksiyonu, nöronal kayıp ve gliozise ve tekrarlayan nöbetlere neden olur (100). Glial Glu transportu bu deneysel modelde bozulmuştur (101).

Kardiyak veya ateromatöz embolizm ayrı bir risk oluşturur. Bunun nedeni muhtemelen fragmantasyon sonrası hızlı reperfüzyonu ve embolinin distal migrasyonu, kırmızı hücrelerin ekstrasvazasyonu ile olabilir (102).

2.7.5 Poststroke Epilepside Nöbet Tipleri

Özellikle basit parsiyel olmak üzere parsiyel nöbetler %17-%66 arasındaki sıklığı ile en çok görülen nöbet çeşididir (15, 24, 92). İnme sonrası nöbet tipleri her zaman belirlenemeyebilir. Nonmotor nöbetler gözden kaçabilir. Nonkonvulsif status epileptikus (SE), epilepsia parsiyalis kontinya ve afazik nöbetleri saptamak her zaman mümkün olmayabilir (103). Akut dönemde EEG bulguları olmaksızın bu nöbetleri tanımlamak imkansızdır. Akut nöbetlerin kronikleşmesi hemorajik inme, kortikal tutulum ve bir hemisferin yarıdan fazlasının tutulması dışında başka faktörlerle tahmin edilebilmesi zordur.

2.7.6 Geçici İskemik Ataklar ve Nöbetler

Öncesinde, GİA; 24 saatten kısa süren semptomlarla giden, herhangi bir fokal serebral iskemi olarak tanımlanırken, son zamanlarda, dünya çapındaki birçok çalışmalarda, klasik olarak GİA olarak tanımlanan durumların %30-50'sinde, difüzyon ağırlıklı MRI'da beyin hasarı gösterilmiştir (28). 2002'de GİA için "beynin fokal rahatsızlığı ya da retinal iskemi ve 1 saatten kısa süren semptomlarla seyreden ama infarktla ilişkili hiçbir göstergenin olmadığı kısa bir fonksiyon bozukluğu epizodu" tanımı yapılmıştır (29). 24 saatten kısa süreli semptomları olan ancak nöro-görüntüleme ile infarkt söz konusu olan hastalar, GİA yerine inme olarak sınıflandırılmaktadır (30).

2.7.7 Epileptik Nöbetlerle Karışan Başlıca GİA'lar

a) Karotisin Geçici İskemik Atağı ve Ekstremitede Titreme

Bu durumda nöbeti akla getirecek bilinç kapanması, tonik-klonik kasılmalar, baş veya gözün deviasyonu gibi klinik tablolar oluşmaz. EEG'de epileptiform herhangi bir anormalliğe rastlanmadığı gibi verilen antiepileptik ilaçlara (AEİ) yanıt da alınmaz. Tablo ancak serebral revaskülarizasyon ile düzelebilir. İskeminin ekstremitenin titremesinde olduğu gibi pozitif semptomları nasıl oluşturabildiği tam olarak açıklanamamıştır. Bu etki subkortikal motor yolların tutulması ile meydana geliyor olabilir. Bu nedenle tanı gecikebilir. Bu durumun tersi de söz konusu olabilir. Fokal nöbet aktivitesi ekstremitede güçsüzlük yaparak GİA sanılabilir (104). Fisher bu duruma "nonkonvülsif nöbet paralizi" adını vermiştir ve tanıda karmaşaya neden olabileceğini belirtmiştir (105).

b) Tek taraflı Asteriksiz

Bu durum postürün sürdürülmesini sağlayan kaslarda meydana gelen geçici elektriksel sessizlik ile açıklanır. Klinikte asenkron sıçrayıcı ya da beceriksiz hareketler şeklinde görülür. Bu tablo fokal motor epilepsi ile karışabilir. Bu durum iskemiye bağlı olup olmadığı kesin olmamakla birlikte kas aktivitesinin sürdürülmesinden sorumlu nöronal bağlantılarda oluşan kesintiler ile açıklanabilir (106).

c) Epizodik Diskinezi

Subtalamik nukleus, striatal ya da talamik çekirdeklerin etkilenmesi sonucu oluşur. Vertebrobaziller ve karotis arterin tıkanması ile ortaya çıkar. Fokal nöbetlerle karışabilir. Hareketler aniden başlar. Dakikalar boyu veya bir saate yakın sürebilir.

d) Saf Duyusal Ataklar

Hemisferik GİA'lar bu şekilde klinik tablo oluşturabilir. Sıklıkla küçük penetran damar tıkanmalarında ortaya çıkar. Karotis GİA'larının yaklaşık % 50'sinde kol tutulur (107). Duyusal korteksin etkilenmesine göre kolun distali ve el en fazla tutulan bölgelerdir.

e) Konuşmanın Durması

Sol karotis GİA'sına ait izole epizodik lisan bozuklukları nöbet aktivitesi ile oluşan tablolarla karışabilir. Dominant suplementer motor alan lezyonları baş ve gözde deviasyon ve gövdede tonik postür olmaksızın afazi oluşturursa, GİA'larla karışabilir.

f) Vizüel İnverson

Wallenberg Sendromu ve vertebobaziller GİA'larda görüntülerin kısa süreli vertikal inversonu olarak tanımlanabilir. Nöbetlerin vizuel fenomeni ile karışabilir. Hastalar görüntüleri baş aşağı veya 180 derece dönmüş olarak algılayabilir. Görme alanı etkilenmiştir, renk ve şekil algılanması sıklıkla korunmuştur. Bu bulgular temporal ya da oksipital lob epilepsilerinde görülen vizuel fenomenden (makropsi, mikropsi, görsel halüsinasyon) ayırt edilmelidir.

g) Beyin Sapı Halüsinasyonları

Gelip geçici işitsel halüsinasyonlar epileptik aktiviteyi akla getirir. Pontin tegmentumun etkilendiği durumlarda ortaya çıkabilir (108).

2.7.8 İnme Sonrası Nöbet ve EEG

Nöbetin ardından elektroensefalografik değerlendirmede en sık görülen bulgu infarkt alanında fokal yavaşlamadır (14). Olguların bir kısmında gözlenebilen keskin dalga aktivitesi %78 sıklıkta epilepsi gelişimi ile ilişkilidir. Periodik lateralizan epileptik deşarjlar (PLED) özellikle penumbra bölgesinde gözlenir. EEG tetkikinde PLED deşarjları erken başlangıçlı nöbetlerde sıklıkla gözlenirken (%25), geç başlangıçlı nöbetleri olan olguların çok az bir kısmında görülür (%1). Bununla beraber intermittan ritmik delta aktivitesi (IRDA) kontralateral frontal ve parietal bölgelerde belirgindir. PLED, IRDA ve diffüz yavaşlama geç başlangıçlı nöbetleri olan olguların toplam %26,5'inde gözlenirken, epileptik nöbetleri olmayan inme olgularının %6,2'sinde gözlenmiştir. Postiktal EEG geç dönem nöbetleri olan olguların %5,1'inde normal olabilir (109).

Etyolojinin açıklanmasında, lezyonun büyüklüğü hakkında ve prognozu hakkında yeterli bilgi vermese de EEG, nöbetlerin ve özellikle nonkonvulsif SE'nin tanımlanmasında çok yararlıdır. EEG monitorizasyonu özellikle yoğun bakım ünitelerinde yardımcıdır. PLED'ler gibi epileptiform deşarjlar, inme sonrası ilk haftalarda sıklıkla ortaya çıkabilir (110). Bu nedenle EEG, bu gibi olgularda mutlaka çekilmelidir.

PLED'i olan akut inme hastalarında hiperglisemi gibi metabolik bozukluklara veya yüksek ateşe daha fazla rastlanmaktadır. PLED'lerin akut ve şiddetli inmelerde ve özellikle de kortikal tutulumlarda daha sık görülebildiği de unutulmamalıdır (111).

Sonuç olarak, beyin damar hastalıklarında inme sonrası sekel değişikliklerle birlikte sıklıkla lezyonun lokalizasyonuna bağlı olarak EEG’de çoğunlukla yavaş dalga aktivitesi, bazen de epileptiform aktivite eşlik eder. Elektroensefalografi inmede sınırlı bir role sahip olmakla birlikte hastanın kliniği ve nörogörüntüleme yöntemlerine destekleyici olması nedeniyle yardımcı tanı yöntemi olarak önemlidir (112).

2.7.9 Tedavi

Gerek inme sonrası oluşan tek ya da izole nöbetlerin tedavisi konusunda ve gerekse tekrarlayan nöbetlerin tedavisinde hangi AEİ'nin seçileceği konusunda klinisyenler arasında bir görüş birliği yoktur. Bu konuda yapılan çalışmalar ise yeterince bilgi vermemektedir. Şu konuda bir görüş birliği var ki, inme sonrası ilk nöbetten hemen sonra AEİ tedavisinin başlaması, kişiyi AEİ tedavisi devam ettiği süre boyunca nöbetlerden korumaktadır. Ancak tedavi kesildikten sonra tekrarlayacak olan nöbetlere bir etkisi olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (113). Erken tek nöbetlerin tedavisi için kabul edilmiş bir protokol olmamasına rağmen, tekrarlayan erken ve geç nöbetler için genellikle farmakolojik tedavi gerekmektedir (8). Şu ana kadar iskemik inme hastalarında anti-epileptogenezi hedefleyen hiçbir kontrollü çalışma yayınlanmamıştır (114). Böyle bir çalışmanın gerekliliği vurgulanmıştır (16,19). Böyle bir çalışma yakın zamanda kohrane analizinde de tavsiye edilmiştir (115). İskemik inmeli hastalarda erken profilaktik AEİ tedavisi çift kör plasebo olarak tasarlanmış, fakat yürütülememiştir (116).

İnme sonrası nöbet görülen olgularda, tek nöbet dahi olsa, mutlaka anti-epileptik tedavi başlanmakta ve çoğunlukla tedaviye iyi yanıt alınmaktadır (79).

Birçok farklı komorbid sistemik hastalığın eşlik ettiği inme olgularında inme sonrası nöbet için AEİ seçiminde ilaç etkileşimleri ve yan etkiler göz önünde tutulmalıdır. İnme sonrası nöbet geçiren olgularında AEİ kullanımı üzerine randomize çalışmalar kısıtlıdır. Akut dönemde epileptik nöbet tedavisine yaklaşım farklılıklar gösterebilir, ancak tek istisnası epileptik status tablosunun hızlı bir şekilde İV benzodiazepin ile tedavi edilmesi gerektiğidir. İnme olgularında erken dönemde ortaya çıkan nöbetlerin tedavi edilmesi kısa dönemde yeni nöbet gelişimini önleyecektir, ancak geç dönemde nöbet veya inme sonrası nöbet gelişimine etkisi olmayacaktır. İnme başlangıcında veya erken dönemde tek nöbet geçiren olgularda geç başlangıçlı nöbet veya epilepsi görülme olasılığı daha düşük olduğundan anti-epileptik tedavi

başlanması şart değildir, ancak erken dönemde tekrarlayıcı nöbetleri olan olgularda 3-6 ay gibi kısa süreli AEİ başlanması uygundur. İnme sonrası geç nöbetlerde ise AEİ başlanması mantıklı görünmektedir. Tedavinin geç başlangıçlı tek bir nöbetin ardından başlanması veya 2.nöbete kadar beklenmesi hekimin tercihinine bağlı gibi görünmektedir. Ancak geç nöbetlerde inme sonrası epilepsi gelişme sıklığı gözönüne alındığında ilk nöbet sonrası tedavi başlanması uygun olacaktır (14). Tedavi kararında akla gelen bir soru geç başlangıçlı nöbet gelişme riskine sahip olgularda proflaktik olarak antiepileptik tedavi başlanmasının gerekli olup olmadığıdır. Geç başlangıçlı ilk nöbet kognitif tabloyu belirgin bir şekilde etkilemeyecektir, tersine kullanılacak AEİ tedavisinin kognitif yan etkileri de göz önüne alınarak olgularda proflaktik tedavi başlanmaması daha uygundur (114).

