



**T.C.**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**RED CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW) DEĞERLERİNİN  
İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ VERİLEN AKUT  
İSKEMİK İNME HASTALARINDAKİ PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. MUSTAFA KARABACAK**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ.DR. TÜRKAN ACAR**

**OCAK-2021**



**T.C.**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**RED CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW) DEĞERLERİNİN**  
**İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ VERİLEN AKUT**  
**İSKEMİK İNME HASTALARINDAKİ PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. MUSTAFA KARABACAK**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ.DR. TÜRKAN ACAR**

**OCAK-2021**

## TAAHÜTNAME

İlgili Makama,

“RED CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW) DEĞERLERİNİN İNTRAVENÖZ TROMBOLİTİK TEDAVİ VERİLEN AKUT İSKEMİK İNME HASTALARINDAKİ PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ ” başlıklı çalışmaya katılan aşağıda imzası olan araştırmacılar olarak Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonunu ve Sağlık Bakanlığı'nın yeni yayınlamış olduğu İyi Klinik Uygulamalar Klavuzu / İyi Laboratuvar Uygulamaları Klavuzu'nu okuduğumuzu, çalışmanın Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, İKU/İLU'ya uygun yürütüleceğini, çalışmada doğabilecek her türlü hukuki ve mali sorumluluğu üstlendiğimizi ve çalışmayla ilgili olarak çalışmaya katılan tüm birim ve elemanların bilgilendirildiğini beyan ve taahhüt ederiz.

Sorumlu Araştırmacı  
Araş. Gör. Dr.Mustafa Karabacak

İmza

Sorumlu Tez Danışmanı  
Doç.Dr.Türkan ACAR

İmza

## TEŐEKKÜRLER

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı' uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ayhan BÖLÜK'e, tez danışman hocam ve klinik şefimiz Doç. Dr. Türkan ACAR'a uzmanlık eğitimim boyunca birçok değerli katkı sağlayan Doç. Dr. Bilgehan Atılgan ACAR, Doç. Dr. Dilcan Kotan DÜNDAR, Doç. Dr. Yeşim Güzey ARAS, Doç. Dr. Murat ALEMDAR hocalarıma,

Kliniğimizin uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline, Tüm yaşamım boyunca beni hiç yalnız bırakmayan ve desteklerini esirgemeyen sevgili annem, babam, ablalarıma ve tez yazım aşamasında her an yanımda olan sevgili Esmâ Seda ÇETİN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Mustafa KARABACAK

# İÇİNDEKİLER

TAAHÜTNAME.....	iii
TEŞEKKÜR.....	
iiiiii	
KISALTMA.....	iii
TABLOLAR.....	iii
ŞEKİLLER.....	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY.....	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Risk Faktörleri.....	6
2.3.1. İskemik İnme Risk Faktörleri.....	8
2.3.2. Hemorajik İnme Risk Faktörleri.....	21
2.4. İskemik İnme Sınıflaması.....	25
2.4.1. Büyük Arter Aterosklerozu.....	26
2.4.2. Kardiyoembolik İnme.....	28
2.4.3. Küçük Damar Hastalığı.....	33
2.4.4. Belirlenen Diğer Nedenler Bağlı İnme.....	39
2.4.5. Nedeni Belirlenemeyen İnme.....	45
2.5. Geçici İskemik Atak.....	46
2.6. Akut İskemik İnmede Hasta Değerlendirilmesi Ve Trombolitik Tedavi.....	51
2.7. Akut İskemik İnmede Endovasküler Girişimsel Tedaviler.....	62
2.8. İntraserebral Kanamalar.....	68
2.9. Subaraknoid Kanamalar.....	71
2.10. RDW (Red Cell Distribution Width).....	73

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	74
3.1. Araştırmanın Tipi.....	74
3.2. Araştırmanın Evreni.....	74
3.3. Araştırmanın Dahil Etme Ve Dışlama Kriterleri.....	74
3.4. Araştırmanın Yürütülmesi.....	75
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	76
4.BULGULAR.....	77
4.1. Demografik Veriler.....	77
4.2. Hastaların Klinik Verileri.....	78
5. TARTIŞMA.....	97
6.SONUÇ.....	108
KAYNAKÇA.....	109
ÖZGEÇMİŞ.....	136

## KISALTMALAR

**AF:** Atrial Fibrilasyon

**ASPECTS:** Alberta Stroke Program Early CT Score

**BCH:** Beyaz Cevher Hiperintensitesi

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**CADASIL:** Cerebral Autosomal Dominant arteriyopaty whith Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

**CARASIL:** Cerebral Autosomal Recessive arteriyopaty whith Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

**DALY:** Disability Adjusted Life Year

**DIC:** Dissemine intravasküler koagülasyon

**DM:** Diabetes Mellitus

**DWI:** Diffüzyon Weight Imaging

**ENMG:** Elektronöro Miyografi

**GFH:** Glomerül filtrasyon hızı

**GİA:** Geçici iskemik Atak

**HDL:** High density Lipoprotein

**hsCRP:** High sensitive C-reactive protein

**HT:** Hipertansiyon

**INR:** Internatiol Normalized Ratio

**KBY:** Kronik böbrek yetmezliği

**KDH:** Küçük Damar Hastalığı

**KKY:** Konjestif Kalp Yetmezliği

**LDL:** Low density Lipoprotein

**MELAS:** Mitokondryal Encephalopathy Lactic Asidozis and Stroke

**MI:** Miyokard İnfarktüs

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**mRS:** Modifiye Rankin Skalası

**NIHSS:** National Institutes of Health Stroke Scale



**NOAK:** Non-Vitamin K antagonistleri

**OGTT:** Oral glukoz tolerans testi

**OHA:** Orak Hücreli Anemi

**OUAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

**PFO:** Patent Foramen Ovale

**RDW:** Red Cell Distribution Width

**SAA:** Serebral Amiloid Anjiopati

**SAK:** Subaraknoid Kanama

**SDH:** Subdural Hematom

**SSS:** Santral Sinir Sistemi

**SWI:** Susceptibility Weight Imaging

**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

## TABLÖLAR

<b>Tablo-1:</b> İskemik İnme Risk Faktörleri.....	7
<b>Tablo-2:</b> Hemorajik İnme Risk Faktörleri.....	7
<b>Tablo-3:</b> Kardiyembolik inmede yüksek ve orta riskli durumlar.....	29
<b>Tablo-4:</b> Nonvalvuler AF hastalarında CHA2DS2-VASc skorlaması.....	31
<b>Tablo-5:</b> Laküner sendromlar.....	36
<b>Tablo-6:</b> ABCD2 risk skorlaması.....	49
<b>Tablo-7:</b> NIHSS skorlaması.....	53
<b>Tablo-8:</b> Modifiye Rankin Skalası.....	62
<b>Tablo-9:</b> Hasta bireyler hakkında demografik veriler.....	77
<b>Tablo-10:</b> Hastaların klinik özgeçmişleri, alışkanlıkları ve kan basıncı verileri..	78
<b>Tablo-11:</b> Hastaların kan tetkik sonuçları verileri.....	79
<b>Tablo-12:</b> Hastaların NIHSS ve mRS değerlerine ait veri.....	79
<b>Tablo-13:</b> Hastaların İvTPA sonrasıASPECT skorları, hemoraji, mortalite verileri ve NIHSS değişiklik verileri .....	80
<b>Tablo-14:</b> NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası demografik veri, tedavi başlangıç süresi ve geliş şekli karşılaştırması.....	81
<b>Tablo-15:</b> NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası klinik özgeçmişleri, alışkanlıkları ve kan basıncı verileri karşılaştırması.....	82
<b>Tablo-16:</b> NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası kan tetkiki parametrelerinin karşılaştırılması.....	84
<b>Tablo-17:</b> NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası NIHSS ve mRS değerlerinin karşılaştırılması.....	85

<b>Tablo-18:</b> NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası ASPECT , hemoraji ve mortalite karşılaştırması.....	86
<b>Tablo-19:</b> mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası demografik veri geliş şekli ve tedaviye başlangıç süreleri arasındaki karşılaştırma.....	89
<b>Tablo-20:</b> mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası klinik özgeçmiş, alışkanlıklar, kan basıncı karşılaştırması.....	90
<b>Tablo-21:</b> mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası kan tetkiki parametlerinin karşılaştırılması.....	92
<b>Tablo-22:</b> mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası NIHSS ve MRS değerleri arasında karşılaştırma.....	94
<b>Tablo-23:</b> mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası ASPECT, hemoraji, mortalite ve NIHSS değişimi karşılaştırılması.....	95

## ŞEKİLLER

<b>Şekil-1:</b> NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası vücut kitle indeksi (VKİ) karşılaştırılması .....	81
<b>Şekil-2:</b> NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası sistolik ve diyastolik kan basıncı karşılaştırılması .....	83
<b>Şekil-3:</b> NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası alışkanlıkların karşılaştırılması .....	83
<b>Şekil-4:</b> NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası klinik özgeçmiş karşılaştırması .....	84
<b>Şekil-5:</b> NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası belirli zaman aralıklarındaki NIHSS değerlerinin karşılaştırılması.....	85
<b>Şekil-6:</b> NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası belirli zaman aralıklarındaki mRS değerlerinin karşılaştırılması .....	86
<b>Şekil-7:</b> NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası ivTPA sonrası ASPECT skoru karşılaştırması .....	87
<b>Şekil-8:</b> NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası post ivTPA hemoraji karşılaştırılması.....	87
<b>Şekil-9:</b> NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası post ivTPA semptomatik hemoraji karşılaştırması.....	88
<b>Şekil-10:</b> NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası post ivTPA mortalite karşılaştırılması .....	88
<b>Şekil-11:</b> mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası kan basıncının karşılaştırılması.....	90
<b>Şekil-12:</b> mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası alışkanlıkların karşılaştırılması.....	91

