

DERLEME**REVIEW****İNMEYE AİT PROGNOSTİK FAKTÖRLER:
HASTAYA AİT FAKTÖRLERİN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ****Taşkın DUMAN, Hava Özlem DEDE****Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, HATAY****ÖZET**

Nöroloji kliniklerinin en sık karşılaşılan hastalığı olan serebrovasküler hastalıklar, yüksek morbidite ve mortalite kaynağı olması nedeniyle önem taşımaktadır (1). Önemli olduğu oranda, tedavi güçlükleri ve hastalığın ilerleyiş öngörüsünün net olmaması nedeniyle karmaşıktır (2). Serebrovasküler hastalıklar ile uğraşan hekimler, tedavilerine yön verebilmek, hastalığa ilişkin beklentileri belirlemek ve hastalığın gidişini pozitif yönde modifiye edebilmek için prognoz hakkında öngörü sahibi olmak isterler.

Serebrovasküler hastalıkların prognozunu belirleyebilmek için tanımlanmış birçok değişken bulunmaktadır. Serebrovasküler hastalık prognozunu belirlemede hekime rehberlik edecek değişkenler; hastaya bağlı, hastalık kliniğine bağlı, tanısal yöntem ve tedavi yaklaşımına bağlı olan değişkenler olarak belirlenmiştir. Hastaya ait değişkenler içinde; yaş, cinsiyet, etnik özellikler, eğitim düzeyi, aile öyküsü, risk faktörleri (atriyal fibrilasyon, hipertansiyon, hiperglisemi, ateroskleroz, vaskülit, hiperfibrinojenemi gibi), aile ve sosyal çevrenin desteği, genetik etkenler ve biyomarkerler vardır.

Serebrovasküler hastalıklarda prognoza ilişkin faktörlerin incelendiği derlemenin bu ilk bölümünde, hastaya ait prognostik faktörler gözden geçirilmiş ve bu konudaki çalışmaların bir kısmı karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Prognoz, stroke, iskemi, hipertansiyon, hiperglisemi

PROGNOSTIC FACTORS OF STROKE: THE REVIEW OF FACTORS RELATED TO PATIENTS**ABSTRACT**

Cerebrovascular diseases, the most frequently encountered diseases of neurology clinics, are important because they cause high morbidity and mortality rates (1). As well as being important, they are also complex diseases since they are difficult to treat and the prevision of their progression is vague (2). Doctors who are dealing with cerebrovascular diseases need to anticipate the prognosis in order to direct the treatment and to modify the expectations of the patient's relatives. Inquiries and problems of the patients and their relatives can be guided through sound responses in the future.

There are various variables defined to determine the prognosis of cerebrovascular diseases. The variables that will guide the doctor in the determination of the prognosis depending on the patients, the medical clinic, diagnostic methodology and treatment approach. The age, the gender, ethnicity, educational level, family history, elements of risk (atrial fibrillation, hypertension, hyperglycemia, atherosclerosis, vasculitis, fibrinogenemia etc.) of the patient, the family and social support, genetics and biomarkers are the variables depending on the patient. Characteristics of the lesion; localization and its extents are the variables depending on the disease. Motor deficits, aphasia, anosognosia, dementia, urinary incontinence, presence of sleep disorder, the improvement rate of the symptoms are the variables of clinics of the stroke. Monitoring methods are the variables of diagnostics. Antiaggregant and thrombolytic treatment, cognitive therapy constitutes the variables at the treatment approaches. The rehabilitation therapy is also dealt with this review from its prognostic aspects. The cerebrovascular disease's prognostic factors which is depending on patients were reviewed in the first episode. The studies on the stroke prognosis are compared and evaluated. Dependent variables of the disease and diagnostic factors were reviewed in the second episode of the paper.

Key words: Prognosis, stroke, ischemia, hypertension, hyperglycemia

İnme prognozunu belirlemede etkili bulunmuş olan faktörlerden, hastaya ait değişkenler; ileri yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, coğrafi yapı, ailede geçirilmiş inme öyküsü varlığı, risk faktörleri, laboratuvar ve genetik özellikler başlıklarında incelenmiştir:

İleri yaş, inme prognozunda olumsuz etkiye sahiptir. Gelişmiş ülkelerde beklenen yaşam süresinin uzamasıyla birlikte, ileri yaş kavramı da güncellenmektedir (3). İnme prognozunu incelerken, 80 yaş üzerini ileri yaş kategorisinde değerlendiren

Yang ki Ming ve ark., 80 yaş üzerinde akut SVH vakalarında prognozun yaş ilerledikçe olumsuz sonuçlanacağı, ancak 80 yaşın üzerindeki tüm vakaların mutlak kötü prognoza sahip olmayacağı sonucunu ifade etmişlerdir (4). Chien Hsund Li ve ark. prognoz çalışmasında, iskemik strok vakalarında mortalitenin ortanca yaşını 73.2, hayatta kalımın ortanca yaşını 62 olarak bulmuş ve farklılığın anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (5). Hisayama ve ark., strok sonrası erken dönem mortalitede 65 yaş üzerinde kötü

prognoz lehine olduğunu vurgulamışlardır (6). L. Kalra ve ark., 75 yaşın üzerindeki SVH vakalarını yaşlı SVH olarak nitelemiş; kötü prognozla ilişkili olarak değerlendirmişlerdir (7). Yaşın prognoz etkisi birçok çalışmada vurgulanmış; ancak farklı çalışmalarda farklı yaş ortalamaları göz önüne alınmıştır. Yaş ilerledikçe prognozun kötüleştiği ise varılan ortak sonuç gibi görünmektedir (8).

Cinsiyetin prognoz etkisinin erkekler lehine olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Benzer etiyoloji, lokalizasyon, tedavi yaklaşımı koşullarında, kadınlarda SVH erkeklere göre daha kötü seyirlidir. Hayatta kalım oranı anlamlı derecede düşüktür (9- 13). 2606 hastanın değerlendirildiği bir çalışma, kadınların daha ileri yaşta (ortalama kadınlarda 70 ve erkeklerde 65) ve daha ciddi klinikle SVH geçirdiğini göstermiştir (13). Kadınlarda NIHSS ortalaması 5 iken, erkek strok hastalarında NIHSS ortalama 4 olarak saptanmış, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tedavi yaklaşımında ise, trombolitik tedavinin kadınlarda daha az kullanıldığı sonucuna varılmıştır. Caroline McInnes ve ark. retrospektif çalışmalarında, kadın cinsiyette tercih edilen ilaçlarda minimal farklılık olabileceğini göstermişlerdir (14). Kapral ve ark.'nın 2005 yılında yayınlanan çalışmalarında ise, kadın ve erkek strok hastalarında tedavi yaklaşımı arasında farklılık gösterilmemiştir (15). Altı aylık prognozda kadınlarda kötü prognozun minimal daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Janice E. Williams, olası kötü prognoz nedeniyle intrakranial arter stenozunda kadınlarda daha etkin agresif tedavi uygulanması gerektiğini vurgulamıştır (11). Serebrovasküler hastalıklarda cinsiyetler arası farklılık, nedeni yeteri açıklanmamış olmakla birlikte, birçok çalışma sonucuna göre kadınlar aleyhine görünen bir durum arz etmektedir. Bunun yanı sıra, erkeklerde prognozun kadınlara göre daha kötü seyredeceğine dair çalışmalar da bulunmaktadır (16).