AEİ seçiminde hedef monoterapi ile nöbetlerin kontrol altına alınmasıdır. Genellikle inme sonrası nöbet tek bir AEİ ile başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir ancak ilaç seçimi ileri yaştaki olgularda parsiyel nöbetlere yaklaşım gibi olmalıdır. Bazı AEİ'lerin kullanımı inmenin ortaya çıkmasına veya tekrarlamasına neden olabilir. Fenitoin ve karbamazepin tedavisi alan epilepsi olgularında inme riskinde belirgin artış görülebilmektedir. Fenitoin kullanan olgularda karotis arter intima media kalınlığının anlamlı oranda arttığı gözlenmiş ve fenitoinin kullanım süresi ile paralel olarak inme riskini artırabildiği vurgulanmıştır. AEİ kullanan olgularda ayrıca erkek cinsiyet, ileri yaş, uzun AEİ kullanım süresi, diabetes mellitus eşlik etmesi inme riskini artırmaktadır. CYP enzim indüksiyonu yapan AEİ kullanan olgularda serum folat düzeylerinde azalma ve yüksek serum kolesterol, LDL-C ve homosistein düzeyleri inme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. İlk jenerasyon AEİ'ler yüksek oranda hepatik metabolizmaya sahiptir. Fenitoin ve valproik asit en çok proteine bağlanan ilaçlardır. Fenitoin ve karbamazepinin warfarin ile bilinen etkileşimleri nedeniyle birlikte kullanımı güç görünmektedir (117).

Olgularda lamotrijin, gabapentin veya levatirasetam inme sonrası nöbetlerde anlamı etkinlik ve yüksek tolerabilite göstermeleri nedeniyle ilk basamak tedavide uygun bir seçenek oldukları düşünülmektedir (118,119).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma iskemik inme tanısı olup, semptom sonrası 24 saat içinde ESOGÜ acil servise başvuran ve kliniğimizde takip edilen hastalarda, inme sonrası nöbet risk faktörlerini araştırmak, yüksek riskli grupları belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Bu çalışmaya, retrospektif olarak 01,01,2012 ile 01,01,2015 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı'nda akut iskemik inme tanısı ile takip edilen 299 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri, fokal nörolojik defisit başladıktan 24 saat içinde Eskişehir Osmangazi üniversitesi Acil Servise başvurup, nörogörüntüleme sonrasında akut iskemik inme tanısı almış olmak, glaskow koma skalasının 8'in üzerinde olması, enfraktın nörogörüntüleme ile tespit edilmesi, inme etyolojisinin aydınlatılmış olması ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı tarafından inme sonrası 1 yıl boyunca düzenli takiplerinin yapılmış olması bulunuyordu.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise; üre kreatinin yüksekliği olması, renal ve hepatik patolojinin varlığı, inme öncesi epilepsi tanısı almış olması, inme öncesi antiepileptik ilaç kullanıyor olması, yaşam beklentisinin 1 yıldan kısa olması, başka bir çalışmanın hastası olması, komorbid bir hastalığının olması, psikiyatrik hastalık öyküsü, epileptik eşiği değiştiren ilaç kullanımı olması idi.

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29.09.2014 tarihli 8058721/353 Sayılı yazı ile onay alınmıştır

Fokal nörolojik defisit başladıktan 24 saat içinde Eskişehir Osmangazi üniversitesi Acil Servise başvurup nörogörüntüleme sonrası iskemik inme tanısı alan tüm hastalar nöroloji hekimlerince değerlendirilmiş olup, tüm hastaların ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapılmış, başvuru anında çekilen serebral BT'si değerlendirilen hastalara nöroloji servisine yatış önerilmiş ve uygun tedavi başlanmıştır.

Sonrasında inme etyolojisini belirlemek üzere gerekli incelemeler yapılmıştır. (karotis doppler USG, kontrol serebral BT, EKO, EKG, 24 saatlik holter inceleme, gerekli hastalarda beyin boyun BT anjiyografi, MR, MR anjiyografi)

Hastaların yaş, cinsiyet, semptom başlangıç zamanı, acil servise geliş şekli ve ulaşım zamanı, serebral görüntülemenin elde edilme zamanı, semptom başlangıcı, trombolitik tedavi için uygunluğu, İV rt-PA uygulanıp uygulanmadığı, endovasküler

müdahaleye alınıp alınmadığı, özgeçmişlerinde geçirilmiş inme, geçirilmiş geçici iskemik atak, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, atriyal fibrilasyon, malignite öyküsü, 1 yıllık takibi sırasında malignite tanısı alıp almadığı, dekompresif cerrahi yapıp yapılmadığı, profilaktik antiepileptik başlanıp başlanmadığı, karaciğer yada böbrek yetmezliği varlığı, ilaç kullanımları, acil servise başvuru anında hesaplanan mRs skorları, hemorajik transformasyon varlığı tarafımızca her hastada enlil işletim sistemi ve epikrizlere kaydedilmiştir.

Hastalar enlil işletim sisteminden G46 kodu ile taranmıştır. 1068 hasta taranmış daha önce bahsedilen çalışmanın dahil edilme ve dahil edilmeme kriterlerini karşılayan 299 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastane kayıtlarından, gerekli hastalarda poliklinik kontrolü ile nöbet geçirip geçirmediği, inme etyolojisi nöbet geçirdiler ise hangi sıklıkta nöbet geçirdikleri, kullandığı antiepileptik tedavi, nöbet eşliğini değiştiren ilaç kullanımı ve 1. yılın sonundaki mRs skorları tespit edilmiştir.

Hastalar İV rt-PA tedavisine alınıp alınmamasına göre kategorize edilmiştir. Acil servise ilk 4,5 saat içerisinde başvuran 18-80 yaş arası tüm hastalar nöroloji hekimlerince İV rt-PA tedavisi için değerlendirilmiş olup, tüm hastaların başvuru anında çekilen serebral BT'si değerlendirilerek, erken iskemi bulguları açısından ASPECT skoru hesaplanmış, yine başvuru anındaki muayene bulguları ve mRs'ları kaydedilmiştir.

İlk 4,5 saat içerisinde akut iskemik inme ile başvuran, çekilen beyin BT de ASPECT puanı 4 ya da üstünde olan, NIHSS skoru 4 ya da üzerinde olup kontrendikasyonu olmayan hastalara İV rt-PA uygulanmıştır. 4,5 saatten uzun sürede akut iskemik inme tanısı ile başvuran, 18-80 yaş aralığı dışında olan, serebral BT'de kolay seçilir infarkt bulgusu olan ve trombolitik tedavi yönünden kontrendikasyonu olan hastalara İV rt-PA uygulanmamıştır.

İlk 4,5 saatten sonra başvuran ve nörogörüntüleme yöntemleriyle iskemik inmeye bağlı değişikliklerin az olduğu vakalarda, intravenöz trombolitik tedaviye kontrendikasyonu olan vakalarda endovasküler tedavi uygulandı. Endovasküler müdahale başarılı rekanalizasyon, başarısız rekanalizasyon ve kısmi başarılı rekanalizasyon olarak sınıflandırılmıştır.

Nöroloji kliniği takibinde intraserebral herniasyon gelişen hastalar acil dekompresif cerrahiye verilmiştir. Dekompresif kraniotomi sonrasında takiplerine nöroloji kliniğinde devam edilmiştir.

Hastalar taburculuktan 1 ay sonra kontrole çağrılmış, 1.yıl sonunda mRs'leri bir kısmında ayaktan muayene ile bir kısmında ise telefon görüşmesinde kaydedilmiştir.

İstatiksel Analiz: Akut iskemik inmesi olan hastaların klinik, demografik, ve radyolojik verileri karşılaştırıldı. Tüm veri analizleri IBM SPSS Statistic 20 ve Minitab 16 paket programları ile yapıldı. Normal dağılan sürekli değişkenler için n, ortalama ve standart sapma kullanıldı, bağımsız örneklerde T testi ile analiz edildi. Normal dağılmayan değişkenler için ise ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdeler kullanıldı, Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenler için yüzde verildi ve ki-kare testi ile analiz edildi. İnme sonrası nöbet için risk faktörlerini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi kullanıldı. $P < 0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 172'si (%57,5) erkek, 127'si (%42,5) kadın olan 299 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların yaş ortalaması $63,58 \pm 0,65$ idi. Nöbet geçirenlerin yaş ortalaması 61,5, nöbet geçirmeyenlerin yaş ortalaması 62,7'dir. Kadınların yaş ortalaması 64,5, nöbet geçiren kadınların yaş ortalaması 64,5, nöbet geçirmeyen kadınların yaş ortalaması 64,1, erkeklerin yaş ortalaması 61,5, nöbet geçiren erkeklerin yaş ortalaması 57,1, nöbet geçirmeyen erkeklerin yaş ortalaması 62,3'dür (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların yaş ortalaması.

YAŞ	Ortalama \pm standart sapma (ort \pm SS)
Tüm Popülasyon	63,5 \pm 811,3
Nöbet Geçirenler	61,5 \pm 15,6
Nöbet Geçirmeyenler	62,7 \pm 11
Tüm Kadınlar	64,5 \pm 12,2
Nöbet Geçiren Kadınlar	64,5 \pm 11,8
Nöbet Geçirmeyen Kadınlar	64,1 \pm 12,3
Tüm Erkekler	61,5 \pm 11,2
Nöbet Geçiren Erkekler	57,1 \pm 13,8
Nöbet Geçirmeyen Erkekler	62,31 \pm 0,5

Çalışmaya alınan 299 hastadan 50'si (%16,7) ilk bir yıl içinde nöbet geçirmiştir, 249'u (%83,3) ilk seneyi nöbetsiz tamamlamıştır. Hastaların 24'ü (%8) ilk 15 günde yani erken inme sonrası nöbet geçirmiştir. Hastaların 38'i (12,7) ise geç inme sonrası nöbet geçirmiştir. Hastaların 12'si erken ve geç inme sonrası nöbet geçirmiştir.

Erken inme sonrası nöbet geçiren 24 hastanın 5'i inme ile eş zamanlı ilk nöbetini geçirmiştir, 7 kişi 16.gün-3 ay arası ilk nöbetini geçirmiştir, 4-6 ay arası 5 kişi ilk nöbetini geçirmiştir, 7-9 ay arası 8 kişi, 10-12 ay arası 6 kişi ilk nöbetini geçirmiştir. Nöbet geçirme ve ilk nöbetini geçirme zamanı arasında anlamlı istatistiksel sonuç saptanmadı ($p:0,92$), (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. İlk nöbeti geçirme zamanı, nöbet geçiren hasta sayısı tablosu.