<b>Şekil-13:</b> mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası klinik özgeçmiş karşılaştırılması...	91
<b>Şekil-14:</b> mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası INR değerlerinin karşılaştırılması.....	93
<b>Şekil-15:</b> mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası üre, kreatin ve AST değerlerinin karşılaştırılması.....	93
<b>Şekil-16:</b> mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası NIHSS ve mRS değerleri arasında karşılaştırma.....	94
<b>Şekil-17:</b> mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası ASPECT değerleri ve hemoraji karşılaştırılması.....	95
<b>Şekil-18:</b> mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası semptomatik hemoroji, mortalite ve NIHSS değişikliklerinin karşılaştırılması.....	96

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** İnme tüm dünyada en önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Son yirmi yıldır daha yaygın uygulanan revaskülarizasyon tedavileri ile inmelerin büyük çoğunluğunu oluşturan iskemik inmelerin topluma verdiği ağır kayıplar önlenmeye çalışılmaktadır. Akut iskemik inme tedavisinde uygulanan doku plazminojen aktivatörü (rt-TPA) sonrası tedaviye yanıtı öngörmek revaskülarizasyon stratejilerini oluşturmada büyük öneme sahiptir. Bu nedenle az maliyetli, rutin kan tetkiklerinde sıkça çalışılan bir tam kan parametresi olan eritrosit dağılım hacminin (RDW) rt-TPA tedavisi sonrası erken nörolojik iyileşme ve erken fonksiyonel iyileşmeyi gösteren bir biyobelirteç olup olmadığını araştırmak istedik.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma 1 Şubat 2017- 1 Mayıs 2020 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisine başvuran, akut iskemik inme tanısını koyularak rt-TPA tedavisi verilen 99 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaneye geliş kan RDW düzeyleri ile tedavi öncesi, tedavinin 1. saati, 1. gün ve 7. günündeki modifiye rankin skoru (mRS) ile NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) değerleri hasta kayıt sisteminden temin edilmiştir. Tedavi sonrasında mRS ve NIHSS değerleri düşen hastalar ile düşüş gözlemlenmeyen hastalar arasında RDW düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Toplanan verilerin analizi SPSS-26 programı üzerinden gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Doku plazminojen aktivatörü tedavisi sonrasında mRS ve NIHSS değerleri düşüş olan grup ile düşüş olmayan grup arasında RDW düzeyleri arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda atrial fibrilasyon (AF) varlığı, üre, kreatin yüksekliği, vücut kitle indeksi (VKİ) yüksekliği, AST yüksekliği, sistolik kan basıncı yüksekliği mRS veya NIHSS düşüşü olmayan grupta, düşüş olan gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda RDW düzeylerinin rt-TPA tedavisi alan akut iskemik inmeli hastalarda prognoz göstergesi bir biyobelirteç olarak kullanımında yetersiz olduğu saptanmıştır. Ayrıca AF varlığı , üre, kreatin yüksekliği, VKİ yüksekliği, AST yüksekliği, sistolik kan basıncı yüksekliği kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Iv tpa, NIHSS, RDW



## SUMMARY

### THE RELATIONSHIP OF RED CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW) VALUES WITH PROGNOSIS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS GIVEN INTRAVENOUS THROMBOLITIC TREATMENT

**Introduction:** Stroke is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. With revascularization treatments applied more widely in the last two decades, ischemic strokes, which constitute the majority of strokes, are tried to be prevented. Predicting the response to treatment after tissue plasminogen activator (rt-TPA) administered in the treatment of acute ischemic stroke is of great importance in creating revascularization strategies. Therefore, we wanted to investigate whether erythrocyte distribution volume (RDW), which is a low-cost whole blood parameter frequently studied in routine blood tests, is a biomarker showing early neurological recovery and early functional recovery after rt-TPA treatment.

**Method:** In this study, 99 patients who applied to Sakarya University Training and Research Hospital Emergency Service between February 1, 2017 and May 1, 2020 and were diagnosed with acute ischemic stroke and were given rt-TPA treatment were included in the study retrospectively. Admission blood RDW levels and modified Rankin score (mRS) and NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) values before treatment, 1st hour, 1st day and 7th day of treatment were obtained from patient registry system. RDW levels were compared between patients whose mRS and NIHSS values decreased after treatment and patients who did not have a decrease.

The analysis of the collected data was carried out on the SPSS-26 program.

**Results:** After treatment with tissue plasminogen activator, there was no statistically significant relationship between RDW levels between the group whose mRS and NIHSS values decreased and the group without decrease. In our study, the presence of atrial fibrillation (AF), urea, creatinine height, body mass index (BMI) elevation, AST elevation, systolic blood pressure elevation



were found to be statistically higher in the group without mRS or NIHSS reduction compared to the group with a decrease.

**Conclusion:** In our study, RDW levels were found to be insufficient for use as a prognosis biomarker in acute ischemic stroke patients receiving rt-TPA treatment. In addition, the presence of AF, high urea, creatine, high BMI, high AST, and high systolic blood pressure were found to be associated with poor prognosis.

**Key Words:** Iv tpa, NIHSS, RDW



# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, Dünya Sağlık Örgütünün güncel tanımlamasına göre serebral, spinal kord veya retina da fokal infarkt ve hemoraji (BT/MR veya otopside saptanan) sonucu ani gelişen, fokal serebral disfonksiyon bozukluğuna ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ve bu bulguların 24 saatten uzun sürebildiği gibi ölümle de sonuçlanabilen klinik bir sendromdur<sup>1</sup>. İnme tüm toplumlarda morbiditenin ve erişkinlerde mortalitenin en önemli nedenlerinden birisidir. Son 40 yılda sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ülkelerde inme insidansında %42'lik bir azalma olmasına karşın sosyoekonomik düzeyi düşük olan ülkelerde bu oranın %100 arttığı dikkati çekmektedir. Dünyada görülen tüm ölümlerin yaklaşık %11,8'i inmeye bağlı oluşmaktadır<sup>2</sup>. Bu haliyle ölümlerin %14,8'ini oluşturan koroner arter hastalıklarından sonra ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Ülkemizde de mortaliteye sebep ikinci en sık ölüm nedeni iken üçüncü sırada en sık morbidite sebebidir.

İnme klinik olarak tanımlanmış bir sendromdur ve iskemik inme, intraserebral kanama ve subaraknoid kanama gibi farklı alt tipleri içerir. Tüm inmeler içinde iskemik inme %80, hemorajik inme %15, subaraknoid kanama %5 oranında görülür. Ülkemizde iskemik inme sıklığı %77 olarak değerlendirilmiştir<sup>3</sup>. İnmenin, toplumdaki en sık morbidite ve mortalite sebeplerinin başında gelmesi ve inme etyolojisinde de iskemik inmenin önemli bir yer teşkil etmesi nedeniyle akut iskemik inme tedavisi ile mortalite ve morbiditenin belirgin oranda azaltılabileceği öngörülmüştür.

İskemik inme tedavisinde intravenöz trombolitik tedavinin yararı kanıtlanmıştır. Akut iskemik inme tedavisinde birinci hedef reperfüzyonun sağlanması; böylelikle nörolojik defisit, uzun süre iş göremezliğin ve inmeye bağlı mortalitenin azaltılmasıdır<sup>4</sup>.

İnme için klinikte kullanılmak üzere bir çok skorlama skalası geliştirilmiştir. Bu skalaların geliştirilmesindeki amaç nörolojik sekelin ağırlığını belirlemek, beyin damar tıkanıklığının yerinin belirlenmesi, erken prognoz tahminine olanak sağlamak ve hekimler arasında ortak bir dilin kullanılmasıdır. Bu amaçla akut inme ile gelen hastalarda standardize bir nörolojik muayene skalası olan ‘National Institutes of Health Stroke Scale’ (NIHSS) (Ulusal Sağlık Enstütüsü İnme Skoru) kullanılması önerilmektedir<sup>5</sup>.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım

İnme dünya genelinde en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre inme, vasküler nedenler dışında saptanan bir neden olmaksızın beyin kan akımının azalmasına bağlı fokal serebral fonksiyon kaybına ait bulgu ve belirtilerin hızla yerleşmesi ve bu bulguların 24 saatten uzun sürmesi ile karakterize bir klinik sendromdur<sup>1</sup>. Ancak bu tanımlamanın tamamen kliniğe dayalı olduğu, teknolojik ve bilimsel yeni gelişmelerle artmış bilgi birikimini yansıtmadığı düşünülmektedir. Bu duruma benzer bir örnek ise geçici iskemik atak tanımında '24 saatten kısa sürme' kriterinin kaldırılması ve akut infarktın bulunmaması şartının getirilmesi gibi inme tanımında da doku ve klinik kriterlerini içeren yeni bir tanımlama getirilmesi önerilmiştir<sup>12</sup>. İskemik inme tanımı için geçici iskemik atak tanımında olduğu gibi öncelikli olarak doku hasarının ne olduğu ( infarkt) belirlenmiş ve bu kritere uygun tanımlama yapılmıştır. Santral sinir sistemi infarktı ise iskemiye bağlı olarak gelişen serebral, spinal ya da retinal hücre ölümüdür ve nöropatolojik, nörogörüntüleme ve/veya klinik kanıtlar ile kalıcı hasarın gösterilmesi gerekir. Günlük pratikte sık olarak uygulanmasa da postmortem incelemelerde ya da biyopsi ile başka lezyon aranmakta iken patolojide 'infarkt' tespit edilen olgular nedeni ile infarkt tanımının içine patoloji kriteri girmiştir. Sonuç olarak infarkt temelli tanımlamaya göre iskemik inme; fokal serebral, spinal ya da retinal infarkt nedeni ile ortaya çıkan nörolojik disfonksiyondur. Bu tanım iskemik inmenin 'yirmi birinci yüzyıl' için önerilmiş güncel ifadesidir<sup>12</sup>. İnme; emboli, tromboz ya da sistemik hipoperfüzyona bağlı gelişmesi durumunda iskemik, intraserebral veya subaraknoid kanamaya (SAK) bağlı gelişmesi durumunda ise hemorajik inme olarak iki ana alt gruba ayrılır. Travma, tümör, enfeksiyon gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama, subdural hematoma, geçici iskemik ataklar tanımlama dışında bırakılmıştır.<sup>13</sup>