Eğitim düzeyi, fonksiyonel kapasiteyi sağlıklı bireylerde olduğu gibi strok sonrasında da belirleyen bir faktördür (17). Yaş, cinsiyet ve tedavi yaklaşımlarında farklılık olmaksızın, sosyoekonomik ve entelektüel düzeyin (SED) prognoz etkisi olduğunu gösteren çalışmalar vardır (9,18,19,20). SED'yi yüksek hastalarda strok daha erken yaşlarda görülmektedir; SED'yi düşük grupta ortalama yaş 69 iken, SED'yi yüksek grupta ortalama yaş 65'tir (13). SED'yi daha düşük grupta strok kliniği daha ciddi bulunmuş olup, SED'yi düşük grup NIHSS'ye göre 5, SED'yi yüksek grup NIHSS açısından 4 olarak belirlenmiştir. Strok sonrası prognozda da SED

yüksekliği iyi prognozla ilişkili görünmektedir (13).

Coğrafi yapının iskemik SVH prognozuna etkisini inceleyen Myzoon Ali ve ark. 3284 hastalık VISTA arşivini inceleyerek, Amerika ve Kanada'da başvuru sırasındaki klinik tablonun daha ciddi olduğunu, Avusturya ve İsviçre'de 90 günlük prognozun en iyi; Almanya'da en kötü, Avrupa ülkelerindeki sağ kalımın ABD ve Kanada'ya göre daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir (21). Mary Cushman ve ark., Afrika kökenli Amerikalılarda beyazlara göre strok riskinin aynı yaş grubu ve cinsiyette % 11.3'e % 9.7 oranında daha yüksek olduğunu belirtmektedirler (22). Irklar arasında; diyabet, sistolik kan basıncı, sol ventrikül hipertrofisi, sigara içme oranında da farklılıklar bildirilmiştir (23, 24, 25). Kenneth J. 161.692 inme hastasında, İspanyol olmayan beyazlar ve zenci ırkı arasında rehabilitasyon prognozuna irksal farklılıkların etkisini incelemiştir. Hastanede kalış süresi, ortalama 17 günle her iki grupta aynıdır. Rehabilitasyon sonrası fonksiyonel kapasite ve rehabilitasyon tedavisine devam süresi irksal farklılıklar göstermektedir (26).

Ailede geçirilmiş iskemik SVH öyküsünün prognostik değerine ilişkin olarak, farklı çalışmalarda değişik sonuçlar bildirilmiştir. Serebral iskemiyeye duyarlılık hayvan deneylerinde ailevi geçiş gösterse de, insan üzerindeki çalışmalarda bunu gösteren yeterli delil bulunmamaktadır. İnmeyle ilgili olan hipertansiyon ya da ateroskleroz gibi faktörlerin ailesel geçişi vardır; ancak serebral iskemiyeye karşı hassasiyetin ailesel geçişi gösterilememiştir (27). Sporadik iskemik inmenin ailesel geçişini gösteren çalışmalar vardır (27). 70 yaşından önce ailede inme geçirme öyküsünün bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (28). Sadece küçük ve büyük damar hastalığında değil, kriptojenik inmede de risk faktörüdür. Aile öyküsünün, lezyon yeri ve inmenin tipinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde iyi prognoz göstergesi olduğu ileri sürülmüş; ancak yine de belirleyici prognoz göstergesinin lezyon yeri ve inme tipi olduğu vurgulanmıştır. Ailede inme öyküsünün geçici iskemik atak sonrasında karşılaşılan SVH riskini artırmadığı gösterilmiştir (27).

SEREBROVASKÜLER HASTALIK RİSK FAKTÖRLERİNİN varlığı, genelde kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilmiştir. İnme risk faktörleri olarak atriyal fibrilasyon, kan basıncı, kan şekeri değeri ve aterosklerozun prognostik önemi bu çalışmada incelenmiştir:

Atriyal fibrilasyon, iskemik inme sonrası kötü prognoz göstergesidir (29). İskemi sonrası

hastaların AF tanısının atlanmaması için, kardiyak fonksiyonlar açısından monitorize edilmeleri önerilmektedir. 464 hastanın ortalama 55 saat monitorizasyonu sonrasında, 33 hastada AF tespit edilmiştir. Bunun % 48.5'i paroksizmal, % 51.5'i persistent atriyal fibrilasyondur ve % 57.5'ine antikoagülan tedavi başlanmıştır. AF varlığını tespit edebilmek için bir kez yapılan elektrokardiyografik değerlendirmenin sensitivitesi düşüktür. Strok geçirmiş 6 AF'si olan hastanın ancak birinin anlık EKG ile saptandığı bildirilmektedir (30). İnme sonrası 24 saatlik ritm takibinde AF tespit edilme oranı % 1.2, 72 saatlik ritm takibinde AF tespit edilme oranı % 6.2'dir. Tedavi yaklaşımı ve prognoz tahmini buna bağlı olarak değişim gösterir (31). AF saptanan hastalarda inme sonrası başlanan antikoagülan tedavinin hayatta kalıma doğrudan katkısı gösterilmiştir. Ek tedavi almayan atriyal fibrilasyonu olan hastalarda, inme sonrası mortalite % 45.2 iken, bu oran antikoagülan tedavi alanlarda % 18.9 olarak saptanmıştır (31,32).

Kan basıncı, iskemik serebrovasküler hastalarının yaklaşık % 75'inde ilk 24 saatte yükselme gösterir. Akut inme prognozu ile kan basıncı arasında U biçimi bir ilişki vardır. Sınırların dışında yüksek ve düşük kan basıncı kötü prognoz lehinedir (33). Klasik bilgi, ilk dönemde kan basıncının penumbra alanı için besleyici olması nedeniyle düşürülmemesi gerektiği şeklindedir. Kan basıncının, trombolitik tedavi almayan hastada 220 mmHg, trombolitik tedavi alanda 180 mmHg sınırının altında tutulması kötü prognozu dışlar. Ardışık kan basıncı takiplerinde 30-50 mmHg arasında azalma 3 aylık iyileşmeye olumlu katkı sunar (34). En iyi prognoz, sistolik kan basıncı 140-180 mmHg arasındayken elde edilmektedir (35). Hastaneye başvuru anında, sistolik kan basıncında 150 mmHg altındaki her 10 mmHg azalma için erken ölüm oranı % 17.9, ilk 6 ayda ölüm ya da bağımlı yaşam oranı % 3.6 artmaktadır. Kan basıncındaki 150 mmHg üzerine her 10 mmHg artış, erken ölüm oranını % 3.8 artırmaktadır (36). İnme ardından ilk 3 saatte hem sistolik hem diastolik kan basıncındaki hafif değişiklikler, ilk 72 saatte diastolik kan basıncındaki belirgin değişiklikler, ilk 24-72 saatteki DBP ve SBP'da yükselmeler kötü prognoz lehinedir (33). Sistolik kan basıncında spontan düşme eğilimini iyi prognoz olarak yorumlayan (37) ve kötü prognostik faktör olarak yorumlayan çalışmalar bulunmaktadır (36). İnme sonrası stres hormonu olarak salgılanan kortizol düzeyiyle kan basıncı arasında korelasyon gösterilememiştir (33). Yüksek kan basıncı tedavisinde, nöroprotektif etkisi