İlk nöbetini geçirme zamanı	Nöbet Geçiren Hasta Sayısı
İnme ile eş zamanlı	5
İlk 15 gün	19
16.gün-3.ay	7
4-6.ay	5
7-9.ay	8
10-12.ay	6
P:0,92	

Cinsiyet nöbet geçirme ilişkisi analiz edildiğinde, erkeklerin 28'i (%16,2) nöbet geçirmiş olup, 144'ü (83,8)nöbet geçirmemiştir. Kadınların 22'si (%17,3) nöbet geçirmiş olup 105'i (82,7) nöbet geçirmemiştir. Cinsiyet ve nöbet geçirme arasında anlamlı istatistiksel sonuç saptanmadı (p:0,450), (Tablo 4.3).

Cinsiyet ve erken inme sonrası nöbet ilişkisi incelendiğinde 24 erken inme sonrası nöbet geçiren hastanın 13'ü (%54) erkek, 11'i (%46) kadındı. Aralarında anlamlı istatistiksel sonuç saptanmadı (p:0,895), (Tablo 4.4).

Cinsiyet ile geç inme sonrası nöbet ilişkisi incelendiğinde geç inme sonrası nöbet geçiren hastaların 23'ü (%60) erkek, 15'i (%40) kadındı. Aralarında anlamlı istatistiksel sonuç saptanmadı (p:0,822),(Tablo 4.5).

Cinsiyet ve nöbet sıklığı arasında anlamlı istatistiksel sonuç saptanmadı (p:0,228).

Tablo 4.3. Cinsiyet ve inme sonrası nöbet geçirme tablosu.

	Kadın	Erkek	Toplam
Nöbet geçiren	22	28	50
Nöbet geçirmeyen	105	144	249
Toplam	127	172	299
P:0,934			

Tablo 4.4. Cinsiyet ve inme sonrası erken nöbet geçirme tablosu.

	İnme Sonrası Erken Nöbet Geçirenler	İnme Sonrası Erken Nöbet Geçirmeyenler	Toplam
Kadın	11	116	127
Erkek	13	159	172
Toplam	24	275	299
P:0,895			

Tablo 4.5. Cinsiyet ve inme sonrası geç nöbet geçirme tablosu.

	İnme Sonrası Geç Nöbet Geçirenler	İnme Sonrası Geç Nöbet Geçirmeyenler	Toplam
Erkek	23	149	172
Kadın	15	112	127
Toplam	38	261	299
P:0,822			

Akut iskemik inme tanısıyla çalışmaya dahil edilen 299 hastanın etyolojileri incelendiğinde hastaların 114'ü (%38,1) geniş arter aterosklerozu, 156'sı (%52,2) kardiyembolizm, 21'i (%7) küçük damar hastalığı, 4'ü (%1,3) diğer sebeplere bağlı inme, 4'ü (1,3) nedeni belirlenemeyen inme idi.

Hastaların 92'si (30,8) trombolitik tedavi almış, 207'si (69,2) trombolitik tedavi almamıştır. Hastaların 13'üne (%4,3) dekompresif kraniyotomi uygulanmış, 286'sına (%95,7) dekompresif kraniyotomi uygulanmamıştır. Hastaların 31'ine (%10,4) profilaktik AEİ başlanmış olup, 268'ine (%89,6) başlanmamıştır. Hastaların 52'sinin (%17,3) hemorajik transformasyonu olup, 247'sinin (%82,3) hemorajik transformasyonu yoktu. Hastaların 27'sine (%9) endovasuler tedavi uygulanmış olup, 222'sine (%91) uygulanmamıştır.

Trombolitik tedavi ile ilk bir sene nöbet geçirme ilişkisi incelendiğinde Hastaların 92'si (30,8) trombolitik tedavi almış, 207'si (69,2) trombolitik tedavi almamıştır. Trombolitik tedavi alan 92 hastanın 8'i nöbet geçirmiş olup, trombolitik tedavi almayan 207 hastanın 42'si nöbet geçirmiştir. Trombolitik tedavi ile inme

arasındaki ilişki analiz edildiğinde aralarında anlamlı istatistiksel sonuç saptandı (p:0,021), (OR: 2,673), (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Trombolitik tedavi, inme sonrası nöbet geçirme tablosu.

	İnme sonrası nöbet geçiren	İnme sonrası nöbet geçirmeyen	Toplam
Trombolitik tedavi alan	8	84	92
Trombolitik tedavi almayan	42	165	207
Toplam	50	249	299
P:0,021			

İnme etyolojisi olarak geniş arter ateroskleroza saptanan 114 hastanın 25'i (%21,9) nöbet geçirmiştir, 89'u (%78,1) nöbet geçirmemiştir. İnme etyolojisi olarak kardiyembolizm saptanan 156 hastanın 23'ü (14,7) nöbet geçirmiş, 133'ü (%85,3) nöbet geçirmemiştir. İnme etyolojisi olarak küçük damar hastalığı saptanan 21 hastadan nöbet geçiren yoktu. Diğer sebeplere bağlı inme olarak değerlendirilen hastaların etyolojisinde sistemik lupus eritematozus, nörobeçet tanıları mevcut idi. Hastaların 2'si (%50) nöbet geçirip 2'si (%50) nöbet geçirmemiştir. Nedeni belirlenemeyen inme tanısı ile takip edilen hastalardan nöbet geçiren yoktu.

Hastaların etyolojisi ile ilk bir yıldaki nöbet geçirme ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,028), (Tablo4.7). Etiyoloji ile nöbet sıklığı arasında ilişki incelendiğinde sonuçlar anlamlı değildi (p:0,782).

AEİ tedavisi başladıktan sonra hastaların tedaviye olan cevapları 3'e ayrılarak analiz edildi. 1) Antiepileptik tedavi başladıktan sonra nöbetsiz olanlar, 2) seyrek nöbet geçirenler (6 aydan daha uzun sürede nöbet geçirenler), 3) sık nöbet geçirenler (6 aydan daha kısa sürede nöbet geçirenler) olmak üzere 3'e ayrıldı. Etiyoloji ile nöbet geçirdikten sonra başlanan antiepileptik tedavinin prognoz ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,250).

Tablo 4.7. İnme etyoljisine göre inme sonrası nöbet geçiren hasta sayıları.

	İNME SONRASı NÖBET GEÇİREN	İNME SONRASı NÖBET GEÇİRMİYEN	TOPLAM
Geniş arter ateroskleroza	25	89	114
kardioembolizm	23	133	156
Küçük damar hastalığı	0	21	21
Diğer nedenler	2	2	4
kriptojenik	0	4	4
Toplam	50	249	299
P :0,028			

Çalışmamızda infarkt lokalizasyonu kortikal, subkortikal, bazal ganglion, beyin sapı ve serebellar olmak üzere 5 kategoride incelendi. Kortikal tutulumu olan 212 hastanın 44'ü nöbet geçirmiş olup, kortikal tutulumu olmayan 87 hastanın 6'sı inme sonrası nöbet geçirmiştir. Nöbet geçiren hastalar arasında kortikal tutulum oranı %88 dir. Kortikal tutulumu olanlarda inme sonrası nöbet geçirme oranı 20,7'dir. Nöbet geçirme ve kortikal tutulum arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,006), (OR:3,536), (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Kortikal tutulum, inme sonrası nöbet geçirme tablosu.

	İNME SONRASı NÖBET GEÇİREN	İNME SONRASı NÖBET GEÇİRMİYEN	TOPLAM
Kortikal Tutulumu Olanlar	44	168	212
Kortikal Tutulumu Olmayanlar	6	81	87
Toplam	50	249	299
P:0,006			

Çalışmamızda; damar sulama alanı total anterior serebral arter (ACA), parsiyel ACA, total median cerebral arter (MCA), parsiyel MCA, total posterior serebral arter (PCA), parsiyel PCA ve vertebral arter olarak sınıflandırıldı.

Çalışmamızda; toplam ACA enfarktı olan 15 hasta (%5), MCA enfarktı olan 243 hasta (%81,2), PCA enfarktı olan 15 hasta (%5), vertebral arter enfarktı olan 26 hasta (%8,6) hasta mevcuttu. ACA enfarktı olan 15 hastanın 2'si, MCA enfarktı olan 243 hastanın 43'ü, PCA enfarktı olan 15 hastanın 1'i vertebral arter enfarktı olan 28 hastanın 2'si nöbet geçirmiştir. Aralarında istatistiksel anlamlılık yoktur (p:0,208), (Tablo4.9).

Tablo 4.9. Arter, inme sonrası nöbet geçirme tablosu.

	İnme Sonrası Nöbet Geçiren	İnme Sonrası Nöbet Geçirmeyen	Toplam
ACA	2	13	15
MCA	43	200	243
PCA	2	13	15
Vertebral Arter	3	23	26
Toplam	50	249	299
P:0,208			

Hastaların 13'üne (%4,3) dekompresif kraniyotomi uygulanmış, 286'sına (%95,7) dekompresyon uygulanmamıştır. Bu 13 hastanın 5'i (38,5) nöbet geçirmiş olup, 8'i nöbet geçirmemiştir. Dekompresif kraniyotomi ve inme sonrası nöbet geçirme arasındaki ilişki pearson chi-square testinde analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0,037), (OR:3,34), (Tablo 4.10).

Dekompresif cerrahi ile nöbet sıklığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız olarak yorumlandı (p:0,576).

Dekompresif cerrahi ile erken inme sonrası nöbet arasındaki ilişki analiz edildiğinde 13 hastanın 3'ü (%23,1) erken inme sonrası nöbet geçirmiş olup 10'u (%76,9) geçirmemiştir. Aralarında anlamlı istatistiksel sonuç saptanmadı (p:0,062).

Dekompresif cerrahi ile geç inme sonrası nöbet arasındaki ilişki incelendiğinde 13 hastanın 4'ü (%30,8) geç inme sonrası nöbet geçirmiş olup, 9'u (%69,2)

geçirmemiştir. Aralarında anlamlı istatistiksel sonuç saptanmadı (p:0,053). Dekompresif cerrahi ile nöbet sıklığı arasında anlamlı istatistiksel sonuç saptanmadı (p:0,305).

Dekompresif cerrahi yapıldıktan sonra nöbet geçiren hastaların AEİ başladıktan sonra tedaviye olan yanıtları incelendiğinde aralarında istatistiksel anlamlılık yoktur (p:0,550).

Tablo 4.10. Dekompresif kraniyotomi, inme sonrası nöbet geçirme tablosu.

	İnme Sonrası Nöbet Geçiren	İnme Sonrası Nöbet Geçirmeyen	Toplam
Dekompresif kraniyotomi yapılanlar	5	8	13
Dekompresif kraniyotomi yapılmayanlar	45	241	286
Toplam	50	249	299
P:0,037			

Çalışmamızda 299 hastanın 52'sinde hemorajik transformasyon görüldü. Tüm hemorajik transformasyonları 23'ü (%44) tip 1 peteşiyel kanama, 16'sı (%30) tip 2 peteşiyel kanama, 3'ü (%5) parankimal hemotom tip 1, 10'u (%19) parankimal hemotom tip 2 idi. Hemorajik transformasyon ile nöbet geçirme arasındaki ilişki incelendiğinde 52 hastanın 13'ü (%25) nöbet geçirmiştir, 39'u (%75) nöbet geçirmemiştir. Hemorajik transformasyonu olmayan 247 hastanın 37'si (%15) nöbet geçirmiş olup, 210'u (%85) nöbet geçirmemiştir. Aralarında istatistiksel anlamlılık yoktur (p:0,12), (Tablo 4.12).