### 2.2. Epidemiyoloji

Epidemiyoloji, toplumda hastalık sıklıklarının dağılımı (insidans, prevalans, mortalite, zaman içindeki değişiklikler) ve belirleyicilerinin (predispozan

nedenler, risk faktörleri) bilimidir. İnme klinik olarak tanımlanmış bir sendromdur ve beyin infarktı, intraserebral kanama (İSK) ve subaraknoid kanama (SAK) gibi farklı alt tipleri içerir. Tüm inmeler içinde beyin infarktı %80 (%70-85), İSK %15 (%7-15) ve SAK ise %5 (%2-8) oranında görülür<sup>5</sup>.

İNME EPİDEMİYOLOJİSİNİ KONU ALAN SON 30 YILA AİT ÇALIŞMALAR FARKLI COĞRAFI VE EKONOMİK ÖZELLİKLERE SAHİP ÜLKELERDEKİ PREVELANS, İNSİDANS, ÖLÜM VE DALY (Disability Adjusted Life Year-Engelliliğe göre düzeltilmiş yaşam yılı) kaybı ile ilgili yeni bilgiler ortaya koymaktadır. DALY sağlık kaybı ölçütü olarak, ölüme neden olan ya da olmayan hastalık veya bozukluklar nedeni ile kaybedilen yılları göstermektedir. Her bir DALY, sağlıklı yaşamdan yitirilen bir yılı göstermektedir ve hastalığın toplumsal yükünü belirten güçlü bir göstergedir<sup>14</sup>.

Ülkemizde ise inme ölüm nedenleri arasında en sık ikinci sıradadır, DALY kayıplarına göre ise üçüncü en sık kayıp nedeni olan hastalıktır. Türkiye’de inme insidansı 177/100.000 ve prevalansı 254/100.000 olarak saptanmıştır. Böylelikle her yıl 132.000 yeni vaka ve 191.000 kişi ise inme ve komplikasyonları ile mücadele etmektedir<sup>14</sup>.

Dünya çapında %11,8 ile inme, koroner arter hastalıklarının ardından ikinci sıradadır. Ayrıca DALY kayıplarında gelişmekte olan ülkelerde ikinci, gelişmiş ülkelerde en sık üçüncü kayıp nedenidir. Son yıllarda inme insidans ve ölüm oranlarında gelişmiş ülkelerde azalma dikkati çekerken gelişmekte olan ülkelerde bir değişiklik saptanmamıştır<sup>15</sup>.

İNMENİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİNDE COĞRAFYALARA ÖZGÜ DEĞİŞİKLİKLER VE DEĞİŞEN TEDAVİ STRATEJİLERİNİ BELİRLEMEDE BİZE EN YARARLI KAYNALardan biri Global İnme Yüğü çalışmalarıdır. Dünya genelinde inmelerin %87’si iskemik, %10’u İSK ve %3’ü ise SAK’dır<sup>16</sup>.

Yaş ile birlikte inme prevalansı artmaktadır. 65 yaş ve üzeri bireylerde iskemik inme prevalansı 300/100.000, hemorajik inme 116/100.000 saptanmıştır. 65 yaş altında ise iskemik inme prevalansı 176/100.000, hemorajik inme 90/100.000 olarak belirtilmiştir<sup>17</sup>. Son 20- 30 yıl içinde 20-64 yaş aralığında

yaşam tarzı ve metabolik hastalıkların artışı sebebi ile yeni inme, ölüm ve DALY kaybı mutlak sayılarında anlamlı artış olduğu belirtilmiş ve bu yaş aralığında hemorajik inmeye bağlı ölüm sayısı iskemik inmeye bağlı ölüm sayısından fazla olduğu saptanmıştır<sup>15,18</sup>.

Yaşa spesifik inme insidansı dekad artışı ile belirgin artış göstermektedir. Yaş gruplarına göre yapılan çalışmalarda yıllık inme insidansı; 35-44 yaş aralığında 30-120/100.000 kişi/yıl, 65-75 yaş arası 670-970/100.000 kişi/yıl olarak değişkenlik göstermektedir<sup>19</sup>. Kadınlarda inme riski erkeklere nazaran daha yüksek bulunmuştur, kadınlarda 55-75 yaş aralığında yaşam boyu inme riski %20-21 iken aynı yaştaki erkeklerde %14-17 oranındadır<sup>20</sup>. Genç ve orta yaşta inme riski erkeklerde kadınlardan daha fazla iken ileri yaşlara gelindiğinde bu risk kadınlarda daha yüksektir<sup>21</sup>.

İnme riski ırk karşılaştırılması yapıldığında siyahi ırkta beyaz ırktan her yaş aralığında yüksek bulunmuştur. Bu oran 45-55 yaş aralığında 4,02 gibi anlamlı bir oransal fark mevcuttur.<sup>22</sup> Son yıllarda yapılan beyaz ve siyahi ırk arasındaki inme oranları karşılaştırıldığında siyahi ırkta inme oranlarında değişiklik gözlemlenmemiş iken beyaz ırkta azalma eğilimindedir. Özellikle beyaz ırkta iskemik inme insidansı azalırken siyahi ırkta değişiklik göstermemiştir. Hemorajik inmede ise herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.<sup>16</sup> İnme tekrarlama oranları açısından ırklar arasında bir fark bulunamamıştır<sup>23</sup>. İnme nedeni ile siyahi ırkta ölüm oranları beyazlara nazaran genç yaşlarda daha yüksektir. İnmeye bağlı ölüm oranları siyahi ırkta halen en yüksek olup bu oranlar; siyahi ırkta %65,7, beyaz ırkta %46,9 ve Asyalılarda %39,6 dır<sup>20</sup>. Günümüze kadar yapılmış tüm çalışmalar sarı ırkta (Asya kökenli ırkta) İSK diğer etnisitelere göre 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır<sup>24</sup>.

Ülkeler arasında gelişmişlik düzeyine göre inme yükü değerlendirildiğinde son yıllarda gelişmekte olan ülkelerde inme yükünde artış dikkati çekmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde hemorajik inme insidansı %22 artış göstermiş, hemorajik inmeye bağlı ölüm %23 ve DALY kayıpları %25 oranında azalma göstermiştir. İskemik inmenin insidansında belirgin artış gözlenmemiştir. İskemik inmenin neden olduğu ölüm oranı %14, DALY kaybı %16 oranında bir azalma gözlenmiş olup belirgin bir anlamı olmadığı belirtilmiştir. Gelişmiş

lkeler incelendiğinde ise iskemik inme insidansı %13, DALY kayıp lt %34, iskemik inmeye bağlı ölüm %37 oranında azalma olduğu saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur<sup>17</sup>.

### 2.3. Risk Faktörleri

İnme tedavisinde öncelik inme sonrası tedaviden çok inme öncesi risk gruplarını iyi belirlemek ve tüm değiştirilebilir risk faktörlerini ortadan kaldırmak olmalıdır. Çünkü inmelerin %77' si ilk inmedir<sup>25</sup>. Bundan dolaydır ki ilk hedefimiz koruyucu tedavi planı olarak birincil koruma olmalıdır.

Risk faktörleri tetikleyici ya da kısa dönem(sepsis, stres, enfeksiyonlar gibi), orta dönem (hiperlipidemi, hipertansiyon ) ve uzun dönem (cinsiyet, etnisite gibi) risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir<sup>26</sup>. Bu risk faktlerinde bazıları inme ile güçlü neden/sonuç ilişkisi gösterirken bazıları ise zayıf ilişki içindedir.

İnmede risk faktörlerini incelemek için yapılan çok merkezli, uluslararası INTERSTROKE I ve II adlı geniş çaplı çalışmalarda inmelerin 10 adet %90 oranında değeristirilebilir risk faktöründen oluştuğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmada dünya çapında ırk, cinsiyet ayrımı yapılmaksızın tüm yaş gruplarında diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), diyet alışkanlıkları, alkol, sigara fiziksel inaktivite, abdominal obezite (bel /kalça oranı), apolipoprotein B/A1 oranı ve psikososyal faktörler, kardiyak nedenler iskemik inme için risk faktörleri olarak sıralanırken; alkol tüketimi, sigara, HT, diyet, fiziksel inaktivite, abdominal obezite, psikososyal faktörler hemorajik inme için değeristirilebilir risk faktörleri olarak dikkati çekmektedir<sup>27,28</sup>.