nedeniyle önerilmiş olan nimodipinin, hipotansiyon yan etkisinden dolayı kötü prognoza neden olabileceği belirtilmiştir (39). Anjiyotensin 2 reseptör antagonisti tedavisinin inmenin tekrarlama sıklığını azalttığı ifade edilmektedir (41). ECASS 2 çalışmasında, kan basıncı takibinin supine pozisyonda paretik koldan ilk 2 saatte 15 dakikada bir kez, ilk 8 saatte 30 dakikada bir, ilk 24 saatte saat başı ölçülerek ve günlük kan basıncı eğrisi oluşturularak takip edilmesi önerilmektedir. KB değerlerinin prognoza etkisi modifiye Rankin skalası ile değerlendirilmiştir. 90 günün sonunda yapılan değerlendirmede, iyi prognoz mRS'da 0-1 arası, kötü prognoz 2-6 arası puanlanmıştır (40). Çok merkezli, prospektif, randomize, çift kör, placebo kontrollü, doz titrasyonlu bir tedavi çalışması olan "Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post Stroke (CHHIPS) 2009" çalışmasında, hipertansiyon tanımı sistolik kan basıncı 160 mmHg'nın üzeri; hipotansiyon tanımı sistolik kan basıncı 140 mmHg ve alt değerleri için kullanılmıştır (41). Labetolol ve lisinopril kombinasyon tedavisiyle plasebo karşılaştırma sonucu, 3 aylık hayatta kalım oranının kombinasyon tedavisi alan grupta anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (% 9.7- % 20.3). Hwa Kyoung Shin (42), uyarılmış ılımlı hipertansiyonun beyin kan akımını ve oksijen metabolizmasını artırdığını göstermiştir. Ratlarda epinefrin uygulamasıyla oluşturulan ılımlı hipertansiyon, okluzyondan sonraki 1 saatte beyin kan akımını belirgin oranda artırmış, iskemi ve penumbra bölgesinde oksijenezasyonu ve oksijen metabolizmasını yükseltmiştir.

Okluzif serebrovasküler hastalıkta hipertansiyonun prognoza etkisi incelenirken ratlarla yapılan çalışmada, ilk 24 saatte hipertansif ratların % 72'si ölüyor, normotansif ratların % 16'sı ölmüştür. Anaerobik glikoz metabolizmasında laktat/pruvat oranı ve sitoplasmik serbest radikal oranı; hipertansif ratlarda ilk saatte 8 kat, 6. saatte 12 kat, 24. saatte 9 kat daha fazladır (43). İntraserebral kanamada ise penumbra alanı olmadığından, yüksek kan basıncı doğrudan kötü prognozla ilişkilidir (33). Sistolik kan basıncı hedefi 140 mmHg olarak belirlenerek tedavi edilen hastaların % 13.7'sinde, hedef sistolik basıncı 180 mmHg olan hastaların % 36.3'ünde, 24 saat sonraki kontrolde hematoma hacminin büyüdüğü gözlenmiştir (35).

Kardiyak baroreseptör sensitivitesi (BRS) inme sonrasında azalan bir parametredir; 6.2 ms/mmHg'dan 5 ms/mmHg değerine düştüğü gösterilmiştir. Azalma oranının kötü prognozla ve yüksek bağımlılık oranıyla ilişkili olduğu

belirtmiştir (44).

Hiperglisemi kötü prognoz göstergesidir (45). 469 hastanın incelendiği bir çalışmada, ilk 48 saatte günde 3 kez periferik venöz kanda yatak başında ölçülen glukoz seviyeleri değerlendirilmiştir. Herhangi bir ölçümde 155 mg/dL'nin üzerinde bulunmuş kan şekeri düzeyi, 3 aylık değerlendirmede kötü prognoz lehinedir. Sensitivitesi % 53, spesifitesi % 73 bulunmuştur. Stres hiperglisemisinin mortaliteyi artırdığı vurgulanmaktadır (46). Diyabetik olmayan hastalarda yükselen kan şekeri değeri ortalama 110 mg/dL'nin üzerinde mortaliteyi artırır ve kötü prognozu gösterir. Sallah Eddine Megherbi'nin 2003 yılındaki çalışmasında (47), 4537 akut inmeli hastanın 937'si diyabetiktir. Mortalitede fark gözlenirse de, 3 ay sonraki engellilik (modifiye Rankin skalasına göre) ve özürllülük (Barthel indeksine göre) diyabetik hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Adria Arboix (48), iskemik inme sonrası mortalitenin diyabetik hastalarda % 24, diyabetik olmayanlarda % 17 olduğunu, diyabetin mortaliteyi 1.8 oranında artırdığını vurgular. Diyabeti olan inme hastalarında atriyal fibrilasyon, diyabeti olmayanlara göre daha sıktır. İnme hastalarının üçte ikisinde kan glukoz seviyesi 108 mg/dL'nin üzerinde bulunmuştur. Kan glukoz düzeyinin 155 mg/dL'den yüksek olması, yaş, cinsiyet ve lezyon büyüklüğünden bağımsız olarak, hastanın inme öncesinde diyabeti olsun olmasın kötü prognoz lehinedir. Nayoung Kim (49) ; 2007'den 2009 yılına kadar 115 hastayı, 80-120 mg/dL kan glukoz değerini hedef alarak insülin infuzyonuyla takip etmiştir. Üç ay sonraki NIHSS ve modifiye Rankin skalası puanlarını, diyabetik olanlarla olmayanları ve hiperglisemik olan ve olmayanları karşılaştırmış; insülin tedavisi ve sıkı kan şekeri takibi sayesinde bu gruplar arasında hastalık seyirinde fark gözlememiştir. Kan şekeri düzeyi 80-110 mg/dL düzeyinde olanlarda, açlık kan şekeri düzeyi 180-200 mg/dL olan gruba göre mortalite daha düşük bulunmuştur (50). İnme sonrası yüksek glukoz seviyesi (>8 mmol/L) 1 aylık mortaliteyle doğrudan ilişkilidir. En yüksek normal sınır 6.5 mmol/L olarak değerlendirilmiştir. Bilinen diyabeti olan hastalarda hiperglisemi daha çok görülmüştür, inme yaşı daha küçüktür, prognoz daha kötü seyirlidir (51,52). İnme sonrası ölçülen, başvuru anındaki HbA1c yüksekliği de (>10 mmol/L) mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (52).

Ateroskleroz, inme prognozunda eşlik eden diğer faktörlerden bağımsız olarak mortaliteyi artıran, kötü prognoz kriteridir. İnme rekürrensi ve prognozunu değerlendirmede, intra ve ekstrakranial

aterosklerozun önemi incelenmiştir. Akut iskemik inmeli 705 hastanın 345'inde transkranyal dopplerle tespit edilen büyük damar hastalığı vardır (53). 42 aylık izlemde % 17'si ölmüş, % 28'i kardiyak hastalık geçirmiştir. İlk yılın sonunda inme tekrarlamaya oranı damarsal patolojisi olmayanlarda % 10.9 iken, sadece intrakranial damarsal patolojisi olanlarda % 17.1, hem intrakranial hem ekstrakranial damar patolojisi olanlarda % 24.3 bulunmuştur. Gunnar Thomasson (54), Behçet hastalığının, Wegener granülomatozisin, mikroskopik polianjitisin, böbreğesırlı vaskülitlerin, antikor aracılı vaskülitlerin koagülasyon ve inflamasyon üzerinden tromboemboliyi artırdığını vurgular. İnme rekürrensini artıran bu faktör kötü prognostik değere sahiptir. Hiperfibrinojeneminin prognoza etkisi Gregory J. Del Zoppo ve ark. (55), STAT (Stroke Treatment with Ancrod Trial) ve ESTAT (European Stroke Treatment with Ancrod Trial) çalışmalarında incelenmiş, 3. saatte ve 6. saatte fibrinojen seviyelerinin ölçümüyle 90 gün sonraki Barthel indeksine göre fonksiyonel prognostik değeri belirlenmiştir (55). İlk ölçülen fibrinojen seviyesinin <450 mg/dL olması her iki çalışmada da iyi prognoz lehinedir. Fibrinojen seviyesini düşüren tedaviler iyi prognoza katkı sunabilmektedir (52).