Hemorajik transformasyonu olup nöbet geçiren hastaların antiepileptik başladıktan sonra ki prognozları hemorajik transformasyonu olmayanlar ile kıyaslandığında aralarında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p:0,653).

Tablo 4.11. Hemorajik transformasyon, inme sonrası nöbet geçirme tablosu.

	İnme Sonrası Nöbet Geçiren	İnme Sonrası Nöbet Geçirmeyen	Toplam
Hemorajik transformasyonu olanlar	13	39	52
Hemorajik transformasyonu olmayanlar	37	210	247
Toplam	50	249	299
P:0,120			

Çalışmaya dahil edilen 299 hastanın 31'ine (%10,3) profilaktik AEİ başlandı, 268'ine (%89,7) profilaktik AEİ başlanmadı. Profilaktik AEİ başlanan hastaların 3'ü (%9,7) nöbet geçirdi, 28'i (%90,3) nöbet geçirmedi. Profilaktik AEİ kullanmayan 268 hastanın 47'si (%17,5) nöbet geçirdi, 221'i (%82,5) nöbet geçirmedi. Profilaktik AEİ kullanma ile nöbet geçirme arasındaki ilişki incelendiğinde aralarında anlamlı istatistiksel sonuç saptanmadı (p:0:267).

Tablo 4.12. Profilaktik ilaç kullanma, inme sonrası nöbet geçirme tablosu.

	İnme Sonrası Nöbet Geçiren	İnme Sonrası Nöbet Geçirmeyen	Toplam
Profilaktik İlaç Kullanan	3	28	31
Profilaktik İlaç Kullanmayan	47	221	268
Toplam	50	249	299
P:0,267			

Hastalara AEİ başlama zamanı inme sonrası ilk bir hafta ve inme sonrası 1 haftadan sonra olmak üzere ikiye ayrılarak incelendi. Nöbet geçiren hastaların AEİ

başlama zamanı ile AEİ başlandıktan sonra prognozları incelendiğinde aralarında anlamlı istatistiksel sonuç saptanmadı (p:0,696), (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. AEİ başlama zamanı, tedaviye olan prognoz tablosu.

Prognoz	İnme Sonrası İlk 7 Günde AEİ Başlananlar	İnme Sonrası 7. Günden sonra AEİ Başlananlar	Toplam
Sık Nöbet	4	6	10
Seyrek Nöbet	10	12	22
Nöbetsiz	10	8	18
Toplam	24	26	50
P:0,696			

Çalışmamızda AEİ kullanan inmeli hasta sayısı 80 olup, %37,5'i profilaktik AEİ kullanıyor, %62,5'i nöbet geçirmiş olup tedavi amaçlı kullanıyordu. Çalışmamızda 73 hasta monoterapi 7 hasta politerapi kullanmaktaydı. Tedavi sonrası 10 kişi sık nöbet geçirmiş, 23 kişi seyrek nöbet geçirmiş, 17 kişi tedavi sonrası nöbetsizdir. Sık nöbet geçirenlerin 3'ü politerapi kullanmaktaydı. Çalışmamızda 59 hasta ile en sık kullanılan AEİ levatirasetamdır. Hastaların 21'ine levatirasetam profilaktik başlanmıştır, 38 hastaya ise tedavi amaçlı başlanmıştır.

Hastaların hastaneye yatış mRs, taburculuk mRs ve 1.yılın sonundaki mRs'ye göre kategorize edildi. Hastaneye yatış mRs'ye göre 299 hastanın 15'i (%5) mRs' si 1, 48'i (%16,1) mRs' si 2, 40'ı (%13,4) mRs'si 3, 24'ü (%8) mRs'si 4, 172'si (%57,5) mRs'si 5 idi.

Çalışmamızda mRs'si 0 ve 1 olan 15 hastadan nöbet geçiren yoktu, mRs'si 2 olan 48 hastanın 4'ü nöbet geçirip 44'ü geçirmemiştir, mRs'si 3 olan 40 hastanın 4'ü nöbet geçirip 36'sı nöbet geçirmemiştir, mRs'si 4 olan 24 hastanın 5'i nöbet geçirip 19'u nöbet geçirmemiştir, mRs'Sİ 5 olan 172 hastanın 37'si nöbet geçirip 135'i nöbet geçirmemiştir. Nöbet geçirme ve mRs ile arasındaki ilişki analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p:0,043), (Tablo 4.14).

Taburculuk mRs ile nöbet geçirme arasındaki ilişki analiz edildiğinde istatistiksel açıdan anlamlıydı (p<0,001).

Çalışmamızda 1.yılın sonundaki mRs ile nöbet geçirme arasındaki ilişki analiz edildiğinde aralarında istatistiksel açıdan anlamlı sonuç saptandı ($p<0,001$), (Tablo 4.15).

Tablo 4.14. Hastaneye yatış mRs, inme sonrası nöbet geçirme tablosu.

Hastaneye Yatış mRs	İnme Sonrası Nöbet Geçiren	İnme Sonrası Nöbet Geçirmeyen	Toplam
0	0	3	3
1	0	12	12
2	4	44	48
3	4	36	40
4	5	19	24
5	37	135	172
Toplam	50	249	299
P:0,043			

Tablo 4.15. Hastaneden taburculuk mRs, inme sonrası nöbet geçirme tablosu.

Hastaneden Taburculuk mRs	İnme Sonrası Nöbet Geçiren	İnme Sonrası Nöbet Geçirmeyen	Toplam
0	0	20	20
1	3	36	39
2	5	63	68
3	4	34	38
4	8	28	36
5	30	65	95
Toplam	50	249	299
P<0,001			

Endovasküler müdahaleye alınan hastaların tümünün hastaneye geliş mRs'leri 5 olup, mRs ile nöbet geçirme arasında güçlü istatistiksel anlamlılık olduğundan endovasküler müdahalenin nöbet ilişkisi sadece mRs'si 5 olan hastalar içinde analiz edildi. Çalışmamızda mRs'si 5 olan 172 hasta olup, 25 hastaya endovasküler müdahale

yapılmış, 25 hastanın 8'i (%32) nöbet geçirmiştir, endovasküler müdahale yapılmayan 147 hastanın 29'u (%19,7) nöbet geçirmiştir. Endovasküler müdahale yapılan hastalar daha yüksek oranda nöbet geçirselerde aralarında anlamlı istatistiksel sonuç elde edilemedi (p:0,208), (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Endovasküler müdahale, inme sonrası nöbet geçirme tablosu.

	İnme Sonrası Nöbet Geçiren	İnme Sonrası Nöbet Geçirmeyen	Toplam
Endovasküler müdahale yapılan	8	17	25
Endovasküler müdahale yapılmayan	29	118	147
Toplam	37	135	172
P: 0,208			

5. TARTIŞMA

İleri yaşta görülen epilepsi ve nöbet etyolojisinde serebrovasküler hastalıkların önemi daha önce çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Nöbet etyolojisinde inme geçiren hastaları incelediğimizde genel yaş ortalaması 61,5 olup daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (120-121).

İnme ve nöbet arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir. İnme sonrası nöbet insidansı değişik serilerde %4-54 oranında bildirilmektedir. Bu geniş aralığın nedeni çalışma yöntemlerine, hasta seçimine, inmenin farklı tiplerde olmasına, izleme süresine ve sınıflandırmanın değişkenliğine bağlanmaktadır (122). Çoğu çalışmada, inme kayıt bilgileri incelendiğinde serebrovasküler hastalık sonrasında %5-10 oranında nöbet gelişebildiği bildirilmekle beraber epilepsi küçük bir grupta ortaya çıkmaktadır (14). Cheung ve ark. (95) hemorajik inme sonrası nöbet insidansı %4, iskemik inmede ise %17 oranında bulmuştur. Çalışmamızda iskemik inmeli hastalarda nöbet oranı %16,7 olup Cheung ve ark. (95) yaptığı çalışma ile benzer bulunmuştur.

Erken ve geç nöbetlerin tanımlanmasında literatürde farklılıklar mevcuttur. Bazı kaynaklar inme sonrası dördüncü haftaya kadar olan nöbetleri erken nöbet olarak kabul etmektedir (12, 90, 92).

Bizim çalışmamızda, inme sonrası ilk 15 gün gelişen nöbetler erken başlangıçlı, 16 gün ve sonrasında gelişen nöbetler ise geç başlangıçlı olarak değerlendirilmiştir. Berges ve ark. (122) inme sonrası epilepsi olgularını “erken ve geç” olarak iki kategoride incelemeyi öneren, inmeden sonra ilk 15 gün içinde görülen nöbeti erken olarak kabul eden, 159 hastayı içeren çalışmasında; erken nöbet görülme oranı %35, Demir ve ark. (120) 188 hastayı içeren çalışmasında %48 oranında görülmüştür. Bizim çalışmamızda tüm nöbetlerin içinde erken nöbet görülme oranı Demir ve ark. (120) yakın zamanda yapılan çalışmasıyla uyumlu olup %48'dir. Bladdin ve ark. (15) yaptığı çalışmada ise iskemik inmeli olgularda %4,8 oranında erken, %3,8 oranında geç başlangıçlı nöbetler gözlenmiştir. Ayrıca, başka çalışmalarda akut inme sonrası 9 aylık takipte nöbet gelişimi %8,9 iken, epilepsi ise %2,5 oranında raporlanmıştır (99,123-125). Bizim çalışmamızda ise erken başlangıçlı nöbet oranı %8, geç başlangıçlı nöbet görülme oranı ise %12,7'dir. Çalışmamızda cinsiyet, erken dönemde nöbet geçirme, geç dönemde nöbet geçirme arasında da anlamlı istatistiksel sonuç elde edilememiştir.

Literatürde Cheung ve ark. (95) yapmış olduğu bir çalışmada erkek cinsiyetin inme sonrası nöbet gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Cinsiyet ile inme sonrası nöbet gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran farklı çalışmalarda risk faktörü hakkında farklı bilgiler verilmektedir (126-127). Bizim çalışmamızda cinsiyet ve nöbet geçirme arasında anlamlı istatistiksel sonuç yoktur.

Kardioembolik enfarktlarda diğer etyolojik nedenli enfarktlardan daha sık nöbet görüldüğünü bildiren otopsi ve klinik çalışmalar mevcuttur (17, 128, 129). Diğer çalışmalar ise çelişkilidir (130-132).