İTERSTROKE II çalışmasına ek olarak birçok ülkenin yer aldığı geniş çaplı bir meta-analizde ise yukarda tanımlanan risk faktörleriyle büyük ölçüde örtüşen 17 risk faktörü bildirilmiştir. Bunlar; sigara (pasif ve aktif içicilik), fizyolojik faktörler (yüksek açlık kan şekeri, yüksek sistolik kan basıncı, yüksek vücut kitle indeksi, düşük glomerül filtrasyon hızı, yüksek total kolesterol düzeyi), diyet alışkanlığı (şekerli içecekler, yüksek sodyum ihtiva eden beslenme, az sebze, az tahıl, az meyve, alkol tüketimi), hava kirliliği ve çevresel risk faktörleri (apı 2.5 mikrondan küçük partiküller, kurşun maruziyeti, katı atık) olarak sıralanır<sup>29</sup>.

Aşağıdaki tabloda iskemik inme ve hemorajik inme için risk faktörleri tablo şeklinde gösterilmektedir.(Tablo 1 ve Tablo 2)

**Tablo 1. İskemik İnme Risk Faktörleri**

<b>Değiştirilemeyen Risk Faktörleri</b>	<b>Değiştirilebilir Risk</b>	<b>Faktörleri</b>	
Yaş	Hipertansiyon	Fiziksel İnaktivite	Metabolik Sendrom
Cinsiyet	Diabetes Mellitus	Bel/Kalça Oranı	Obesite
İrk/Etnisite	Kardiak Nedenler	Apolipoprotein B1/A oran	İnflamasyon
Genetik	Sigara	Psikososyal nedenler	Enfeksiyon/Sepsis
	Alkol	Hava kirliliği	Böbrek Hastalıkları
	<i>Diyet</i>	Dislipidemi/ Prediyabet	Karotis Arter hastalığı

**Tablo 2. Hemorajik İnme Risk Faktörleri**

<b>Değiştirilemeyen Risk Faktörleri</b>	<b>Değiştirilebilir Risk Faktörleri</b>	
Yaş	Hipertansiyon	Dislipidemi
Cinsiyet	Sigara	Diabetes Mellitus
İrk/Etnisite	Alkol	Serebral Amiloid Anjiopati
Genetik	Bel/Kalça Oranı	Obesite
	Diyet	Böbrek Hastalıkları
	<i>Fiziksel İnaktivite</i>	Serebral Mikrokanamalar



### 2.3.1. İskemik İnmede Risk Faktörleri:

#### Değiştirilemeyen Risk Faktörleri:

1) **Yaş:** Elli beş yaşından sonra her dekatta inme riski iki kat artmaktadır<sup>26</sup>. Ölümcül olan ve ölümcül olmayan tüm inme türleri için yıllık artış erkeklerde %9, kadınlarda %10 olarak belirtilmiştir<sup>31</sup>.

2) **Cinsiyet:** Genel olarak erkeklerde inme kadınlara göre daha fazla görülmekle birlikte her iki cinste de yaşa bağlı farklılık göstermektedir. 35-44 yaş arası ve 85 yaş ve üstü dönemde kadınlarda inme erkeklere göre daha sık iken diğer yaş gruplarında erkekte daha siktir. Kadınlarda 35-44 yaş arası inmenin erkeklere oranla daha fazla olmasında gebelik, oral kontraseptif kullanımı ve post partum dönem suçlanmaktadır. 85 yaş üstündeki kadın hakimiyeti ise erkeklerin bu yaşlarda kardiyovasküler nedenler başta olmak üzere ölümlerin daha fazla olmasına ve böylelikle kadınlarda yaşam ömrünün uzamasına sekonder olarak rölatif bir üstünlükten bahsedilmektedir<sup>26</sup>.

3) **İrk:** Siyah ırkta beyaz ırka göre inme her yaş grubunda daha fazla görülmekle birlikte bu oran 2 kat olarak belirtilmektedir<sup>26</sup>. Bu durum siyah ırkta diyabet, obezite, hipertansiyon gibi komorbid nedenlerin ve risk faktörlerinin beyaz ırka göre daha fazla görülmesi olarak açıklanmaktadır<sup>32,33</sup>. Asya bölgesindeki ırkta (sarı ırk) inme insidansı da dünya geneline bakıldığında yüksek olarak saptanmıştır. Sonuçta siyah ve sarı ırkta inme insidansı beyaz ırka göre daha yüksektir. Ayrıca sarı ırkta intraserebral kanama insidansı tüm ırklardan iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur<sup>24</sup>.

4) **Genetik:** Baba ya da annede inme öyküsü varsa çocukta inme riski %30 artmaktadır. Tek yumurta ikizlerinde inme riski çift yumurta ikizlerine göre 1.65

kat fazladır<sup>26,34</sup>. Altmışbeş yaş altında inme geçiren bireylerin çocuklarında inme riskinin üç kat daha fazla olduğu bulunmuştur<sup>35</sup>.

İnme genetiği ile ilgili en güzel örneklerden biri otozomal dominant geçişli CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant arteriyopaty with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) hastalığıdır. NOTCH3 gen mutasyonu nedeni ile oluşan hastalık nadir bir inme nedenidir. Hastalıkta subkortikal enfarktlar, demans, migren ve ak madde lezyonları görülmektedir.

Benzer çevresel faktörlere ve risk faktörlerine sahip bireyler arasında hastalığın ya da verilen tedaviye yanıtın farklı olması allta yatan genetik değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Değiştirilemeyen risk faktörlerini bulduran bireyler, bulundurmayan bireyler arasında mutlak bir inme riski açısından fark söz konusudur. Bu nedenle inme riskini en aza indirebilmek amacı ile değiştirilebilir risk faktörleri bizim için daha fazla anlam ve önem ihva etmektedir. Asıl amaç değiştirilebilir risk faktörleri ile kapsamlı bir mücadele içinde bulunulmasıdır.

### **Değiştirilebilen Risk Faktörleri:**

**1)Hipertansiyon:** Hipertansiyon hem iskemik hem de hemorojik inme için en önemli risk faktörüdür<sup>16,36</sup>. Hipertansiyon, küçük damar hastalığı, büyük damar hastalığı ve intraserebral hemorajide rol oynar. Subaraknoid kanamalı hastaların yarısından hipertansiyon öyküsü olduğu bilinmektedir. Kan basıncı ile inme riski arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur<sup>19</sup>.

Hipertansiyon tanım olarak sistolik kan basıncının (SKB)  $\geq 140$  mmHg veya diyastolik kan basıncının (DKB)  $\geq 90$  mmHg üstünde olması durumudur<sup>37</sup>. Kan basıncının 160/90 üzerinde olması inme riskini 3 kata kadar arttırdığı bildirilmektedir<sup>38</sup>. Sistolik kan basıncında 10 mmHg, diyastolik kan basıncında 5 mmHg düşüş inme riskinde %50 ye yakın azalma sağlamaktadır<sup>39</sup>.

İnme riskini en aza indirmede en etkili yöntem sıkı bir tansiyon kontrolü olduğu düşünülmektedir<sup>40,42</sup>. Tansiyon kontrolü için önceden sistolik kan basıncının 140 mmHg altında olması yeterli görülürken son dönem çalışmalarda daha sıkı

(SKB<120 mmHg) tansiyon takibi korunmada daha etkili olduğu gösterilmiştir<sup>16,42</sup>.

60 yaş üstündeki hastalarda SKB<130 mmHg altında tutmak inme nedenli mortaliteyi ve morbiditeyi belirgin azalttığı gösterilmiştir<sup>43</sup>. Diyabetli olan hastalarda kan basıncının sistolik kan basıncının 120mmHg, diyastolik kan basıncının 80 mmHg altında tutulması ömür boyu inme riskini yarı yarıya azaltmaktadır<sup>42,44</sup>.

Kan basıncını düşürmede inme riskini azaltma konusunda antihipertansif ilaçların birbiri üzerine üstünlüğü gösterilmemiştir. Hipertansiyonun inme dışında beyinde ayrıca vasküler otonöregülasyonu bozması sonucu mikrokranamalar, gliotik değişiklikler, mikro iskemilere neden olarak beyaz cevher traktusu üzerinde lezyonlar oluşturup kognitif fonksiyon bozukluğuna ve böylece Alzheimer hastalığının oluşmasında rol oynamaktadır<sup>45</sup>.

**2) Diyabetes Mellitus / Prediyabet ve Metabolik Sendrom:** Diyabetes Mellitus Tip 1 ve Tip 2 ve prediyabet inme için bağımsız risk faktörleridir. Dünya genelinde Tip 2 DM daha fazla görülmekle birlikte diyabetli hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. İnme Öyküsü olan hastaların 25'inde prediyabet, %25-45'inde ise diyabet hastalığına sahip olduğu bildirilmiştir. Bu nedendir ki inme geçiren her hastada diyabet yönünden araştırılması önerilmektedir<sup>16</sup>.

Diyabet tanısını koymak için hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)  $\geq$  %6,5 olması ya da açlık kan şekerinin  $\geq$  126 mg/dl veya oral glukoz tolerans testinin (OGTT) 2. Saat kan şekeri ölçümünde  $\geq$  200 mg/dl olması yeterlidir. Prediyabet tanısı için ise hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)  $\geq$  %5,7-6,4 ya da açlık kan şekerinin 100-125 mg/dl arasında olması OGTT'nin 2. saat kan şekeri ölçümünde 140-199 mg/dl olması tanı koydurucudur.