Aile desteği prognozu olumlu yönde etkilemektedir (56). Geleneksel tedavi yöntemleriyle psikososyal destek tedavisi karşılaştırıldığında; psikososyal destek alan grupta bağımsız hareket edebilme ve kognitif foksasyonlar daha iyi bulunmuştur. Ancak iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı fark gözlenmemiştir (57,58).

Biyomarker takibiyle akut inmede prognozu belirleyebilme üzerine pek çok çalışma düzenlenmiştir. 2008 yılında yapılan derlemede çok uluslu 66 çalışmanın sonuçlarına göre; adiponectin, beyin natriuretik peptid, C-reaktif protein, glial fibrillary acidic protein, glutamate, homocysteine, insulinlike growth factor, intercellular adhesion molecule, matrix metalloproteinase 9, platelet activator inhibitor, prothrombin fragments, soluble tumor necrosis factor receptors 1, tau, troponin I, troponin T ve thrombomodulin parametreleriyle prognoz arasında doğrudan ilişki saptanmıştır (2). Barber ve ark.(59), inmede troponin I yüksekliğini sempatoadrenal sistem aktivasyonuna bağlamıştır; kötü prognostik değeri gösterilmemiştir. Ancak troponin I'nun kötü prognoz ve yüksek mortaliteyi gösterdiğini ileri süren çalışmalar da vardır. Gillian Kerr ve ark., strok hastalarının yaklaşık % 18.1'inde troponin I seviyesinin yüksek olduğunu göstermişler (60) ve troponin I seviyesi yüksek hastaların

daha çok mortal seyrettiğini gözlemişlerdir. Hanne Christensen ve ark. (61), troponin I seviyesinin stroktan sonra yükselmesinin, hastanın yaşına, iskemiyin şiddetine ve strok öncesi fonksiyonel kapasiteye bağlı olarak değişebildiğini; ancak TNF alfa ve kortisol seviyesinin stroktan sonra bağımsız olarak yükseldiğini iddia etmişlerdir. Jester ve ark. (62), troponin T artışının kardiyak ya da renal patoloji varlığında daha çok görüldüğünü ve troponin T artışının mortaliteye doğrudan bağlantılı olduğunu belirtmişlerdir. Troponin değeri 0.4< ise yüksek olarak tariflenir. Angelantonio ve ark. (63), troponin I yüksekliğini strok prognozunu bağımsız belirleyen faktör olarak belirtmişlerdir. Hemorajik inmelere de troponin T değeri yüksekliği mortalite ve kötü prognozla doğrudan ilişkili bulunmuştur. Normal değeri <0.01 ng/mL'dir. Bu değerın üzeri mortaliteyle anlamlı oranda (% 7.6'ya % 28 oranında) ilişkilidir. EKG değişiklikleriyle bağlantısı gösterilememiştir (64). Ancak subarahnoid kanamalarda TnT>0.3 ng/mL değerinin, kötü prognoz gösterirken birtakım EKG değişiklikleriyle beraber saptandığını gösteren çalışmalar da vardır. İnme sonrası uzun QTc ve aritmilere, erken ejeksiyon fraksiyon düşüklüğü ve ventrikül duvar hareket bozukluğuna troponin T seviyesi yüksek grupta daha çok rastlanmıştır. Bu bulguların hepsi kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (65).

Astroitik aktivasyonu gösteren S100b, nörotrofik growth faktör tip B, von Willebrand faktör, matriks metalloproteinaz, monosit kemotaktik protein 1 strokta prognostik değer taşıyan biyomarkerlerdir. Mark reynolds ve ark.(66), S100 proteinini akut stroktan sonra 48. ve 72. saatte ölçerek yüksekliğinin prognostik değerini vurgulamışlardır. S100 değerinin 0.37 mg/L ve daha az olması iyi prognoz lehinedir, ölçüm değeri modifiye Rankin skalası değeri ve lezyonun hacmiyle orantılıdır. Sensitivitesini % 8, spesifitesini % 78 olarak değerlendirmişlerdir (67,68). S100B değerini 1., 3., 7., 14. günlerde ölçerek, iskemik SVH'da 3.gün, hemorajik SVH'da 1.gün en yüksek değere çıktığını göstermişlerdir. Edward C. ve ark (69), myelin basic protein, nöron spesifik enolaz, S100B, çözünür trombomodilin değerinin etkisi üzerine çalışmalarında, 24 saat sonra yükselen MBP, NSE ve S100 değerinin yüksek NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) değeriyle korele olduğunu göstermişlerdir. MBP ve S100 yüksekliği BT'deki lezyon hacmiyle de orantılıdır. Çözünür trombomodilinin prognostik değeri yoktur. S-100b (asroitik aktivasyon göstergesi), B-type nörotrofik growth factor, von Willebrand factor, matrix

metalloproteinaz-9 ve monosit kemotaktik protein-1 değerinin ilk 6 saatte ölçümleri, sensitivitesi % 92, spesifitesi % 93 olarak prognostik değer taşır (66). S100B protein, nöron spesifik enolaz, C - reaktif protein, d-dimers yükseklikleri kötü prognoz gösterir (70). İlk geliş, 12. saat, 24. saat, 72. saat ölçümlerinde yükselen değerler kötü prognozla orantılıdır. Öte yandan d-dimer değerinin prognostik özelliği olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (71).

Yüksek t-PA antijen değerinin kötü prognoz göstergesi olabileceği vurgulanmaktadır. İnme sonrası ortalama değeri 14.96 mg/L iken kontrol grubunda ortalama 10.93mg/L'dir. Plasminojen ve PAI-1 değeriyle benzer bir oran saptanamamıştır. İnme sonrası 1 aylık takip sırasında ölen tüm hastalar t-PA yüksek gruptan olmasına rağmen, istatistiksel olarak mortaliteyle t-PA yüksekliğinin doğrudan bağlantısı kurulamamıştır(72).

CRP değerinin iskemik SVH mortalite ve şiddetiyle korele olarak yükselebilen bir değer olduğu öne sürülmüştür (73). Yüksek CRP düzeyinin yüksek NIHSS derecesi ve yüksek mortaliteyle seyrettiği vurgulanarak, CRP değerinin iskemik SVH sonrası uzun dönem mortaliteyi gösterebilen bağımsız bir parametre olduğu öne sürülmüştür. Ortalama CRP değeri 3 mg/L kabul edildiğinde, bu değerın altında olanlar, 3-9.9 mg/L arasında olanlar ve >10 mg/L olanlar karşılaştırılmış, NIHSS, mRS, BI puanları ve mortalite oranları arasında anlamlı fark saptanmıştır (74). CRP iskemik beyin hasarından sonra inflamasyon sürecinde oluştuğuna göre, CRP yüksekliği lezyon genişliği ve ciddiyetiyle doğru orantılı olmalıdır (73). İnmeden sonraki 72 saat içinde bir kez ölçülen CRP değerinin prognozu göstermeye yeterli olduğu öne sürülmektedir. Prognostik değerlendirmeye yönelik CRP değeri ölçümünün optimum zamanı konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. CRP değeri farklı çalışmalarda farklı değerlerde yüksek olarak kabul edilmiştir: 0.1mg/L, 2.5mg/L ya da 0.175 mg/L gibi. Normalin üzerinde ne kadar yükselirse o derecede kötü prognoz göstergesidir (73). Öte yandan C.R. Canova'nın 1999 yılında 138 inme vakasında yaptığı çalışmada, CRP değeriyle inme prognozu arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (75).