Kardioemboli ve nöbet arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmalar ekokardiyografik teknikler ve modern nörogörüntüleme tekniklerinin yaygın kullanımından önce küçük hasta grupları ile yapılan gözlemsel çalışmalardı. Yapılan en büyük prospektif çalışmalardan biri olan 'SAAS' (inme sonrası nöbet çalışması)'da kardioembolik inmeli hastalarda inme sonrası nöbet riskinde artış saptanmadı (15). Benzer şekilde 'NINDS'(ulusal nörolojik bozukluklar ve inme enstitüsü bilgi bankası çalışması) çalışmasında da kardioembolik inme ve nöbet arasında ilişki saptanmadı. Bu nedenle kardiyak emboli ve nöbetler arasında açık bir ilişki gösteren klinik veriler eksiktir (132). Kardiyak ve ateromatöz embolizm ayrı bir risk oluşturur. Bunun nedeni muhtemelen fragmentasyon sonrası hızlı reperfüzyon ve embolinin distal migrasyonu, kırmızı hücrelerin eksravazyonu olabilir (102). Çalışmamızda erken ve geç nöbet grubunun her ikisinde de iskemik inme etiolojisinde en sık olarak büyük arter aterosklerozu tespit edildi. Bu sonuç Kilpatrick'in 1000 hastalık çalışması ile uyumlu bulundu (92).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda iskemik inmelerde; kardioembolik kökenlilerde nöbet riskini yüksek bildiren çalışmalar olduğu gibi, aterotrombotik kökenlilerde nöbet oranının yüksek olduğunu bildirenler de vardır (40,133).Kardiyak embolilerde olduğu kadar büyük damar hastalığında da kortikal infarktlar oluşmakta ve bu durum nöbet gelişimine neden olabilmektedir (14).

Kotila ve ark. (126) yaptıkları bir çalışmada ilk bir ay içinde izlenen nöbetlerin %60'ının inme ile aynı anda olduğunu bildirmişlerdir. Giroud ve ark. (24) bu oranı %89 olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda da ilk bir ayda geçirilen nöbetlerin inme ile aynı anda nöbet geçirenlere oranı %19,2'dir. Bu oranın farklı olmasının nedeni çalışmamıza sadece iskemik inmeleri dahil etmemiz olabilir.

Burn ve ark. (134) ise inme başlangıcında (ilk iki saatte) hastalarının %2'sinde epileptik nöbet saptamıştır. Gupta ve ark. (79) nöbetlerin %33 kadarının ilk iki hafta içinde görüldüğünü ve bunların da %90'ının inme sonrası ilk gün içinde meydana geldiğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ilk iki haftada nöbet geçirenlerin tüm nöbet geçirenlere oranı %48'dir. Kopenhag inme çalışmasında, 1197 hasta prospektif olarak değerlendirilmiş, hastaların %4,2'sinin ilk 14 gün içinde, bunların da %66'sının ilk 24 saat içinde epileptik nöbet geçirdiği saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise 299 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ilk 2 haftada nöbet geçirme oranı %8 olarak bulunmuş. İlk 24 saatte nöbet geçirme oranı %20 olarak bulunmuştur (134). Vespa ve ark. (135) ilk 72 saat içinde intraserebral hemorajili hastaların %28'inde, iskemik inmelilerin ise %6'sında nöbet gözlemiştir. Olsen (78) inme sonrası erken nöbet oranını %5 olarak saptamış ve en sık ilk 24 saat içinde nöbet gözleendiğini vurgulamıştır. Bizim çalışmamızda da erken nöbet oranı %8 olup, en sık ilk 24 saat içindedir.

Status epileptikusun lobar hematomlu hastalarda daha sık görüldüğü ve inme sonrası epileptik nöbet geçiren hastalarda %8-25 oranında saptandığı bildirilmiştir (133, 134, 136-138). Bizim iskemik inme tanısıyla çalışmaya dahil ettiğimiz 3 hastada, %6 oranında status epileptikus görüldü. Çalışmamızda bu oranın düşük olması çalışmaya dahil edilme kriterleri arasında 1 yıllık sağkalımın olması ve çalışmaya sadece iskemik inmeli hastaların dahil edilmesi idi. Bir yıl içinde ex olan ve status epileptikusa giren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Status epileptikusa giren hastaların etyolojileri incelendiğinde hastalardan bir tanesi sistemik lupus eritamatozusa bağlı posterior sistem enfarktıydı, diğeri kardioembolik bilateral ACA enfarktıydı, diğeri sol internal karotis arter oklüzyonuna bağlı sol MCA enfarktıydı.

İskemik inme hastalarında MCA alanındaki lezyonlarda nöbet riskinin arttığını bildiren çalışmalar da vardır. Dodge ve ark. (139) inme sonrası nöbet izlenen hastalarda elektriksel uyarım ile en düşük nöbet eşiğinin sensorimotor korteks alanında olduğunu saptamıştır.

Biz de çalışmamızda inme sonrası nöbet görülme oranını; MCA alanında %86, MCA enfarktında nöbet görülme oranı ise %17,6'dır. Çalışmamızda nöbet geçirme

oranı MCA enfarktlarında oran olarak en yüksekken, anlamlı istatistiksel sonuç elde edilemedi.

İnmenin şiddeti ve inme olduğu anda bilincin etkilenmesinin, ajite konfüzyonel tablo görülmesinin de inme sonrası nöbet gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (19). Bazı çalışmalar inmenin şiddeti nöbetler arasında prediktif bir değer bulunduğunu gösterir (7). Zang ve ark. (140) yaptığı metanalizde inme şiddetini analiz etmek için 6 çalışma incelenmiştir ve inme şiddeti ile nöbet geçirme arasında anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda mRs ile nöbet geçirme arasında güçlü bir ilişki tespit edildi.

Bazı in vitro çalışmalarda İV rt-PA'nın nörotoksik olduğu kanıtlanmıştır (141). İV rt-PA'nın epileptojen olduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir (142-144). Hafeez ve ark. (145) tarafından trombolitik ilaçların kullanılmasını takiben ortaya çıkan parsiyel status epileptikus bildirilmiştir. Rodan ve ark. (146) her birinde oldukça iyi nörolojik iyileşme olan üç hastada trombolizisi takip eden epileptik nöbetler rapor etmiştir. Alveres ve ark. (147) İV rt-PA ile tedavi edilen hastalarda rekanalizasyondan ve intraserebral hemorajiden bağımsız nöbet olasılığının arttığını belirtmişlerdir. Yeni bir çalışmada ise trombolizin, muhtemelen iskemik beyin bölgelerinin daha iyi reperfüzyonu nedeniyle geç başlangıçlı nöbetlerin ortaya çıkmasını kısmen engelleyebileceğini ortaya koymuştur. Reuck ve ark. (148) 37 İV rt-PA ile tedavi edilen grupta nöbet insidansını %10,5 bulmuşlardır.

İV rt-PA ölüm ve sakatlığı azaltır. Akut iskemik inme hastalarında intravenöz trombolitik tedavi; gerek randomize gerekse günlük kullanımına ilişkin uluslararası veritabanı kayıtlarında güvenli ve etkin bulunmuş ve son yılların en önemli tedavi stratejisi olmuştur (64).

Olgu sunumlarının aksine İV rt-PA'nın iskemik inmede etkinliğini gösteren randomize çalışmalarda yan etki olarak nöbetler rapor edilmemiştir (64,66). Trombolitik tedavi alan 92 hastanın 8'i (%8,6) nöbet geçirmiş olup, almayan 207 hastanın 42'si (%20,2) nöbet geçirmiştir (p:0,021), (OR:2,673). Trombolitik tedavi almayanlar alanlara göre 2,673 kat fazla nöbet geçirmektedir. Çalışmamızda trombolitik tedavi alan hastalarda status olgusu yoktur. Çalışmamızda İV rt-PA ile tedavi edilen grupta mRs skorları daha düşük bulunmuştur. İV rt-PA ile tedavi edilen

grupta inme şiddetinin daha az olması daha az inme sonrası nöbet gelişme nedenini açıklar.

Vaka seçimi iyi yapıldığı takdirde intravenöz tedaviye cevap vermeyen pıhtı yükü fazla majör damar oklüzyonlu hastalarda endovasküler tedavi iyi bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca İlk 4,5 saatten sonra başvuran ve nörogörüntüleme yöntemleriyle iskemik inmeyle ilgili değişikliklerin az olduğu vakalarda, intravenöz trombolitik tedaviye kontrendikasyonu olan vakalarda endovasküler tedavi stratejileri kullanılabilir. Özellikle BT’de hiperdens internal karotis arter ve proksimal orta serebral arter bulgusu olan hastaların tek başına intravenöz trombolitik tedaviden faydalanmadıkları saptanmıştır (149).

Kliniğimizde endovasküler tedavi intravenöz tedaviye cevap vermeyen, pıhtı yükü fazla majör damar oklüzyonlu hastalara yapıldığından endovasküler tedavi nöbet ilişkisi mRs’si 5 olan hastalar içinde analiz edildi. Endovasküler müdahale yapılanlar daha yüksek oranda nöbet geçirmelerine rağmen aralarında anlamlı istatistiksel sonuç bulunamadı. Literatürde endovasküler girişim ile nöbet ilişkisini inceleyen çalışma bulunamamıştır.

İnme sonrası gelişen nöbetlerde kortikal etkilenmenin en güvenilir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. Bununla birlikte subkortikal tutulumunda nöbetlere yol açabileceği ileri sürülmektedir (14). Literatürde inme sonrası nöbeti olan hastalarda kortikal tutulum oranı %87’ye ulaşmaktadır (13). Korteksi etkileyen lezyonlarda %17 oranında nöbet ortaya çıkmaktadır. Bladdin ve ark.(15) çalışmasında, kortikal tutulum bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde, farklı çalışmalarda da birden fazla lobun tutulumun inme sonrası nöbet ve inme sonrası nöbet gelişiminde bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamız literatür ile uyumlu olup nöbet geçiren hastalar arasında kortikal tutulum oranı %88 olup, kortikal tutulumu olanlarda nöbet geçirme oranı ise %20,7dir.

Bazı çalışmalar, hemorajik transformasyonun nöbetleri artırdığını göstermiştir. İnme sonrası nöbet geçiren hastalarda hemorajik infarktın daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (15). İnmenin başlangıcında epileptik nöbetlerin hemorajik infarktlardaki sıklığı %19,2, hemorajik inmede %15,6 veya yüzeysel iskemik infarktlarda %6,2 olarak belirlenmiştir (99). İlk kez inme geçirmiş 368 iskemik inme hastasının

prospektif çalışmasında nöbet geçiren hastalarda, hemorajik transformasyonun bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (21). Bu durumda özellikle kan ürünlerinin özellikle de demirin epileptojeniteye ve artmış infarkt alanına katkısının olabileceği söylenebilir. Bateman ve ark. (150) ise iskemik inmeli hastalarda hemorajik transformasyonun tetikleyici olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda status epileptikusa giren hastalarda hemorajik transformasyon yoktu. Santamarina ve arkadaşları hemorajik transformasyon ve nöbet geçirme arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (151).

Bizim çalışmamızda hemorajik transformasyonu olan 52 hastanın 13'ü (%25) nöbet geçirmiştir. Hemorajik transformasyonu olmayan 210 kişinin 37'si (%15) nöbet geçirmiştir. Hemorajik transformasyonu olan grupta nöbet geçirme oranı yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir (p:0,120).