Diyabet inme riskini 1,6 ile 6 kat arasında arttırmakta ve tekrarlayan inmeler için ise bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir<sup>46,47</sup>. Diyabet hiperlipidemi (HL), hipertansiyon (HT) gibi yaşam tarzı ile ilişkili hastalıklarla birlikteliği siktir<sup>46</sup>. Diyabet ayrıca inmede olduğu gibi atrial fibrilasyon (AF), koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklar içinde bir risk faktörüdür<sup>16</sup>.

Diyabet inme riskini her yaş grubunda arttırdığı bilinmekle birlikte 65 yaş üstünde bu risk daha yüksektir. Bu durumun sebebi diyabetin neden olduğu mikrovasküler hasar sonucu aterosklerozun tetiklenmesi ve yıllar içinde aterosklerozun sebep olduğu vasküler patoloji olduğu düşünülmektedir<sup>46,48</sup>. Diyabeti olan kadınlarda inme riski erkeklere göre daha fazla olduğu ve diyabeti olan kadınlarda inme sonrası mortalitenin erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır<sup>49</sup>. Diyabet ayrıca süre ile de korele şekilde inme riskini arttırmaktadır. Diyabetli geçirilen her yıl inme riskinde %3 oranında artış olmaktadır<sup>49</sup>.

Prediyabet inme ve tekrarkayan inme için bir risk faktörüdür. Prediyabet kliniğinin alınan önlemler ve yaşam tarzı değişikliği ile Tip 2 DM'e dönüşmesi önlenebilir. Prediyabet olgularının yetersiz tedavi ile %70 oranında Tip 2 DM'e dönüştüğü bilgisi mevcuttur. İnme geçiren ve diyabet olmadığı bilinen hastaların %50'sinde prediyabet saptanmıştır<sup>50</sup>. Bu da bize gösteriyor ki inme geçiren her hastada prediyabet açısından irdelenmelidir. Açlık kan şekeri değerinin 110-125 mg/dl arasında olanlarda inme riski %20 oranında arttığı gösterilmiştir<sup>51</sup>.

İnsülin direncinin varlığı bile tek başına diyabet kliniği olmasa bile tek başına iskemik inme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Diyabet tanısı olmayan hastalarda insülin seviyesinde ki her 50 pmol/L' lik artış inme riskini %30 oranında arttırdığı bildirilmiştir<sup>19</sup>. Kontrolsüz diyabetli olguların hastanede yatış süresi, prognozu, inme rekürrensi, mortalite, morbidite ve vasküler demans riskini belirgin şekilde kötü etkilemektedir<sup>46</sup>.

Prediyabet ve DM intravenöz trombolitik tedavi sonrası erken dönem prognozu kötüleştirmektedir. Hiperglisemi ve insülin direnci İV trombolitik tedavi sonrası penumbranın reperfüzyonunu bozmakta ve rekanalizasyon oranını azaltmaktadır. Trombolitik tedavi sonrası diyabet ve prediyabet varlığı yine uzun dönem prognozu da olumsuz etkilemektedir<sup>48,50</sup>.

Diyabeti olan hastalarda oral diyabetik ilaç, insülin ve diyet ile etkin kan şekeri reülasyonu erken dönemde yapılabilirse aterosklerozu azalttığı bilinmektedir<sup>38</sup>. HbA<sub>1c</sub> düzeylerinde %1' lik bir azalma inme riskini %4 kadar azaltmaktadır. Diyabetin inme geçiren hastalarda uzun dönem mikroanjiopatik

komplasyonlarını önlenmesi için Amerikan Diyabet Birliği tarafından HbA<sub>1c</sub> değerinin %7' nin altında tutulmasını önermektedir<sup>20</sup>.

Metabolik sendrom; diyabet/prediyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ve abdominal obezitenin birlikteliğini ifade eden kavramdır. Dünya üzerinde 18 yaş üstündeki bireylerin %20'sinde metabolik sendrom olduğu bildirilmektedir. Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalıklar, Tip 2 DM, inme için bağımsız risk faktörüdür<sup>48</sup>.

Metabolik sendrom inmenin haricinde tekrarlayan inme için de bir risk faktörüdür. Metabolik sendrom kadınlarda inme riskini 1,5 ile 23 kat arttırmakta iken erkeklerde bazı çalışmalarda riskin olmadığını bazı çalışmalarda ise 6 kat arttırdığını göstermiştir<sup>19</sup>.

**3) Dislipidemi ve Apolipoprotein B/A1 Oranı:** Dislipidemi koroner arter hastalığı ile ilişkisini gösteren oldukça fazla ve kuvvetli çalışmalar varken inme ile ilişkisi hakkında birbiri ile çelişen yayınlar mevcuttur. Total kolesterol düzeyi ile ilgili olarak bazı çalışmalar düzeyi arttıkça inme riskinin arttığını bazıları ise anlamlı ilişkinin olmadığını yönündedir. Son olarak INTERSTROKE çalışmasında inme riski ile ilgili anlamlı bulunmamıştır<sup>27</sup>. Başka bir güncel metaanalizde ise inme riski yönünden çok az etkili olduğu bildirilmiştir<sup>52</sup>. Ayrıca total kolesterol düzeyi düştükçe hemorajik inme riskinin arttığı yönünde çalışmalar mevcuttur<sup>53</sup>.

Trigliserit ile inme ilişkisini değerlendiren çalışmalarda birbirine çelişen sonuçlar ortaya çıkmıştır. Trigliserit düzeyindeki artışların inme riskini arttırdığı ve tam tersi olarak azalttığını gösteren çalışmalar mevcut olup bu konuda henüz kesin bir fikir birliği yoktur<sup>54,55</sup>.

LDL kolesterol düzeyi ile inme arasında kardiyovasküler hastalıklar kadar kuvvetli bir ilişki söz konusudur. Artmış LDL kolesterol düzeyi inme riskini arttırmakta olduğu ve büyük damar ateroskleroza ile ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>56,57</sup>. LDL kolesterol düzeyinin statin tedavisi ile düşürülmesi sonrasında inme riskinin %21 oranında azaldığı ortaya konulmuştur<sup>58</sup>.

Çalışmalarda yüksek LDL kolesterol düzeyinin statin tedavisi ile düşürülmesi sonrası hemorajik inme riskini arttırdığı düşüncesini destekler bulgu ortaya konulamamıştır<sup>59</sup>.

Lipoprotein (a) lipid ve protein yapılı ateroskleroz ve trombozu kolaylaştırıcı etkisi olan bir yapıdır. Lipoprotein (a) kanda apolipoprotein (APO) B ile taşınmaktadır. Yüksek lipoprotein (a) düzeyi inme için bağımsız bir risk faktörüdür.

Yüksek lipoprotein (a) düzeyleri yüksek doz niasin ile (2000mg/gün) ile mevcut kan düzeyinin üçte biri oranında azaltılabilmektedir<sup>20,60</sup>.

Lipoprotein ile ilişkili fosfolipaz A2 plakta inflamatuvar ve pro-apoptotik özellikleri olan inflamatuvar hücrelerden salınan bir enzimdir. Bu enzimin kandaki yüksek düzeyi iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir<sup>60</sup>.

Apolipoprotein (APO) lipoproteinlere özgü kanda serbest taşıyıcı moleküllerdir. Apolipoproteinlerin beş çeşit tanımlanmış olup (APO A,B,C,D,E) taşıyıcılık dışında enzimlerde kofaktör görevleri de mevcuttur. Apolipoprotein A1 HDL kolesterolün başlıca taşıyıcı molekülüdür. APO B ise HDL dışındaki lipoproteinlerin ( özellikle LDL kolesterol ve Lipoprotein a) taşıyıcı molekülüdür. Kanda artmış APO A1 düzeyi iskemik inme riskini azaltırken, artmış APO B düzeyi ise tam tersine iskemik inme riskini arttırmaktadır. Bundan dolayıdır ki Apolipoprotein B/A1 oranı iskemik inmede anlamlı bir risk faktörüdür. Bu oran arttıkça iskemik inme için de risk artmaktadır<sup>27,28,61</sup>.

**4)Sigara:** Sigara total mortalite ve dizabilitenin en sık ikinci nedenidir. Koroner arter hastalığının neden olduğu ölümlerin üçte biri sigara kaynaklıdır<sup>25</sup>. Sigara, inmeye bağlı ölümlerin %15'inden sorumludur<sup>15</sup>. Sigara kullananlarda önceden içmemiş veya 10 yıldır içmeyen eski sigara kullananlara göre inme riskini 2-4 kat arttırdığı gösterilmiştir. Sigara iskemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür<sup>62</sup>. Sigaraya bağlı inme riski sigara kullanım miktarına bağlı olarak artmaktadır<sup>16,27</sup>. Sigara içindeki kimyasallar serbest radikal oluşumuna, vasküler

endotel hasarına, fibrinojen seviyesinde artmaya, platelet agregasyonunda artışa, hematokrit seviyesinde artışa ve azalmış HDL kolesterol düzeylerine sebep olarak inme riskinde artışa katkı sağlar. Yapılmış geniş çaplı bir retrospektif çalışmada sigara içenlerin sigara içmeyen yada sigarayı bırakanlara göre total hemorajik inmede 2 kat, intraserebral kanamada 2 kat, subaraknoid kanamada ise 3 kat risk artışı bulunmuştur<sup>63</sup>. İnme riski sigaraya maruz kalma süresi ve başlama yaşından bağımsız olarak sigara bırakıldığında hızla düşmektedir<sup>64</sup>.