Kalsiyum iskemik nöral hücre ölümünün hücresel ve moleküler kaskadında rol sahibidir. Bruce Ovbiagele ve ark. (76), serum kalsiyumunun stroktan sonra 72 ve 96. saatlerdeki değerinin, 3 aylık fonksiyonel kapasiteyi gösterebilen bir değer olduğunu öne sürmüşlerdir. Ancak, erken kalsiyum değerinin ise prognostik değeri olmadığı

gösterilmiştir.

Hon-Kan Yip (77), endotelial progenitor hücrelerin (EPC) iskemik inme prognozunu etkileyen bağımsız bir faktör olduğunu göstermiştir. EPC doku iskemisine yanıt olarak kemik iliğinden dolaşıma salınır, anjiogenezde matur endotelial hücreye farklılaşır. Bu çalışmada, EPC'yi gösteren markerlar(CD31/CD34 [E1], CD62E/CD34 [E2] ve KDR/CD34 [E3]) kullanılmış, 138 inme hastasının ilk 48 saatte ölçümleri yapılmıştır. İnme hastalarında kontrol grubuna göre EPC değerleri belirgin olarak yüksek çıkmıştır. Ayrıca EPC düzeyiyle prognoz arasında doğrudan ilişki vardır. NIHSS >12 olan ciddi inmeli hastalarda, daha iyi kliniğe sahip inme hastalarına göre EPC değeri belirgin olarak düşüktür. Ayrıca, inmenin ilk 48 saatinde artan dolaşımdaki EPC değerinin iyi prognoz göstergesi olduğu gösterilmiştir.

Antikardiyolipin antikör IgG yüksekliği serebrovasküler hastalık için bir risk faktörüdür; lupusda, hiperlipidemide, sigara içimiyle, kardiyak hastalıklarda da artmaktadır. Ancak inme ile prognostik ilişkisi gösterilememiştir (78).

Apolipoprotein E4 aleli, subaraknoid kanamada kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (75). APO E, inme sonrası beyin dokusunun hasara verdiği yanıtta önemli rol sahibidir. Apoprotein E nöroprotektif değere sahip olabilir. Subaraknoid kanaması olan hastalarda ortalama 4.6 mg/L, kontrol grubunda 12.4 mg/L bulunmuştur. Kötü seyirli inmede, lezyon büyüdükçe ve tablo ciddileştikçe BOS'taki APO E düzeyi düşmektedir (79).

İnme sonrası erken dönemde BOS'ta belirlenen myelin basic protein değeri inmenin şiddeti ve prognozuyla ilişkilidir. Ciddi inme ve geniş lezyonda daha yüksek bulunurken, hemorajik inmede iskemik inmeye göre daha yüksek bulunur. İskemik inmede ilk ölçümde 4.8 mikrogram/L, hemorajik inmede ortalama 25 mikrogram/L, kontrol grubunda ise 2.6 mikrogram/L ölçülmüştür (80). Ig G, taurin, albümin değeri ölçümlerinin belirgin prognostik değeri saptanmamıştır.

Büyük damar hastalığında, inmenin şiddetinin göstergesi olarak lökosit ve nötrofil sayısının artışının kullanılabilmesi ileri sürülmüştür. Ortalama trombosit hacmi değerinde akut iskemik inme sonrası anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (81). Ortalama platelet hacminin ve platelet sayısının kötü prognoza eşlik ettiğini gösteren çalışmalar da vardır (82). Trombosit hacmi ve sayısı inmenin şiddeti arasında bağlantıyı gösteren; ancak prognostik değeri olmadığını vurgulayan çalışmalar

da bulunmaktadır (83).

İnme sonrası billuribin seviyeleriyle prognoz ilişkisi de araştırılmıştır. Geniş enfarktlı inmelerde direkt billuribin seviyesi anlamlı olarak artıyor olsa da prognozla ilişkisi saptanamamıştır (84).

Genetik faktörler, SVH prognozunda giderek artan yoğunlukta çalışılan ve önemi artan başlıklar olma özelliğindedir. İskemik inme genetiğinin çok genli ve çevresel etkenlerle değişen özellikte olduğu belirtilmektedir (85). Jun Li (86), geçici olarak orta serebral arter okluzyonu sağlanmış farelerde adenosin monofosfat bağımlı proteinkinaz inhibisyonunun nöroprotektif etkisini incelemiştir. 5 adenosin monofosfat bağımlı protein kinaz, iskemi sonrası lezyon bölgesinde artmıştır. Bu enzimin inhibe edilmesiyle nöroproteksiyon etkisiyle uyumlu olarak iskemik lezyon hacminde küçülme olduğu gösterilmiştir. Ronen R. Leker ve ark. 2007 yılında, santral sinir sistemi için mitojen etkili fibroblast growth faktor 2'nin iskemi alanındaki rejenerasyon sürecine katkı sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir (87). Ratlarda orta serebral arter iskemisi oluşturularak virüs aracılığıyla FGF2 gen ekspresyonu sonrasında motor aktiviteyi ve histolojik değişimleri gözlemişler, 90 günlük tedavi sonunda hücre çoğalmasının arttığını, motor aktivitenin düzeldiğini belirlemişlerdir. Yeni nöral prekürsör hücreler, immatur nöronlar oluşmuştur (88). Tiny Hoekstra (89), 4G/5G gen aktivitesinin inme riskini azalttığını göstermiştir. Bu gen plasminogen aktivator inhibitor tip 1 aktivitesinde önemlidir. PAI1 ise artmış inme rekürrensi ve mortalitesiyle ilişkilidir. 4G geni plasminogen aktivator inhibitor etkisi üzerinden inme rekürrensini önleyebilen bir genidir. 4G/5g gen defektinde PAI tip 1 aktivasyonunda artma olacağından, fibrinolitik sistemde denge pıhtı oluşumu lehine bozulacaktır.

Mar Matarin (90), 307 inme ve 324 kontrol grubunun karşılaştırmalı çalışmasında, 342 tek nükleotid gen polimorfizmini, 52 adet geni araştırmıştır. Başka bir çalışmada, 710 inme olgusu 3751 kontrol hastayla karşılaştırılmış, 62 aday gen içinden 212 tek nükleotid polimorfizmi incelenmiştir. Tek nükleotid polimorfizminin saptanmasının zor ya da ancak özgül populasyonlarda ve inme alt tiplerinde mümkün olabileceği vurgulanmıştır.

Rocco Salvatore Colobro (91); 50 yaşından genç 101 iskemik inme hastasını protrombotik yatkınlık açısından incelemiştir. 101 hastanın 28'i kriptojenik inme olarak izlenmekteyken, kriptojenik grupta ve diğer grupta bakılan gen polimorfizminde fark gözlenmemiştir. Faktor 5, protrombin, 5-10

metilentetrahidrofolat reduktaz, plasminogen aktivator inhibitör 1, human platelet alloantigen 1 değerleri ölçülmüştür. En sonunda bulunan farklı bir genetik polimorfizmine toplam hasta grubunda % 44, kriptojenik inme grubunda % 48 oranında rastlandığı, arada anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Nasir A.S. (92), metilentetrahidrofolat redüktaz C677T mutasyonu ile iskemik inme arasında bildirilen ilişkiyi incelemiştir. Ortalama yaşı 60 olan % 54'ü erkek 70 Iraklı iskemik inme hastasında MTHFR düzeyi TT ve CC alelleri değerlendirilmiştir. Hastaların % 20'sinde TT aleline rastlanırken, kontrol grubunda bu oran % 6'dır. CC aleli hasta grupta % 37, kontrol grubunda % 54'dür. Hasta grubunda homosistein düzeyi belirgin olarak kontrol grubuna göre yüksektir. Araştırma sonucunda iskemik inmede MTHFR C677T artışı homosistein düzeyi artışıyla beraber iskemik inme riskini de artırmaktadır.