İnme sonrası ortaya çıkan nöbetlerin çoğunlukla parsiyel tipte olduğu kabul edilmiştir. Bununla beraber erken nöbetlerin parsiyel, geç nöbetlerin ise jeneralize olduğuna dair yayınlar vardır (79). Bazı çalışmalarda nöbetin erken veya geç başlamasıyla nöbet tipi arasında ilişki saptanmamışsa da, erken dönemde gelişen nöbetlerde parsiyel nöbetlerin daha fazla olduğunu destekleyen çalışmalar vardır (12,14). Kopenhag inme çalışmasında, inme sonrası gözlenen tüm nöbetlerde parsiyel nöbetlerin %68'i basit parsiyel veya fokal başlangıçlı sekonder jeneralize nöbet şeklinde saptanmış, nöbetlerin sadece %22'si primer jeneralize nöbet olarak değerlendirilmiştir (134). İnme hastalarında ki nöbetler, özellikle kompleks parsiyel nöbetlerin tanımlanması güç olabilir (152). Bu durumda ayırıcı tanı açısından tekrarlayan iskemik inme, vazovagal kollaps, hipoglisemi ve diğer metabolik sorunlar, senkop ve kardiyak aritmiler ve hiperventilasyon göz önünde bulundurulmalıdır (153-154). Nonkonvulsif status epileptikus, epilepsia parsiyalis continua ve afazik nöbetleri saptamak her zaman mümkün olmayabilir (103). Akut dönemde EEG bulguları olmaksızın bu nöbetleri tanımlamak imkansızdır. Çalışmalarda epileptik nöbetlerin oluşma sıklığının ölçülmesi ve tipinin belirlenmesi güç olmaktadır (116). Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için nöbet tipinin belirlenmesinde hastadan yada hasta yakınından alınan anamnezin güvenilirliği düşük olması nedeniyle nöbet tipi analiz edilmedi. Etyolojinin açıklanmasında, lezyonun büyüklüğü hakkında ve yeterli bilgi vermese de EEG; nöbetlerin ve özellikle nonkonvulsif SE'nin tanımlanmasında çok

yararlıdır. EEG monitorizasyonu özellikle yoğun bakım ünitelerinde yardımcıdır. PLED'ler gibi epileptiform deşarjlar; inme sonrası ilk haftalarda sıklıkla ortaya çıkabilir. Bu nedenle EEG, bu gibi olgularda mutlaka çekilmelidir (155).

Çalışmamızda bilateral ACA enfarktı olan bir hastada nonkonvulsif status epileptikus tespit edilmiştir. Eğer EEG çekilmeseydi bilateral frontal enfarkta sekonder akinetik mutizm ile karıştırılabilirdi.

PLED'i olan akut inme hastalarında hiperglisemi gibi metabolik bozukluklara veya yüksek ateşe daha fazla rastlanmaktadır. PLED'lerin akut ve şiddetli inmelerde ve özellikle de kortikal tutulumlarda daha sık görülebildiği de unutulmamalıdır (156).

İnme sonrası ortaya çıkan nöbetlerde EEG'de; periyodik epileptiform lateralize deşarjlar, fokal epileptik aktivite, fokal yavaşlama, diffüz yavaşlama yanında normal olgularda bildirilmektedir (14). Olgularımızda en sık fokal ve jeneralize yavaşlama bulguları kaydedilmiştir.

İskemik inme için dekompresif kraniyektomi uygulaması, en azından ABD'de giderek artmaktadır (157). Bu durum, uygun olarak seçilmiş hastalarda, sağkalımı arttırdığını bildiren 3 randomize klinik çalışma ile doğrulanmıştır (158). Bu şekilde tedavi edilen ve kurtulan hastaların sayısı arttıkça ve kraniyumun kraniyektomi sonrası onarılmasıyla ortaya çıkabilecek görece yüksek enfeksiyon riski ile postoperatif ekstra-aksiyel hemorajiler ve gecikmiş hidrosefali oluşumunun da anlaşılmasıyla, komplikasyonların ve sonuçların daha iyi ortaya çıkmaktadır (159). Creutzfeldt ve ark. (160) retrospektif olarak, 2002 ve 2011 yılları arasında, orta serebral arter bölgesindeki enfarktüstten dolayı, dekompresif kraniyektomi geçiren 55 hastayı değerlendirdiler. Cerrahi sonrası 1 sene içinde, hastaların %49'unun nöbetleri olduğunu ve %45'inin epilepsi geçirdiğini buldular. Nöbetler erkek hastalarda daha sıklıkla görüldü. Nöbetler, kraniyoplasti sonrası hemen görülme eğilimindeydi.

Eğer nöbetler, sıklıkla tekrarlıyorsa, bu durumda belki de profilaktik AEİ kullanımı etkili olabilir. Her ne kadar nörocerrahide subaraknoid hemoraji ve beyin tümörleri gibi hastalıklarda, AEİ'lerin yaygın profilaktik kullanımından bir uzaklaşma söz konusu ise de, bunun nedeni, inmeli hastalarda nöbetlerin göreceli düşük insidansından ve de bazı eski AEİ'lerin yan etkilerinden kaynaklanmaktadır (161). Santamarina ve ark. (151) ile Creutzfeldt'in (160) verileri benzer olup dekompresif kraniyotomi uygulanan malign MCA enfarktlı hastalarda nöbetlerin prevalansı ve ilk

nöbetin ortaya çıkış zamanı bakımından (7-8 ay arasında) iki çalışma uyumludur. Benzer şekilde her iki çalışmada da, nöbet ve diğer faktörler arasında mesela NIHSS skoru, lateralite veya profilaktik AEİ kullanımı arasında ilişki bulunmadı.

Bizim çalışmamızda 13 dekompresif kraniyektomi uygulanan malign MCA enfarktı mevcuttu. Dekompresif cerrahi uygulanan grupta nöbet geçirme oranı %38,5 olup diğer popülasyona göre nöbet geçirme riski 3,35 kat kadar artmıştır.

Çalışmamızda profilaktik AEİ kullanımı %10'du ve Santamarina ve ark. (151) verileri ile uyumlu olup primer profilaksi ve nöbet geçirme arasında ilişki bulunamadı. Bunun muhtemel sebebi klinisyenin nöbet geçirme riski yüksek hastaya profilaksi başlamasından kaynaklanıyordu. Kohrane analizdede önerildiği gibi iskemik inmeli hastada profilaktik AEİ tedavisinin nöbet geçirmeyi engelleyip engellemediğini analiz etmek için çalışmanın çift kör plasebo olması gerekmektedir (115).

Çalışmamızda AEİ kullanan hasta sayısı 80 olup, 59 hasta ile en sık kullanılan AEİ levatirasetamdı. Bunun muhtemel sebebi Levatirasetam doğrusal farmokokinetik özellik gösterir, vücutta birikme özelliği nadirdir. Renal yolla elimine edilir. İlaç etkileşimi yok veya ihmal edilebilir. Proteinlere bağlanması az ve karaciğerde metabolize edilmemektedir (163). En çok kullanılan AEİ'nin levatirasetam olması yakın tarihli çalışmalarla benzerdir (151,160).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. 172'si (%57,5) erkek, 127 si (%42,5) kadın olan toplam 299 hasta çalışmaya dahil edildi.
2. Tüm hastaların yaş ortalaması 63,58+11,3 idi.
3. Hastaların hastaneye geliş mRs ortalaması 4,01+1,3, taburculuk mRs ortalaması 3,09+1,5, yıl sonu mRs 2+1,4 idi.
4. Hastaların 50'si (16,7) ilk bir yıl içinde nöbet geçirmiştir, 249'u (%83,3) ilk seneyi nöbetsiz geçirmiştir.
5. Nöbet geçirme zamanı ile nöbet geçirme arasında anlamlı istatistiksel sonuç elde edilememiştir.
6. Hastaların 24'ü (%8) ilk 15 günde yani erken inme sonrası nöbet geçirmiş, hastaların 38'i (12,7) ise geç inme sonrası nöbet geçirmiştir. Hastaların 12'si erken ve geç inme sonrası nöbet geçirmiştir.
7. Cinsiyet ve nöbet arasında anlamlı istatistiksel sonuç saptanmadı.
8. Etyoloji ve nöbet geçirme arasında anlamlı istatistiksel sonuç elde edilip, tüm nöbet geçirenlerde, erken inme sonrası nöbet geçirenlerde ve geç inme sonrası nöbet geçirenlerde en sık etyolojik faktör olarak aterosklerotik damar hastalığı saptandı.
9. Hemorajik transformasyon ve nöbet geçirme arasında anlamlı istatistiksel sonuç saptanmadı.
10. Trombolitik alan hastaların daha düşük oranda inme sonrası nöbet geçirdiği saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
11. Trombolitik almayan hastalar alan hastalara göre 2,673 kat fazla nöbet geçirmektedir.
12. Dekompresif kraniyektomi ve nöbet geçirme arasında anlamlı istatistiksel sonuç elde edilmiştir.
13. Dekompresif kraniyektomi yapılan hastalar, yapılmayan hastalara göre 3,34 kat fazla nöbet geçirmektedir.
14. Kortikal tutulum ve nöbet geçirme arasında anlamlı istatistiksel sonuç elde edilmiştir.
15. Kortikal tutulumu olanlar olmayanlara göre 3,5 kat fazla nöbet geçirmektedir.

16. Damar sulama alanı ile nöbet geçirme arasında anlamlı istatistiksel sonuç elde edilememiştir.
17. Nöbet geçirme ve mRs arasında anlamlı istatistiksel sonuç elde edilmiştir. İnme şiddeti arttıkça hastalar daha fazla nöbet geçirmektedir.
18. Profilaktik AEİ kullanma ile nöbet geçirme arasında anlamlı istatistiksel sonuç elde edilememiştir. Bu durum klinisyenin nöbet geçirme riskinin yüksek olan hastaya AEİ başlamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kohrane analizdede önerildiği gibi bu durumun analiz edilebilmesi için çalışmanın çift kör plasebo olması gerekmektedir.
19. Nöbet geçiren tüm hastalara ilk nöbetten itibaren AEİ başlanmış olup, 10 hasta tedavi sonrası sık nöbet geçirmiş, 22 hasta seyrek nöbet geçirmiş, 18 hasta nöbetsiz idi.
20. Çalışmamızda ve birçok çalışmada en çok kullanılan AEİ levatirasetamdır.

KAYNAKLAR

1. Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet* 2005;365 (9478):2160.
2. World.Health.Organization[online].WHO.http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_16_death_from_stroke.pdf [10.12.2013].
3. Neurological disorders; a public health approach. In *Neurological disorders A Public Health Challenge*. WHO 2006, WHO Press Switzerland, chap. 3,pp:151-163.
4. Luhdorf K, Jensen LK, Plesner AM. Etiology of seizure in the elderly. *Epilepsia*,1986;27:458-463).
5. Thomas RJ. Seizures and epilepsy in the elderly. *Arch Intern Med*. 1997;157:605-617.
6. Forsgren L, Burcht G, Erikson S, et al. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective populations-based study. *Epilepsia*, 1996;37:224-229.
7. Lossius MI, Ronning OM, Mowinckel P et al. Incidences and predictors for poststroke epilepsy. A Prospective controlled trial. The Akershus stroke study. *Eur J Neurol*,2002;9:365-368.
8. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke*, 2004;35:1769-1775.
9. Hesdorffer DC, Verity CM. Risk factors. Engel, Jr and TA Pedley, ed. *Epilepsy: A comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:59-67.
10. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW. The Harvard Cooperative stroke registry: a prospective registry. *Neurology*, 1978;28:754-762.
11. Meyer JS, Charney JZ, Rivera VM, et all. Cerebral embolization: prospective clinical analysis of 42 cases. *Stroke*,1971;2:541-554.