Pasif sigara içiciliği inme için yadsınamaz bir risk faktörüdür. Erken yaşlarda pasif sigara içiciliğine maruz kalmış bireyler ile hiçbir maruziyeti olmayanlar karşılaştırıldığında inme riski %30 oranında arttığı saptanmıştır<sup>20,65</sup>. Sigara içiciliği gibi pasif sigara içimi de maruziyet arttıkça inme riski artmaktadır<sup>66,67</sup>. İnme geçirmiş bireylerde yapılan bir çalışmada pasif sigara içiciliği daha yüksek bulunmuştur ayrıca inmeye bağlı mortalite sigaraya maruz kalmamış bireylere göre 2 kat fazla olduğu saptanmıştır<sup>68</sup>.

**5) Alkol:** Alkol kullanımının miktarı ile inme riski arasında değişken bir ilişki mevcuttur<sup>38</sup>. Az ve orta miktardaki alkol alımı (kadınlarda 1 kadehin altında, erkeklerde 2 kadeh veya 2 kadehin altı) iskemik inme riskini azaltırken daha yüksek miktarlardaki alkol alımı iskemik inme riskini arttırmaktadır<sup>26</sup>. Az ve orta düzeyde alkol dokuların insüline duyarlılığını, HDL kolesterol düzeyini ve doku plazminojen aktivatör seviyesini arttırdığı buna karşı olarak plazma fibrinojen miktarını ve platelet agregasyonunu azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir<sup>19</sup>. Yüksek miktarda alkol alımı ise AF (atrial fibrilasyon) ve kardiyak aritmi riskini arttırmakta ve serebral perfüzyonu azaltmaktadır<sup>19,26</sup>. Alkol miktarı yanında inme riskine etki eden başka bir faktör ise alkolün cinsi ve çeşididir. İnmeden korumada orta düzeyde kırmızı şarap tüketmek likör ve biradan daha koruyucudur<sup>19</sup>.

Alkol Yüksek miktarlarda inme riskini arttırmaktadır. Bir hafta içinde >150gr alkol ya da 1 günde >40-60 gr alkol alımı inme riskini 2-3 kat arttırmaktadır. Alkol alım miktarı arttıkça inme riskinde artış göstermektedir<sup>19</sup>.

**6) Fiziksel İnaktivite:** Düzenli Fiziksel aktiviteye sahip olmanın sağlık için yadsınmaz bir yararının olduğu buna karşılık fiziksel inaktivitenin ise mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkisinin olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Fiziksel inaktivitenin dünya genelinde her yıl 3,2 milyon insanın ölümünde başlıca faktör olduğu düşünülmektedir. Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan ‘Kronik Hastalıklar Risk Araştırması’ na göre Türkiye’de kadınların %87’sinin, erkeklerin ise %77’sinin günlük yeterli egzersiz yapmadığını ortaya koymaktadır. Bu da Ülkemizde fiziksel inaktivitenin ciddi boyutlarda olduğunu ortaya koymaktadır<sup>69</sup>.

Fiziksel aktif olmak tanım olarak; haftada 4 saat veya daha fazla düzenli olarak orta yoğunlukta (yürüme, bisiklet binme vb.) veya yüksek yoğunlukta (koşma, futbol oynama, yüzme vb.) aktivite yapmaktır<sup>70</sup>. Fiziksel olarak aktif olan bireylerde yeni inme ve yakalanma ve inmeye bağlı mortalite oranı düşmektedir<sup>15,19,71</sup>. Fiziksel inaktivite inme için rölatif riski %60, hipertansiyon için %30, koroner arter hastalığı için %45 arttırmaktadır<sup>72</sup>. Fiziksel aktivitedeki artış HDL kolesterolü, endojen doku plazminojen aktivatörünü, ve anti-inflamatuvar sitokin ve kemokinleri artırırken; fibrinojen, platelet agregasyonu, homosisteini azaltmaktadır<sup>19,20</sup>.

Yapılan fiziksel aktivitenin yoğunluğu (düşük, orta, yüksek) inme riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Yoğun fiziki aktivite inmede belirgin bir risk azalması sağlarken, orta düzey aktivite ise risli azaltma konusunda anlamlı bulunmuştur<sup>16,71</sup>. Günde 4 saati aşan sedanter yaşam süresi inme riskini %37 arttırmaktadır<sup>73</sup>. Klavuzlarda haftada en az 150 dk orta düzeyde ya da 75 dk yüksek düzeyde aerobik egzersiz önerilmektedir. Yaşlı bireylerde ise haftanın 5 günü 30 dk orta düzey veya 3 gün 20 dk yüksek düzey egzersiz yapılması önerilmektedir<sup>74</sup>.

**7) Obezite ve Bel/Kalça Oranı :** Obezite, vücut kitle indeksine göre (VKİ) tanımlanmaktadır. VKİ, kilogram cinsinden vücut ağırlığının, boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplanır. VKİ 25-29 kg/m<sup>2</sup> arasında fazla kilolu, VKİ >30 kg/m<sup>2</sup> obezite, VKİ >40 kg/m<sup>2</sup> morbid obezite olarak



tanımlanmaktadır. VKİ normal sınırlarda olan bireylerle karşılaştırıldığında da fazla kilolu olanlarda inme riski %22, obezlerde ise %64 artmıştır<sup>63</sup>. Obezite iskemik inme için bir risk faktörüdür<sup>20,63,75</sup>.

Obezite ayrıca hipertansiyon, hiperlipidemi, tip 2 DM, koroner arter hastalığı ve atriyal fibrilasyon (AF) gibi inme ile yakından ilişkili hastalıklarında ortak risk faktörüdür<sup>16</sup>. Obezite inme riskini artırma konusunda kesin açıklanabilmiş bir mekanizmaya sahip olmayıp, artmış yağ dokusu hücrelerinin inflamasyonu arttırıcı ve artmış insülin direncinin ateroskleroz oluşumunda rol almasının neden olabileceği düşünülmektedir<sup>20,26</sup>.

Bel/kalça oranı obeziteye oranla inme riski açısından daha fazla ilişkilendirilmiştir<sup>27,28</sup>. Erkeklerde bel/kalça oranı 0,90 kadınlarda 0,85 üstü abdominal obezite olarak tanımlanmaktadır. Abdominal obezite visseral yağ dokusunu gösteren önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir<sup>27,76</sup>. Visseral yağ dokusundan salınan inflamatuvar sitokinlerin subkutan yağ dokusundan salınan sitokinlere oranla daha yüksek olması ve komşu organlara daha yüksek oranda etki etmesi nedeni ile bel/kalça oranı, obeziteye göre daha anlamlı bir risk faktörü olduğu tesbit edilmiştir. Bel/kalça oranında her 0,1 birimlik artış inme riskini %16 arttırmaktadır<sup>77</sup>.

**8) Diyet ve Beslenme Alışkanlıkları:** Beslenme ve diyet inme riskini ve inmeye neden olan diğer değiştirilebilir nedenleri mutlak olarak etkileyen bir faktördür. Kötü beslenme ve diyet alışkanlıkları iskemik inme ve iskemik inmeye bağlı mortaliteyi etkileyen bağımsız bir risk faktörüdür<sup>20,27,28</sup>.

Besinlerde yüksek miktarda şeker, tuz, az miktarda sebze, meyve, tam tahıl ürünleri tüketimi inme riskini arttırdığı bildirilmiştir<sup>29</sup>. INTERSTOKE çalışmasında sebze, meyve ve balık tüketiminin inme riskini azalttığı, sakatat, yumurta, kırmızı et, kızartma türüleri, pizza ve tuzlu yiyeceklerin ise inme riskini arttırdığı gösterilmiştir<sup>27,28</sup>. Elektrolit alımı da inme riski üzerinde değişikliklere neden olmaktadır. Alınan tuz miktarındaki artış inme riskini arttırmakta, potasyum alımında artış ise inme riskini azaltmaktadır. Bu durum HT ile ilişkilendirilmektedir. Günde 2,3 gr'dan fazla tuz alımı inme riskini %23 oranında arttırmakta buna karşın potasyumun 1 gr'lık artışı inme riskini %11 oranında azaltmaktadır<sup>26,47,78</sup>.

Sebze ve meyve alımında artış inme riskini düşürmekte ve inmeye bağlı ölüm oranını azaltmaktadır<sup>78</sup>. Meyve ve sebze türlerinden ise yeşil yapraklı sebze ve lahana türevi sebzelerin ve turuncgil cinsi meyvelerin inme riskini azaltmakta en etkili olduğu gösterilmiştir<sup>20</sup>.

Kırmızı et ve işlenmiş etin tüketim miktarı ile orantılı olarak inme riskini arttırdığı saptanmıştır<sup>79</sup>. Balık tüketiminin ise inme riskini azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir. Balık içeriğinin inmede koruyucu etkisinin içerdiği omega-3 ‘ün ateroskleroza ve trombozu engelleyici özelliğinin yanı sıra vitamin D, esansiyel amino asit ve minarel de ihtiva etmesi olduğu düşünülmektedir<sup>80</sup>. Flavonol alımını günlük 20mg/gün arttırmak inme riskini azaltmaktadır<sup>81</sup>. Günde 1 yumurta tüketmek daha az miktarda yumurta tüketmeye göre inme riskini %12 azaltmakta olduğu gösterilmiştir<sup>82</sup>. Günlük 3 fincan çay ve 1 fincan kafeinli/kafeinsiz kahve tüketimi inme riskini azaltmaktadır<sup>20,83</sup>. Şekerli içeceklerin (kafein içeren ya da içermeyen kola, gazlı içecekler) ve düşük kalorili içeceklerin ( diyet kola yada tatlandırıcılı içecekler) tüketilmesi inme riskini arttırmaktadır<sup>20,84</sup>.