SONUÇ

İnme prognozunu tahmin etmek her hastanın kendine özgü koşulları, kliniğin heterojenitesi ve değişkenlere hakim olma gücünü nedeniyle mutlak belirlenmeler içerememektedir. Daha çok değişkenin bir arada ele alındığı geniş hasta sayılı çalışmalar bu konuda yol gösterici olacaktır (2,93).

Tablolar:

| Çalışma | Belirlenen Kötü Prognostik Faktörler |
|-------------------------|---|
| | Yaş |
| Yang ki ming 2008 (4) | >80 yaş (mRS) 134 hastada mRS kullanılarak değerlendirilmiş |
| Chien hsund li 2008 (5) | >73.2(mortalite) |
| Hisayama 2003(6) | >65 yaş |
| L kalra 2003(7) | >75 yaş(BI) 96 hasta |
| G.Saposnik 2008(3) | >80 yaş, 26676 hasta; mortalite ve hastanede kalış süresi |
| | Cinsiyet: Kadın cinsinde kötü prognoz |
| MAY REİD 2008 (9) | 2725 hasta, BI ile değerlendirilmiş |
| J. Gray 2007 | 1484 hasta |
| Michinari f. 2009(10) | 997 hasta, |
| Williams e. 2007 (11) | 569 hasta, Kaplan Meier eğrisi |
| Turtzo c. 2008 (12) | |
| Arrich j. 2008(11) | 2606 hasta, NIHSS kadınlarda 5; erkeklerde 4 |
| K. Kapral 2005 | 3323 hasta, Sosyoekonomik düzey: Düşük |

| | |
|--|---|
| | prognoz kötüleşir |
| Honjo 2009 (18) | 29.134 hasta, günlük yaşam aktivitesi değerlendirilmesi |
| Weir 2005 (19) | 2709 hasta, mortalite - bağımlılık |
| Reid 2008 (9) | 2725 hasta, BI |
| Jakovljevic 2001 (20) | 6903 hasta, mortalite değerlendirilmesi |
| Arrich j. 2008 (11) | NIHSS: SED yüksek grupta 4, düşük grupta 5 |
| | Kötü prognoz gösteren risk faktörleri: |
| Vivenco 2008 (29), Roche f. 2002 (30), Andersen 2007(31) | Atriyal fibrilasyon |
| Wong 2008 (32), Brian 2008 (33), Valeria 2009(34), leonarda bee 2007(35), sartori 2006 (36), shin 2008 (39), tiknohoff 2009(34), robinson 2003(41) | kan basıncı |
| Fuentes 2009 (42), capes 2001(43), megherbi 2003(44), kim 2009(46), jenuja 2009(47), weir 1997(48), cox 1985(49), Wong 2003 (50), thomasson 2009(51), Zoppo 2009(52), | hiperglisemi |
| | ateroskleroz |
| | Hiperfibrinojenemi: fibrinojen seviyesinin > 450mg/ dl olması |
| | Biyomarkerler: Kötü prognostik değeri olanlar |
| whiteley 2009(2), Kerr(56), Christensen 2004(57), Angelantonio 2004(59), Chung 2009(60), Hravnak,2009(61) | troponin |
| Reynolds 2005, (62), wedlevski 2005(64), Edward c.(65), reynolds 2003(62), sienkiewicz 2009(66), Napoli 2002(72) | S100 proteini |
| Whiteley 2009(2), titto T ldicula 2009(70), | CRP yüksekliği |

| | |
|----------------------|---------------------------------|
| Napoli 2001(71) | |
| Ovbiagele 2008 (69), | Serum kalsiyum yüksekliği |
| Hon kan yip 2008(71) | Endotelyal progenitör hücre |
| Andrew kay 2003 (75) | Apolipoprotein E4 |
| Strand 1984 (76) | BOS myelin basic protein değeri |
| Güldiken 2008 (77), | Lökosit sayısı artışı |
| Butterworth 1998(79) | |

KAYNAKLAR:

1. S. Mendis. 2009. World stroke day 2009. World Stroke Organization, International Journal of Stroke Vol 4, October 2009, 315–316.
 2. William Whiteley. Blood Markers for the Prognosis of Ischemic Stroke, A Systematic Review. (Stroke. 2009;40:e380-e389).
 3. Gustavo Saposnik, MD, MSc, FAHA; Robert Cote. Stroke Outcome in Those Over 80, A Multicenter Cohort Study Across Canada. Gustavo Saposnik. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.511402.
 4. Yang-Ki Minn, Yonsei. Long-term Outcomes of Acute Ischemic Stroke in Patients Aged 80 Years and Older. Med J Vol. 49, No. 3, 2008.
 5. Chien-Hsun Li, Gim-Thean Khor, Chun-Hung Chen, Poyin Huang, and Ruey-Tay Lin. Potential risk and protective factors in hospital mortality in hyperacute ischemic stroke patients. (Kaohsiung J Med Sci 2008;24:190–6).
 6. Yutaka Kiyohara, MD, PhD; Michiaki Kubo, MD, PhD; Isao Kato, MD; Yimihito Tanizaki. Ten-Year Prognosis of Stroke and Risk Factors for Death in a Japanese Community, The Hisayama Study. (Stroke. 2003;34:2343- 2348).
 7. L. Kalra, D.H. Smith and P. Crome. Stroke in patients aged over 75 years: outcome and predictors. Postgrad Med J (1993) 69, 33 – 36.
 8. Arnold B. Mitnitski .Trends in Survival and Recovery From Stroke a Compression of Morbidity. (Stroke. 2010;41:415-416).
 9. John M. Reid, Dingwei Dai. Gender Differences in Stroke Examined in a 10-Year Cohort of Patients Admitted to a Canadian Teaching Hospital. 2008;39;1090-1095 Stroke.
 10. Michinari Fukuda, Tadashi Kanda. Gender Differences in Long-term Functional Outcome after First-ever Ischemic Stroke. Inter Med 48: 967-973, 2009).
 11. Janice E. Williams, Marc I. Chimowitz. Intracranial Arterial Stenosis Gender Differences in Outcomes Among Patients With Symptomatic. 2007;38;2055-2062 Stroke.
 12. L. Christine Turtzo and Louise D. McCullough. Sex Differences in Stroke. Cerebrovasc Dis. 2008 ; 26(5): 462–474.
 13. Jasmin Arrich, Marcus Müllner. Influence of Socioeconomic Status and Gender on Stroke Treatment and Diagnostics. 2008;39;2066-2072; Stroke.
 14. Caroline McInnes, Christine McAlpine, Matthew Walters. Effect of gender on stroke management in Glasgow. doi:10.1093/ageing/afm153.
 15. Mervi Kotila, Olli Waltimo, Mafua Liisa. The Profile Of Recovery From Stroke And Factors Influencing Outcome. Stroke Vol 15, No 6, 1984.
 16. Susan Henley, Sylvia Petit, Andrew Todd. Who goes home? Predictive factors in stroke recovery. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1985;48:1-6.
 17. Tommi Sulander, Tuija Martelin, Paivi Sainio, Ossi Rahkonen. Trends and educational disparities in functional capacity among people aged 65–84 years. International Journal of Epidemiology 2006;35:1255–126.
 18. Kaori Honjo, Hiroyasu Iso, Ai Ikeda. Education level and physical functional limitations among Japanese community
- Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2010 16:1; 7-16