12. Lancman ME, Golimstok a, Norscini J, et all. Risk factors for developing seizures after a stroke. *Epilepsia*, 1993;34(1):141-143.
13. Burn J, Dennis M, Bamford J,et all. Epileptic seizures after a first stroke: Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ*,1997;13;315(7122):1582-1587.
14. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002;59:195-202.
15. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R,et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000;57:1617-1622).
16. Paolucci S, Silvestri G, Lubich S, Pratesi L, Traballese M, Gigli GL. Poststroke late seizures and their role in rehabilitation of inpatients. *Epilepsia* 1997;38:266-70.
17. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996;46:385-8.
18. Szaflarski JP, Rackley AY, kleindorfer DO, Khoury J, Woo D, Miller R, et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. *Epilepsia* 2008;49:974-81.
19. Bogousslavsky J, Martin R, Regli F, Despland PA, Bolyn S. Persistent worsening of stroke sequelae after delayed seizures. *Arch Neurol* 1992;49:385-8.
20. Arboix A, Cornes E, Garcia-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Balcells M. Prognostic value of very early seizures for in-hospital mortality in atherothrombotic infarction. *Eur Neurol* 2003;50:78-84.
21. Vernio S, Brown Jr RD, Sejvar JJ, Sicks JD, Petty GW, O'Fallon WM. Cause-specific mortality after first cerebral infarction: a population-based study. *Stroke* 2003;34:1828-32.
22. Alberti A, Paciaroni M, Caso V, Venti M, Palmerini F, Agnelli G. Early seizures in patients with acute stroke: frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:715-20.

23. Sun DA, Sombati S, DeLorenzo RJ. Glutamate injury-induced epileptogenesis in hippocampal neurons: an in vitro model of stroke-induced "epilepsy". *Stroke* 2001;32:2344-2350.
24. Giraud M, Gras P, Fayolle H, et al. Early seizures after acute stroke: a study of 1640 cases. *Epilepsia* 1995;35:959-964.
25. Lo YK, Yiu CH, Hu HH, et al. Frequency and characteristics of early seizures in Chinese acute stroke. *Acta Neurologica Scandinavica* 1994;90:83-85.
26. Cerebrovascular Disorders. A clinical and research classification. WHO Offset Publ. No:43 Ceneva, 1978.
27. Stroke--1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. *Stroke*. 1989 Oct;20(10):1407-31.
28. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;40:2276-2293.
29. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG; TIA Working Group. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002;347:1713-1716.
30. Elkind MSV, Sacco RL. Serebrovasküler Hastalığın Patogenezi, Sınıflandırılması ve Epidemiyolojisi. Doğu o. (Çeviri Ed.) Merritt's Neurology. 12. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2012;ss:250-263.
31. Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet* 2005;365 (9478):2160-1.

32. Sacco RL. Serebrovasküler hastalığın patogenezi, sınıflandırılması ve epidemiyolojisi. Baslo B, Gürses C (Çeviri Ed.). Merritt's Neurology. 11. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2008;ss:275-290.
33. Pleis JR, Lethbridge-Cejku M. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2005. Vital Health Stat 10. 2006;(232):1-153.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of stroke: United States, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007;56:469-474.
35. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2008 Update A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008;117:e25-e146.
36. Neurological disorders; a public health approach. In Neurological disorders A Public Health Challenge. WHO 2006, WHO Press Switzerland, chap. 3, pp 151-163.
37. Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004- (Ed) Ünivar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N. Ankara 2006, RSHMB Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Aydoğdu Ofset Matbaacılık,2007,pp 24-41.
38. Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hıfzısıhha Merkezi Müdürlüğü, Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışması, (Hastalık Yüğü Final Raporu), Ankara 2004,pp:138-152
<http://www.tusak.saglik.gov.tr/pdf/nbd/raporlar/hastalikyukuTR.pdf> Erişim: Haziran 2009.
39. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N ve ark (İzmir, Ege Üniv. Hastanesi). Türkiye'de beyin damar hastalıkları için major risk faktörleri: Türk çok merkezli strok çalışması. Türk BDH Derg 2000;6:31-35.
40. Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, Sirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients. Cerebrovasc Dis. 1998 Sep-Oct;8(5):278-88.

41. Hallström B, Jönsson A-C, Nerbrand C, Norrving B, Lindgren A. Stroke incidence and survival in the beginning of the 21st century in southern Sweden comparisons with the late 20th century and projections into the future. *Stroke* 2008;39:10-15.
42. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: A review of available data. *Eur J Neurol* 2006;13:581–598.
43. Nortje J, Menon DK. Applied cerebrovasculer physiology. *Anaesthesia & intensive care medicine* 2004;5(10):325-331.
44. Can U. Klinik serebrovasküler fizyoloji. Emre M (Ed.). *Nöroloji Temel Kitabı*. 1. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2013;ss:685-687.
45. Aaslid R, Lindegaard K.F, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation Dynamics in humans. *Stroke* 1989;20:45-52.
46. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra *Stroke* 1981;12;723-725.
47. Martin RL, Lloyd HG, Cowan A. The early events of oxygen and glukoz deprivation. Setting the scene for neuronal death. *Trends Neurosci* 1994;17.251-7.
48. Dugan LL, Choi DW. Excitotoxicity, free radicals, and cell membrane changes. *Ann Neurol* 1994;35:17-21.
49. Chen M, Lu TJ, Chen XJ, Zhou Y, Chen Q, Feng XY, et al. Differential roles of NMDA receptor subtypes in ischemic neuronal cell death and ischemic tolerance. *Stroke* 2008;39:3042-8.
50. Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol* 2007;184:53-68.
51. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology* 2008;55:363-89).

52. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C, Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526.
53. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kapelle J, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, The TOAST investigators. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke*.1993;24:35-41.
54. Arsava M. İnme Sınıflandırması. Emre M (Ed.). *Nöroloji Temel Kitabı*. 1. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2013;ss:692-695.
55. Gan R, Sacco RL, Kargman DE, Roberts JK, Boden-Albala B, Gu Q. Testing the validity of the lacuner hypothesis: the Northern Manhattan stroke study experience. *Neurology*. 1997;48(5):1204-1211.
56. Balkan S: Serebrovasküler Hastalıklar, Güneş Kitabevi Yayınları 2002;5:51-52.
57. Utku U, Çelik Y. İnmede etyolojik sınıflandırma ve risk faktörleri Ed:Sevin Balkan.Güneş Tıp Kitapevleri 2009;s:51-62.
58. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel Lj, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary Prevention of İschemic Stroke. *Stroke* 2006;37:1583-1633.
59. Tutar E, Tokuç G, Öktem S. Hemostaz. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2000;11:946-949.
60. Collen D, Lijnen HR. Recent developments in thrombolytic therapy. *Fibrinolysis Proteolysis* 2000;14:66–72.
61. Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MUST-I) Group. Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. *Lancet* 1998;346:1509-1514.
62. Nogueira RG, Schwamm LH, Hirsch JA. Endovascular approaches to acute stroke, part 1: drugs, devices, and data. *AJNR* 2009;30:649-661.
63. Karaalp A. Trombolitik (Fibrinolitik) İlaçlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(26):35-41).

64. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke tPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581–1587.
65. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004;363:768-774.
66. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1317-1329.
67. Kutluk K. (Trombolitik tedavi çalışma grubu adına). Akut iskemik inmede trombolitik tedavi. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2009 15:2;35-39).
68. Türk.Nöroloji.Derneği[online].<http://www.noroloji.org.tr/html/file/TND%20kilavuz%2002-2007.pdf> [16.01.2014].
69. Furlan A, Higashida R, Wechsler, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A randomized controlled trial, Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 1999;282:2003-11.
70. Özdemir AÖ. Endovascular Treatment Strategies in Acute Ischemic Stroke. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2012;5(2):45-53.
71. Işıkkay CT. Akut İnmeye Yaklaşım. *Yoğun Bakım Dergisi* 2003;3(4):225-235.
72. Arsava EM, Topçuoğlu MA, Dalkara T. Akut iskemik inme tedavisi. Emre M (Ed.). *Nöroloji Temel Kitabı*. 1. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2013;ss:740-747.
73. Baş DF, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Yeni antikoagulanlar perspektifinde atriyal fibrilasyon ve inme. *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases* 2013;19(2):35-45.
74. Muir KW, Lees KR. Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. *Stroke* 1995;26:503-13.

75. Krespi Y, Bahar SZ. İskemik beyin damar hastalıklarında tanı ve tedavi yaklaşımları. Öge AE (Ed.). İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları-Nöroloji. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. 2004;ss:261-277.
76. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;224(4):489-501.
77. Lamy C, Domigo V, Semah F, et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2003;60(3):400-404.
78. Olsen TS. Post-stroke epilepsy. *Curr atheroscler Rep*,2001;3(4):340-344.
79. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, et al. Postinfarction seizures: a clinical study. *Stroke* 1988;19:1477-1481.
80. Sutor B, Luhmann HJ. Involvement of GABA-B receptors in convulsant-induced epileptiform activity in the rat neocortex in vitro. *Eur J Neurosci* 1998;10:3417-3427.
81. Heiss WD, Huber M, Fink GR, et al. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:193-203.
82. Reith J, Jorgensen HS, Nakayama H, et al. Seizures in acute stroke: predictors and prognosis significance. The Copenhagen stroke study. *Stroke* 1997;28:1585-1589.
83. Buchkremer-Ratzmann I, August M, Hagemann G, et al. Epileptiform discharges to extracellular stimuli in rat neocortical slices after phototrombotic infarction. *J Neurol Sci* 1998;156:133-137.
84. Kessler KR, Schnitzler A, Classen J, et al. Reduced inhibition within primary motor cortex in patients with post-stroke focal motor seizures. *Neurology* 2002;59:1028-1103.
85. Williams AJ, Lu XM, Slusher B, et al. Electroencephalogram analysis and neuroprotective profile of the acetylated-alpha- linked acidic dipeptidase inhibitor GPI 5232, in normal and brain- injured rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:48-57.

86. Vila N, Castillo J, Davalos A, et al. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:2325-2329.
87. Vezzani A, Ravizza T, Balosso S, et al. Glia as a source of cytokines: Implications for neuronal excitability and survival. *Epilepsia* 2008;49 (suppl 2):24-32.
88. Ravizza T, Gagliardi B, Noe F, et al. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: Evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2007;29:142-160.
89. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34(4):592-6.
90. Arboix A, Comes E, Massons J, et al. Relevance of early seizures for in hospital mortality in acute cerebrovascular disease. *Neurology*,1996;47:1429-1435.
91. Arboix A, Garcia-Eroles L, et al. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke*,1997;28:1590-1594.
92. Killpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, et al. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol*,1990;47:157-160.
93. Killpatrick CJ, Davis SM, Hopper JL, et al. Early seizures after acute stroke. Risk of late seizures. *Arch Neurol*,1992;49:509-511.
94. Matsumura T, Kojima S, Shizowa R. Late onset seizures in cerebral infarction-clinical study of late onset seizures in cortical stroke infarction. *Rinsho Shinkeigaku*,1993;33(1):95-97.
95. Cheung CM, Tsoi TH, Yeung MA, et al. Epileptic seizure after stroke in Chinese patients. *J Neurol* 2003;250:839-843.
96. Heuts-van Raak L, Lodder J, Kessels F. Late seizures following a first symptomatic brain infarct are related to large infarcts involving the posterior area around the lateral sulcus. *Seizure* 1996;5(3):185-94.
97. Awada A, Omojola MF, Obeid T. Late epileptic seizures after cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1999;99:265-268.