Zeytin yağ tüketimi inme riskini ve AF oluşma riskini azalttığı gösterilmiştir<sup>16,20,85</sup>. Yüksek zeytinyağı, sebze, meyve, kuruyemiş, tam tahıl ve balıktan oluşan akdeniz tipi beslenme şekli inmeden koruyucu etkiye sahiptir. Bu etki zeytin yağının antioksidan, plak stabilizan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir<sup>85</sup>.

**9) Kardiyak nedenler ve Atrial Fibrilasyon:** AF yaştan bağımsız tek başına iskemik inme riskini 5 kat arttıran bağımsız bir risk faktörüdür. AF’ye bağlı inme sol atrial apendikte oluşan trombüsün mikro ve makro emboliler ile serebral dolaşıma ulaşması ile meydana gelir. AF tüm iskemik inmelerin dörtte birinden sorumludur<sup>86</sup>. Yaş ile beraber AF insidans ve prevelansı artmaktadır. AF prevelansı 50-59 yaş aralığında %1,5 iken 80-89 yaş aralığında %23,5 dur<sup>16</sup>. AF iskemik inmenin, morbidite, mortalite ve inme şiddeti için bağımsız bir risk faktörüdür. AF’si olan iskemik inmeli hastaların ancak %39’u 5 yıl hayatta kalabilmektedir ve %21’sinde tekrarlayıcı inme ortaya çıkmaktadır<sup>87,88</sup>. İnme öyküsü olan ve AF’li olan hastalarda inme tekrarlama riski iki kat artmıştır. AF

miyokard enfarktüs, böbrek hastalıkları ve proteinüri riskini iki kat arttırmaktadır<sup>89,90,91</sup>.

Kronik AF ve paroksizmal AF arasında inme riski açısından fark saptanmamıştır. Paroksizmal AF görülme oranı geçici iskemik atak (GİA) ve nedeni bilinmeyen inmeler içinde %12-23 arasındadır<sup>86,92</sup>.

AF saptanan inme hastalarında yeni tanı AF'li olgularda inme gelişimini önlemede aspirine göre K vitamin antagonisti olan varfarinin %65 daha koruyucu olduğu ortaya konmuştur. Son yıllarda daha fazla kullanıma giren non-vitamin K antagonistleri oral antikoagülanlar (NOAK) en az varfarin kadar inme de koruyuculuğa sahiptir<sup>93</sup>.

İnmeye sebep olabilecek diğer kardiyak risk faktörleri arasında son 1 ay içinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği öyküsü dilate kardiyomiopati, konjenital septal defektler (ASD; VSD), endokardit, aortik ark ateromu, romatizmal kalp kapak hastalıkları, prostatik kapak öyküsü yer almaktadır<sup>94</sup>.

**10) Psikososyal Nedenler:** Depresyon uzun yıllar takip gerektiren çalışmaların yer aldığı bir meta-analiz sonucunda inmeye yakalanma, total inmeye bağlı mortalite ve iskemik inme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Depresyonun sempatik sinir aktivasyonu, platelet agregasyonunda artış, hipotalamo-hipofizer aksın işlev bozukluğu gibi nedenler ile inmeye neden olduğu düşünülmektedir. Depresyon ayrıca hipertansiyon, diyabet, fiziksel inaktivite gibi inme için risk faktörü olan durumlarla da birebir ilişkilidir<sup>95</sup>. İnme sonrasında her 3 hastadan biri depresyon ile mücadele etmektedir<sup>38</sup>.

Anksiyete inme için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu durum kronik anksiyete sonucunda hipotalamo-hipofizer- adrenal aksı üzerinde sempatik deşarja yol açarak katekolamin artışı sonucu aritmi eşiğinde düşmeye ve sonuçta kardiyovasküler sebepler yolu ile inmeye neden olabileceği düşünülmektedir<sup>96</sup>. Psikolojik stres varlığı inme riskini iki kat arttırmaktadır<sup>97</sup>.

**11) Çevresel Toksik Maruziyet ve Hava Kirliliği:** Gelişmekte olan ülkelerde daha belirgin olmak üzere hava kirliliği inme üzerinde hem kısa hemde uzun

dönem üzerinde risk arttırıcı bir faktördür<sup>26,98</sup>. Gelişmekte olan ülkelerde ani meydana gelen inmelerin %29'u hava kirliliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>27</sup>. Hava kirliliğini havada çeşitli nedenler sonucu bulunan farklı boyuklardaki mikropartiküller ve gaz yapılarının beraber bulunması sonucu oluşur. Havadaki partiküller, karbon monoksit, nitrojen oksit, nitrojen dioksit, sülfür dioksit, ozon gibi gazlar hava kirliliğinin oluşmasında rol oynayan başıca gazlardır. İnme riskini anlamlı şekilde arttırdığı ortaya konulan faktörler arasında çapı 2,5 mikrondan küçük partiküller, katı yakıt kullanımı ortaya çıkan partiküller ve kurşun yer almaktadır<sup>29</sup>. 2,5 mikron altındaki partiküller ayrıca bağımsız olarak karotis stenozu için bağımsız risk faktörüdür<sup>98</sup>.

Havadaki çapı 2,5 mikron altı partiküllerin artması ile aynı bölgede iskemik inme nedenli hastaneye yatış morbidite ve mortalite oranları arasında korelasyon olduğu saptanmıştır<sup>26</sup>. Havadaki zararlı partiküllerin inme riski üzerindeki etki mekanizması pro-aterojen özellikleri üzerinden açıklanmaya çalışılmıştır. Bu etkisi lipoprotein ilişkili Fosfolipaz A2 enzim miktarı artışı sonucu inflamatuvar etki ile vasküler endotel tabakasında hasara sekonder ateroskleroza tetiklemek ve platelet agregasyonunu arttırması olarak açıklanmaktadır<sup>27,98</sup>.

**12) İnflamatuvar Süreç:** İnflamatuvar süreç vasküler endotel hasarına yol açmakta ve tromboz oluşumunu tetiklemektedir. İnflamatuvar hasar sonucunda inme riski artmaktadır<sup>26</sup>. Bir inflamasyon markerı olan hsCRP (High sensitive C reaktif Protein) yüksek kan seviyeleri inme riskini 2-3 kat arttırmaktadır<sup>99</sup>. Hiperlipidemiden bağımsız CRP düzeyi yüksek olan bireylerde statin grubu bir molekül olan rosuvastatin ile CRP seviyesi düşürülmesi sonrasında inme riskinde azalma olduğu saptanmıştır. Kronik inflamatuvar mekanizmalara dayanan hastalıklarda (Sistemik Lupus Eritramatozus, Romatoid Artrit) inme riski olmayan popülasyona göre inme riski artmıştır<sup>100</sup>. İnflamasyonun inmeye ateroskleroz oluşumuna ve mevcut olan aterosklerotik plakda instabiliteye yol açması ile sebep olduğu düşünülmektedir. CRP dışında da inflamasyonu gösteren ve inflamatuvar rol oynayan pro-inflamatuvar sitokin ve mediatörler mevcuttur. Bunlar; proinflamatuvar rol oynayan sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8),

lipoprotein fosfolipaz A2, matrix metalloproteinazlar, TNF-alfa gibi mediatör ve enzimlerdir<sup>19</sup>.

**13) Enfeksiyonlar:** Süregelen uzun süreli enfeksiyon hali inme için potansiyel bir risk taşımaktadır. Bakteriyel ve viral enfeksiyonların (C.pnömoni, H.pylori, H.İnfluenza, HSV, CMV, EBV) aterosklerotik plak oluşumuna katkısı sonucu inme riskini arttırdığı ortaya konulmuştur<sup>26</sup>. Enfeksiyon nedeni ile hastaneye yatışlarda özellikle ilk 3 gün olmak üzere 90 gün boyunca enfeksiyonsuz popülasyona göre artmıştır<sup>101</sup>. Sepsis tek başına inme için bir risk faktörüdür. Sepsis platelet agregasyonu ve hiperkuagülopati ve end organ mikroenfarktları oluşturmaktadır. Ayrıca sepsis varlığı AF oluşum riskini de arttırmaktadır<sup>26,102</sup>.

**14) Kronik Böbrek Hastalığı:** Kronik böbrek yetmezliği (KBY) inme için yeni ortaya konmuş risk faktörlerinden birisidir. Glomerül filtrasyon hızı (GFH) böbrek fonksiyonları için kullanımı kolay bir parametredir. GFH <60ml/dk altında olması ve albüminüri iskemik inmede bağımsız risk faktörleridir<sup>29</sup>. GFH'nın <60 ml/dk düşmesi inme riskini %43 ve her 10 ml/dk düşüş ise %7 inme riskini arttırmaktadır<sup>103</sup>. GFH <30ml/dk altına inmesi iskemik inmede hemorajik transformasyonu da arttırmaktadır<sup>104</sup>. KBY inmeli hastalarda kötü prognoz ve mortalite için ayrı ayrı bağımsız bir risk faktörüdür<sup>100</sup>.

Albüminüri ve proteinüri GFH düşüklüğünden daha anlamlı olarak inme riskini gösteren parametrelerdir<sup>105</sup>. Albüminüri miktarındaki artış ile inme riskinde blirgin bir artış izlenmektedir. Neden olarak ise albüminürinin endotelyel disfoksiyon göstergesi olabileceği üzerinde durulmuştur.<sup>106</sup> KBY vasküler kalsifikasyon, ateroskleroz oluşum hızında artış, üremik toksinlerin endotel hasarı, hiperkuagülopatide artış ve serebral perfüzyonun otoregülasyonundaki bozulmalara yol açarak inme riskini arttırdığı ortaya konmuştur<sup>104</sup>.