- residents-gender difference in prognosis from stroke. BMC Public Health 2009, 9:131.
19. Nicolas U. Weir, Alison Gunkel. Study of the Relationship Between Social Deprivation and Outcome after Stroke. Stroke 2005;36;815-819.
 20. Dimitrije Jakovljevic, Cinzia Sarti, Juhani Sivenius. “Socioeconomic Status and Ischemic Stroke : The FINMONICA Stroke Register” Stroke 2001;32;1492-1498.
 21. Myzoon Ali, M.Res; Sari Atula, Philip M.W. Bath. Stroke Outcome in Clinical Trial Patients Deriving From Different Countries. (Stroke. 2009;40:35-40).
 22. Mary Cushman, MD, MSc, Ronald A. Cantrell. Estimated 10-year Stroke Risk by Region and Race in the United States: Geographic and Racial Differences in Stroke Risk. Ann Neurol. 2008 November ; 64(5): 507–513.
 23. Halina White, Bernadette Boden-Albala. Ischemic Stroke Subtype Incidence Among Whites, Blacks, and Hispanics: The Northern Manhattan Study. 2005;111;1327-1331 Circulation.
 24. James P. Stansbury. Ethnic Disparities in Stroke Epidemiology, Acute Care, and Postacute Outcomes. Stroke. 2005;36:374-387.
 25. RL Sacco, WA Hauser and JP Mohr. Hospitalized stroke in blacks and Hispanics in northern Manhattan. Stroke 1991;22;1491-1496.
 26. Kenneth J. Ottenbacher, PhD, Joanna Campbell. Racial and Ethnic Differences in Postacute Rehabilitation Outcomes after Stroke in the United States. Stroke. 2008 May ; 39(5): 1514–1519.
 27. Enrico Floßmann and Peter M. Rothwell. Family History of Stroke Does Not Predict Risk of Stroke After Transient Ischemic Attack. Stroke 2006;37;544-546.
 28. Katarina Jood, Claes Ladenvall, Annika Rosengren. Family History in Ischemic Stroke Before 70 Years of Age: The Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke. Stroke.2005;36;1383-1387.
 29. Rosa María Vivanco Hidalgo, Ana Rodríguez Campello. Cardiac Monitoring in Stroke Units: Importance of Diagnosing Atrial Fibrillation in Acute Ischemic Stroke. Rev. Esp. Cardiol. 2009;62(5):564-7.
 30. J.A.Rem, Hachinski, Boughner, H.J.M. Barnett. Value of Cardiac Monitoring and Echocardiography in TIA and Stroke Patients. Stroke Vol 16, No 6, 1985.
 31. Robert G. Hart .What’s new in stroke? The top 10 studies of 2006-2008.
 32. Klaus Kaae Andersen, Tom Skyhøj Olsen. Reduced Poststroke Mortality in Patients With Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Anticoagulants Results From a Danish Quality-Control Registry of 22 179 Patients With Ischemic Stroke. Stroke. 2007;38:259-263.
 33. Andrew A. Wong, Stephen J. Read. Early changes in physiological variables after stroke. Ann Indian Acad Neurol 2008;11:207-20.
 34. Brian Silver, Mei Lu, Daniel C. Morris. Blood pressure declines and less favorable outcomes in the NINDS tPA stroke study. J Neurol Sci. 2008 August 15; 271(1-2): 61–67.
 35. Valeria Tikhonoff , H. Zhang, T. Richard, J. Staessen. Akut inme sonrası bir prognostik etmen olarak kan basıncı. Lancet Neurol 2009; 8:938-48.
 36. Jo Leonardi-Bee, Philip M.W. Blood Pressure and Clinical Outcomes in the International Stroke Trial. Bath Stroke 2002;33;1315-1320.
 37. Christensen H, Meden P, Overgaard K, Boysen G. The course of blood pressure in acute stroke is related to the severity of the neurological deficits. Acta Neurol Scand 2002; 106:142–147.
 38. Michelangelo Sartori, Valentina Benettona, Anna Maria Carraro. Blood pressure in acute ischemic stroke and mortality: a study with noninvasive blood pressure monitoring. Blood Pressure Monitoring 2006, 11:199–205.