98. Bentes C, Pimentel J, Ferro JM. Epileptic seizures following subcortical infarcts. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:331-334.
99. Davalos A, Cendra de E, Molins A, et al. Epileptic seizures at the onset of stroke. *Cerebrovasc Dis* 1992;2:327-331.
100. Willmore LJ, Sybert GW, Munson JB. Recurrent seizures induced by cortical iron injection. *Ann Neurol* 1978;4:329-336.
101. Ueda Y, Willmore IJ. Sequential changes in glutamate transporter protein levels during iron-induced epileptogenesis. *Epilepsy Res* 2000;39:201-209.
102. Lambrakis CC, Lancman ME. 1998 The phenomenology of seizures and epilepsy after stroke. *J Epilepsy* 1998;11:233-240.
103. Aminoff MJ, Parent JM. Comorbidity in adults. In Engel J, Jr, Pedley TA eds. *Epilepsy a Comprehensive Textbook*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:2007-2019.
104. Lee H, Lerner A. Transient inhibitory seizures mimicking crescendo TIAs. *Neurology* 1990;40(1):165-166.
105. Fisher CM. Transient paralytic attacks of obscure nature: the question of non-convulsive seizure paralysis. *Can J Neurol Sci.* 1978;5(3):267-273.
106. Wee AS. Unilateral asterixis: case report and comments. *Eur Neurol* 1986; 25(3):208-211.
107. Futty DE, Connealy M, Dyken ML, et al. Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischemic attacks. V. Symptom analysis. *JAMA* 1977;238 (22):2386-2390.
108. Erdinc O. Ischemic stroke and epileptic seizures. *Journal of Turkish Cerebrovascular Diseases* 2010;16(2):31-35.
109. Krakow K, Sitzer M, Rosenow F, Steinmetz H, Foerch C; Arbeitsgruppe Schlaganfall Hessen. Predictors of acute poststroke seizures. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30(6):584-9.
110. Bazil CW, Herman ST, Pedley TA. Focal electroencephalographic abnormalities. In Ebersole JS, Pedley TA, eds. *Current Practice of Clinical*

Electroencephalography, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:303-347.

111. Neufeld MY, Vishnevskaya S, Treves TA, et al. Periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs) following stroke are associated with metabolic abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102:295-298.
112. Sivacı A.Ö, Örün M.O, Demir B.A, Bora İ. Correlation between lesion location and EEG Findings in post-stroke epilepsy. *Epilepsi*.2015;21(1):20-24.
113. Gilad R, Lampl Y, Eschel Y, et al. Antiepileptic treatment in patients with early postischemic stroke seizures: a retrospective study. *Cerebrovasc Dis*,2001;12(1):39-43.
114. Temkin NR. Antiepileptogenesi sand seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001;42:515-24.
115. Kwan J, Wood E. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005398.
116. Van Tuijl JH, van Raak EP, de Krom MC, Lodder J, Aldenkamp AP. Early treatment after stroke for the prevention of late epileptic seizures: a report on the problems performing a randomised placebo-controlled double-blind trial aimed at anti-epileptogenesis. *Seizure*. 2011;20(4):285-91.
117. Ferro JM, Pinto F. Poststroke epilepsy: epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs Aging*. 2004;21(10):639-53.
118. Gilad R, Sadeh M, Rapoport A, Dabby R, Boaz M, Lampl Y. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clin Neuropharmacol*. 2007; 30(4):189-95.
119. Consoli D, Bosco D, Postorino P, Galati F, Plastino M, Perticoni GF, Ottonello GA, Passarella B, Ricci S, Neri G, Toni D; EPIC Study. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). *Cerebrovasc Dis*. 2012; 34(4): 282-9.

120. Demir T, Aslan K, Balal M, Bozdemir H. Clinical features of poststroke epilepsy and relationship with prognosis. [Article in Turkish] *Epilepsi* 2013;19(3):121-6.
121. Wang G, Jia H, Chen C, Lang S, Liu X, Xia C, et al. Analysis of risk factors for first seizure after stroke in Chinese patients. *Biomed Res Int* 2013;2013:702871.
122. Berges S, Moulin T, Berger E, Tatu L, Sablot D, Challier B, Rumbach L. Seizures and epilepsy following strokes: recurrence factors. *European Neurology* 2000; 43: 3-8.
123. Lesser RP, Luders H, Dinner DS, Morris HH. Epileptic seizures due to thrombotic and embolic cerebrovascular disease in older patients. *Epilepsia* 1985;26:622-630.
124. Hornig CR, Buttner T, Hufnagel A, Schrideer- Rosenstock K, Dorndorf W. Epileptic seizures following ischemic cerebral infarction: clinical picture, CT findings and prognosis. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1990; 239:379-383.
125. Sung CY, Chu NS: Epileptic seizures in thrombotic stroke *J Neurol* 1990; 237: 166-170.
126. Kotila M, Waltimo O. Epilepsy after stroke. *Epilepsia* 1992;33(3):495-8.
127. Kammergaard LP, Olsen TS. Poststroke epilepsy in the Copenhagen stroke study: incidence and predictors. *J Stroke Cerebro- vasc Dis* 2005;14(5):210-4.
128. Kraus JA, Berlitz P. Cerebral embolism and epileptic seizures-the role of the embolic source. *Acta Neurol Scand.* 1998;97:154–158.
129. Richardson EP, Dodge PR. Epilepsy in cerebral vascular disease; a study of the incidence and nature of seizures in 104 consecutive autopsy-proven cases of cerebral infarction or hemorrhage. *Epilepsia.* 1954;3:49–74.
130. Black SE, Norris JW, Hachinski VC. Post-stroke seizures. *Stroke.* 1983;14:134.
131. Bogousslavsky JL, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke.* 1988;19:1083–1092.

132. Kittner SJ, Sharkness CM, Price TR, Plotnick GD, Dambrosia JM, Wolf PA, Mohr JP, Hier DB, Kase CS, Tuhim S. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINCDS Stroke Data Bank: historical features. *Neurology*. 1990;40:281–284.
133. Özkara Ç, Yılmaz N, Demir H, Küçükoglu H, Baybaş S. Serebro- vasküler Hastalıklara Bağlı Gelişen Epilepsi Nöbetleri. *Epilepsi* 1995;1:23-7.
134. Işıkkay CT, Mutluer N: Strok komplikasyonları, serebro- vasküler hastalıklar (Balkan S. Ed) Ankara, Güneş Kitabevi Yayın 2002:313-328.
135. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, et al: Acute seizures after intracerebral hemorrhage: A factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 60: 1441-1446,2003.
136. Ettinger AB: Structural causes of epilepsy tumors, cysts, stroke, and vascular malformations; neurologic clinics epilepsy II: Special Issues (Devinsky OD ed) 12(1):41-56,1994.
137. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL: Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 57:200-206,2001.
138. Faught E, Peters D, Bartolucci, Moore LRN, Miller PC: Seizures after primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 39:1089-1093, 1989.
139. Ryglewicz D, Baranska GM, Niedziszka K, et al: EEG and CT findings in poststroke epilepsy. *Acta Neurol. Scand* 81:488-490, 1990.
140. Zhang C, Wang X, Wang Y et al. Risk factors for poststroke seizures: A systematic review and meta-analysis 2014;108(10):1806-16.
141. Yepes M, Roussel BD, Ali C, Vivien D (2009) Tissue-type plasminogen activator in the ischemic brain: more than a thrombolytic. *Trends Neurosci* 32:48–55.
142. Qian Z, Gilbert ME, Colicos MA, Kandel ER, Kuhl D (1993) Tissue-plasminogen activator is induced as an immediate-early gene during seizure, kindling and long-term potentiation. *Nature* 361:453–457.

143. Yepes M, Sandkvist M, Coleman TA et al (2002) Regulation of seizure spreading by neuroserpin and tissue-type plasminogen activator is plasminogen-independent. *J Clin Invest* 109:1571–1578 .
144. Tsirka SE, Gualandris A, Amaral DG, Strickland S (1995) Excitotoxin-induced neuronal degeneration and seizure are mediated by tissue plasminogen activator. *Nature* 377:340–344.
145. Hafeez F, Razzaq MA, Levine RL, Ramirez MA. Reperfusion seizures: a manifestation of cerebral reperfusion injury after administration of recombinant tissue plasminogen activator for ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007;16:273-7.
146. Rodan LH, Aviv RI, Sahlas DJ, Murray BJ, Gladstone JP, Gladstone DJ. Seizures during stroke thrombolysis heralding dramatic neurologic recovery. *Neurology* 2006;67:2048-9.
147. Alvares V, Andrea O, Papavasileiou V, Michael P. Acute seizures in acute ischemic stroke: does thrombolysis have a role to play. *J Neurol* 2013;260:55-61.
148. De Reuck J, Van Maele G. Acute ischemic stroke treatment and the occurrence of seizures. *Clin Neurol neurosurg* 2010;112:328-31.
149. Özdemir A.Ö. Akut iskemik inmede tedavi stratejileri. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2012;5(2):45-53.
150. Bateman BT, Classen j, Willey JZ, Hirsch LJ, Mayer SA. Convulsive status epilepticus after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome in a large administrative dataset. *2007;Neurocrit.Care* 7:187-193.
151. Santamarina E, sueiras M, Toledo M, Guzman L et al. Epilepsy in patients with malignant middle cerebral artery infarkts and decompressive craniectomies. *Epilepsy research* 2015;112:130-136.
152. Cloyd J, Hauser W, Towne A, Ramsay R, Mattson R, Gilliam F, et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res* 2006;68(Suppl 1):S39-48.

153. Drury I, Beydoun A. Seizure disorders of aging: differential diagnosis and patients management. *Geriatrics* 1993;48(52-54):57-8.
154. Pourmand R. Seizures and epilepsy in older patients: evaluation and management. *Geriatrics* 1996;51:39-52.
155. Bazil CW, Herman ST, Pedley TA. Focal electroencephalographic abnormalities. In Ebersole JS, Pedley TA, eds. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:303-347.
156. Neufeld MY, Vishnevskaya S, Treves TA, et al. Periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs) following stroke are associated with metabolic abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102:295-298.
157. Adeoye O, Hornung R, Khatri P, et al. The rate of hemicraniectomy for acute ischemic stroke is increasing in the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20:251-4.
158. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-22.
159. Walcott BP, Kwon CS, Sheth SA, et al. Predictors of cranioplasty complications in stroke and trauma patients. *J Neurosurg* 2013;118:757-62.
160. Creutzfeldt CJ, Tirschwell DL, Kim LJ, et al. Seizures after decompressive hemicraniectomy for ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:721-5.
161. Connolly ES Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:1711-37.
162. Perruca E. Clinical pharmacokinetics of new generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:351-63.

163. French J.A systemic review of the safety profiles of levatirasetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res* 2001;47:77-90.