39. Niaz Ahmed, MBBS, MPH; Per Na'sman, MSc; Nils Gunnar Wahlgren. Effect of Intravenous Nimodipine on Blood Pressure and Outcome After Acute Stroke. *Stroke*. 2000;31:1250-1255.
40. Mei Yong, Markku Kaste. Association of Characteristics of Blood Pressure Pro Stroke Outcomes in the ECASS-II Trial. *Stroke*. 2008;39:366-372.
41. J Potter, A Mistri, F Brodie, J Chernova . Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post Stroke (CHHIPS) – a randomised controlled trial. *Health Technology Assessment* 2009; Vol. 13: No. 9.
42. Hwa Kyoung Shin, Masaki Nishimura. Mild Induced Hypertension Improves Blood Flow and Oxygen Metabolism in Transient Focal Cerebral Ischemia. *Stroke* 2008;39:1548-1555.
43. Masatoshi Fujishima, Teruo Omae, Yo Takey . Prognosis of Occlusive Cerebrovascular Diseases in Normotensive and Hypertensive Subjects. *Stroke* 1976 vol 7 no 5.
44. Thompson G. Robinson, Suzanne L. Dawson, Penelope J. Eames, Ronney B. Panerai, John F. Potter. Cardiac Baroreceptor Sensitivity Predicts Long-term Outcome after Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2003;34:705-712.
45. Blanca Fuentes, José Castillo. Levels in Acute Stroke: The Glycemia in Acute Stroke (GLIAS) Study The Prognostic Value of Capillary Glucose. *Stroke* 2009;40:562-568.
46. Sarah E. Capes, Dereck Hunt. Stress Hyperglycemia and Prognosis of Stroke in Nondiabetic and Diabetic Patients: A Systematic Overview. *Stroke*. 2001;32:2426-2432.
47. Salah-Eddine Megherbi. Association Between Diabetes and Stroke Subtype on Survival and Functional Outcome 3 Months After Stroke, Data From the European BIOMED Stroke Project. *Stroke*. 2003;34:688-694.
48. Stroke prognosis in diabetes mellitus: new insights but questions remain . *Cardiovasc. Ther* . 7(10), 1181–1185 (2009).
49. Nayoung Kim *J Clin. Aggressive Glucose Control for Acute Ischemic Stroke Patients by Insulin Infusion. Neurol.* 2009; 5:167-172 2009.
50. Rattan Juneja ve ark. Inpatient hyperglycemia management: The voyage continues. *Crit Care Med* 2009 Vol. 37, No. 12.
51. Christopher J Weir, Gordon D Murray, Alexander G Dyker, Kennedy R Leeschristoher. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long term follow up study. *BMJ* 1997;314:1303–6.
52. Neil H. Cox & John W. Lorains Postgraduate. The prognostic value of blood glucose and glycosylated hemoglobin estimation in patients with stroke. *Medical Journal* (1986) 62, 7-10.
53. Ka Sing Wong. Long-Term Mortality and Recurrent Stroke Risk Among Chinese Stroke Patients With Predominant Intracranial Atherosclerosis. *Stroke*. 2003;34:2361-2366.
54. Gunnar Tomasson .Thromboembolic disease in vasculitis. 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins 1040-8711.
55. Gregory J. del Zoppo. Hyperfibrinogenemia and Functional Outcome From Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2009 May ; 40(5): 1687–1691.
56. Thomas A. Glass, Lisa F. Berkman, Elizabeth F. Hiltunen. The Families In Recovery From Stroke Trial (FIRST): Primary Study Results. *Psychosomatic Medicine* 66:889–897 (2004).
57. Aynur OZGE, Birsen İNCE, Göksel SOMAY. The Caregiver Burden and Stroke Prognosis. *Journal of Neurological Sciences [Turkish]* 26:(2)# 19; 139-152, 2009.
58. Moira K. Kapral, Jiming Fang. Sex Differences in Stroke Care and Outcomes Results From the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke*. 2005;36:809-814.
59. Barber, M and Barlow, N and Macfarlane, PW and Morton, JJ and Roditi, G and Stott. Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*, 23 . pp. 260-266.
60. Gillian Kerr, Gautamananda Ray. Elevated Troponin after Stroke: A Systematic Review. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:220–226.
61. Christensen H, Johannesen HH, Christensen AF, Bendtzen K, Boysen G. Serum cardiac troponin I in acute stroke is related to serum cortisol and TNF-alpha. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:194–199.
62. Jesper K. Jensen. Frequency and Significance of Troponin T Elevation in Acute Ischemic Stroke. *Am J Cardiol* 2007;99:108–112.
63. E Di Angelantonio, M Fiorelli, D Toni. Prognostic significance of admission levels of troponin I in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:76-81.
64. Pil-Wook Chung . Initial Troponin Level as a Predictor of Prognosis in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc* 45 : 355-359, 2009.
65. Marilyn Hravnak ve ark. Elevated Cardiac Troponin I and Relationship to Persistence of Electrocardiographic and Echocardiographic Abnormalities After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2009;40:3478-3484.
66. Mark A. Reynolds, Howard J. Kirchick, Jeffrey R. Dahlen. Early Biomarkers of Stroke. *Clinical Chemistry* 49:10 1733–1739 (2003).
67. Christian Foerch, Oliver C. Singer, Tobias Neumann-Haefelin, Richard du Mesnil de Rochemont, Helmuth Steinmetz, Matthias Sitze. Evaluation of Serum S100B as a Surrogate Marker for Long-term Outcome and Infarct Volume in Acute Middle Cerebral Artery Infarction.
68. Arkadiusz Węglewski, Danuta Ryglewicz, Anna Mular, Jacek Juryńczyk. Changes of protein S100B serum concentration during ischemic and hemorrhagic stroke in relation to the volume of stroke lesion. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2005; 39, 4: 310–317.
69. Edward C. Jauch. Association of Serial Biochemical Markers With Acute Ischemic Stroke: The National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study. *Stroke* 2006;37:2508-2513.
70. Halina Sienkiewicz-Jarosz, Maria Gaęcka-Wolska, Andrzej Bidziński. Predictive value of selected biochemical markers of brain damage for functional outcome in ischemic stroke patients. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2009; 43, 2: 126–133.
71. Mario Di Napoli. Inflammation, Hemostatic Markers, and Antithrombotic Agents in Relation to Long-Term Risk of New Cardiovascular Events in First-ever Ischemic Stroke Patients. *Stroke*. 2002;33:1763-1771).
72. Abdullah W Z, Idris S Z, Bashkar S, Hassan. Role of fibrinolytic markers in acute stroke. *R Singapore Med J* 2009; 50(6): 604-609.
73. Mario Di Napoli, MD; Francesca Papa. Prognostic Influence of Increased C-Reactive Protein and Fibrinogen Levels in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2001;32:133-138.
74. Titto T Idicula, Jan Brogger. Admission C – reactive protein after acute ischemic stroke is associated with stroke severity and mortality: The 'Bergen stroke study'. *BMC Neurology* 2009, 9:18.
75. C.R. Canova, C. Courtin, W.H. Reinhart. C-reactive protein (CRP) in cerebrovascular events. *Atherosclerosis* 147 (1999) 49–53.
76. Bruce Ovbiagele, Sidney Starkman, Philip Teal, Patrick Lyden, Markku Kaste. Serum Calcium as Prognosticator in Ischemic Stroke. 2008;39:2231-2236 *Stroke*.
77. Hon-Kan Yip, MD; Li-Teh Chang, PhD; Wen-Neng Chang, MD; Cheng-Hsien Lu Level and Value of Circulating Endothelial Progenitor Cells in Patients After Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2008;39:69-74.
78. Piero Verro, Steven R. Levine and Gretchen E. Tietjen. Cerebrovascular Ischemic Events With High Positive Anticardiolipin Antibodies. 1998;29:2245-2253 *Stroke*.
79. Andrew Kay, Axel Petzold, Mary Kerr, Geoff Keir.

Hemorrhage: Correlation with Injury Severity and Clinical Outcome Decreased Cerebrospinal Fluid Apolipoprotein E After Subarachnoid. *Stroke*. 2003;34:637-642.

80. T. Strand. Brain and Plasma Proteins in Spinal Fluid as Markers for Brain Damage and Severity of Stroke. *Stroke* VOL 15, No 1, JANUARY-FEBRUARY 1984.

81. Babürhan GÜLDİKEN, Hülya ÖZKAN, Levent KABAYEL. Akut İskemik İnmede Ortalama Trombosit Hacmi ve Periferik Kan Hücre Sayısı Yanıtı. *Trakya Univ Tıp Fak Derg.* 2008;25(2):130-135.

82. O'malley T., Langhorne. Platelet Size in Stroke Patients. *P. Stroke* 1995; 26; 995-9.

83. Butterworth RJ, Bath PM .The Relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets* 1998; 9:359-64.

84. Sandra Pineda, Oh Young Bang,Jeffrey L. Saver,et all. Association of Serum Billirubin with Ischemic Stroke Outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008 ; 17(3): 147-152.

85. James F Meschia, Thomas G Brott, Robert D Brown Jr .The Ischemic Stroke Genetics Study (ISGS) Protocol. *BMC Neurology* 2003, 3:4.

86. Jun Li, Zhiyuan Zeng . Neuroprotective Effects of Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase Inhibition and Gene Deletion in Stroke. *Stroke*. 2007 November; 38(11): 2992-2999.

87. Ronen R. Leker, Frank Soldner, Ivan Velasco. Long-Lasting Regeneration After Ischemia in the Cerebral Cortex Supplemental Materials and Methods. *Stroke*. 2007;38:153-161.

88. Hiroaki Ooboshi, Setsuro Ibayashi, Takashi Shichita et all. Postischemic Gene Transfer of Interleukin-10 Protects Against Both Focal a Global Brain Ischemia. 2005;111;913-919 *Circulation*.

89. Tiny Hoekstra, Johanna M. Geleijnse . 4G/4G Genotype of PAI-1 Gene Is Associated With Reduced Risk of Stroke in Elderly. *Stroke* 2003;34:2822-2828.

90. Mar Matarin, W. Mark Brown. Candidate Gene Polymorphisms for Ischemic Stroke. *Stroke*. 2009;40:3436-3442.

91. Rocco Salvatore Calabro et all. Prevalence of protrombotic polymorphisms in a selected cohort of cryptogenic ischemic stroke patients. *Neurologia India*.Sep-oct 2009, volume 57, issue 5.

92. Nasir A.S. Al-Allawi et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in Iraqi patients with ischemic stroke. *Neurology India* sep-oct 2009, vol 57, issue 5.