**15) Uyku ve Uyku bozuklukları:** Uyku ile inme arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Günde 8-9 saatten fazla ve 4-5 saatten az uyku, düzensiz uyku saatleri

inme riskini arttırmaktadır. İnme riskinin en az olduğu süre ise günde 6-7 saat olarak değerlendirilmiştir<sup>16,107</sup>.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) inme için bağımsız bir risk fatörüdür. Horlama OUAS'ın genelde ilk semptomudur ve hormonalanın kendisi de inme için risk faktörüdür. OUAS'da uyku sırasında oluşan apne ve hipoksi atakları ile oluşan oksijen desatürasyonları oksidatif stresi arttırmakta, sonuçta proinflatuar bir etki ile vasküler inflamasyon sonucu ateroskleroz gelişimi kolaylaşmaktadır<sup>107,108</sup>. OUAS' da klinik ağırlaştıkça beyinde ak maddede sessiz iskemilere yok açmakta ve karotis ve intrakranial arterlerde aterosklerozu arttırmaktadır<sup>107</sup>. Ağır OUAS olan vakalarda malign aritmi, AV blok ve AF gelişme riski artmıştır<sup>108</sup>.

**16) Asemptomatik Karotis Darlığı:** Asemptomatik karotis darlığında yıllık inme riski azdır. Darlık %75' den az ise yıllık inme riski %1,3 iken %75 den fazla olanlarda yıllık inme riski %2-2,5 arasındadır<sup>19</sup>. Tedavi olarak endarterektomi veya imedikal tedavi uygulanmaktadır. Son yıllarda yapılan endarterektomi ve medikal tedavi arasındaki etkinlik çalışmasında medikal tedavi ön plana çıkmıştır. Günümüzde uygulanan medikal tedaviler ile yıllık inme riski %1' in altına indiği bildirilmektedir<sup>19,109,110</sup>.

**17) Madde ve İlaç Bağımlılığı:** Eroin, kokain, amfetamin, opioidler, anabolik steroidler gibi bir çok madde ve ilaç bağımlılığı inme riskini arttırmaktadır. Bu etkilerini ani tansiyon değişiklikleri, sempatomimetik deşarj, infektif endokardit, hiper/hipokuagülopati, kardiak aritmi, MI, aterosklerozu arttırıcı etki mekanizmaları ile yerine oluşturmaktadır<sup>101</sup>.

### **2.3.2. Hemorajik İnme Risk Faktörleri:**

#### **Değiştirilemeyen Risk Faktörleri:**

**1) Yaş:** Yaş ile beraber inta serebral kanama ( İSK) riski artar. 85 yaş üstü bireylerde 45-54 yaş aralığına göre İSK riski 10 kat artmıştır<sup>111</sup>.

2) **Cinsiyet:** Erkeklerde intraserebral kanama riski daha yüksektir<sup>24</sup>.

3) **Etnisite:** İntraserebral hemoraji Asya ırkında diğer ırklara göre 2 kat daha fazladır<sup>24</sup>.

4) **Genetik:** İntraserebral kanama etyolojisinde daha çok çevresel faktörler suçlansa da genetik miras da önem arz etmektedir. Birinci derece akrabasında İSK geçirenlerde İSK geçirme riski 6 kat artmaktadır<sup>112</sup>. Apolipoprotein (E) 19. kromozomdan kodlanır ve 3 aleli mevcuttur. Apolipoprotein (E) hem intraserebral hemoraji hem de serebral amiloid anjiopati (SAA) için bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Bunların dışında PMF1 ve SCL25A44 genleri İSK kanama ile ilişkili bulunmuştur<sup>113</sup>. COL4A2 gen mutasyonu (vasküler kollejen yapısı ile ilgili gen), ACE gen polimorfizleri, homosistein ile ilgili MTHFR gen polimorfizmleri İSK için risk faktörü olarak bulunmuştur<sup>112</sup>.

#### **Değiştirilebilen Risk Faktörleri:**

1) **Hipertansiyon:** Hipertansiyon (HT) hemorajik inmede iskemik inmeye göre daha güçlü bir etkiye sahiptir. İSK olgularının %70' inden HT sorumludur<sup>27,114</sup>. Kan basıncının >160/90 mm Hg üstünde olması hemorajik inme riskini 9 kat artırır. HT 45 yaş altı İSK' da en önemli risk faktörüdür<sup>27</sup>.

2) **Sigara:** Sigara SAK daha ön planda olmak üzere tüm hemorajik inme riskni arttırmaktadır. Sigara bu etkisini sistolik kan basıncını artmasına nedeniyle ile yol açtığı düşünülmektedir. INTERSTROKE-I çalışmasında hemorajik inme riskini 1,5 kat arttırdığı belirtilmekte iken INTERSTROKE –II çalışmasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir<sup>27,28</sup>.

**3) Alkol:** Alkol kullanımı ile İSK arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Alkol kullanımı ile korele olarak İSK riski artmaktadır<sup>26,111</sup>. Bir kısım çalışma günlük yüksek miktardaki alkol kullanımının İSK riskini arttırdığını söylerken bazı çalışmalar ise az miktardaki alkol miktarının bile riski arttırıcı etkiye sahip olduğunu belirtmektedir<sup>26,115</sup>. Alkolün İSK arttırıcı etkisinin ani tansiyon değişikliklerine yol açması, vasküler endotelial hasara neden olması ve hipokuagülopati ve trombosit fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir<sup>26,28</sup>.

**4) Obezite ve Bel/Kalça oranı:** VKİ' nin düşük yada yüksek olması İSK riskini arttırmaktadır<sup>113</sup>. (VKİ<18.5 ve VKİ>30 olması) Yine bel/kalça oranındaki artış da iskemik inmede olduğu gibi hemorajik inmede de anlamlı bir risk faktörüdür<sup>27,28</sup>.

**5) Dislipidemi:** Yüksek total kolesterol düzeyi İSK riskini azaltmaktadır<sup>27</sup>. Düşük serum trigliserid düzeyi inme riskini arttırmaktadır<sup>24</sup>. Bir meta-analiz çalışmasında HDL kolesterol düzeyi ile İSK arasında ilişki saptanmamıştır<sup>116</sup>. LDL kolesterol düşüklüğü ise İSK riskini arttırmaktadır<sup>117</sup>.

**6) Diabetes Mellitus:** DM İSK için bir risk faktörüdür. DM İSK riskini 1,5 kat arttırmaktadır. DM ayrıca hematoma kitle etkisini ve hematoma çevresindeki dokularda ödemi artırarak kötü prognoza sebep olmaktadır<sup>46,48</sup>.

**7) Madde Bağımlılığı ve İlaç Kullanımı:** antiagregan (ASA, Klopidoğrel vb.), antikoagulan (varfain ve NOAK'lar ), trombolitik tedavi, ilaç/maddeler (amfetamin, kokain, eroin, efedrin) kullanımı İSK için riski arttırır<sup>101</sup>.



**8) Serebral Amiloid Anjiopati:** Serebral amiloid anjiopati (SAA) HT sonrasında İSK için en kuvvetli risk faktörüdür. İleri yaş hastalarda (65 yaş üstü ) lobar (kortikal ) kanamaların en sık nedenidir. Yaş ile beraber SAA bağlı kanama riski artar. SAA hangi mekanizma ile hemorajiye neden olduğu tam bilinmemekle birlikte apolipoprotein (E)'yi kodlayan 19. kromozomdaki 3 alelden Epsilon 4 ve 2 varlığı 2 yıl içinde İSK tekrarlamak riski %28 iken Epsilon 3 alelini taşıyanlarda %10 olarak gösterilmiştir. SAA'nın neden olduğu İSK'dan primer korunma, mekanizma net olarak ortaya konulmadığı için henüz aydınlatılamamıştır<sup>24</sup>.

**9) Mikrokanama yükü:** Serebral mikrokanama serebral damarlardaki perivasküler boşluğa sızan kanamalardır. Bu kanamalar konvansiyonel beyin tomografisi ile ortaya konulması zordur. Bu nedenle hemosiderin ölçümünü baz alan Gradient Eko ve SWI (Susceptibility Weighted Imaginary) ile ortaya konulmaktadır. Bu mikrokanamalar yaşlılarda %5-23 aralığında saptanabilmektedir ve İSK'ların öncü lezyonu olarak kabul edilmektedir. Bu lezyona sahip hastalarda antiagregan ve antikoagülan tedavi kullanımı kanama riskini arttırabildiği ortaya konulmuştur<sup>24,115</sup>.

**10) Fiziksel İnaktivite ve Sedanter Yaşam:** Fiziksel inaktivite ve sedanter yaşam iskemik inmedeki gibi hemorajik inme riskini arttırmaktadır<sup>27,28</sup>.

**11) Diyet:** Şeker, tuz tüketimindeki artış ve meyve, sebze, tam tahıllı beslenmede azalma inme riskini arttırmaktadır. Balıktan zengin beslenme inme riskini azaltırken, kırmızı et, kızartma, yumurta, tuzlu atıştırmalıklar ise inme riskini arttırmaktadır<sup>27,28</sup>.

**12) Kronik Böbrek Yetmezliği:** Kronik böbrek yetmezliği (KBY) İSK için bağımsız bir risk faktörüdür<sup>115</sup>. GFH ile İSK arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış ancak proteinüri ve albüminüri ile korele bir risk artışı ortaya konulmuştur. Hemodiyaliz desteği alan KBY hastalarında risk görece daha

yüksektir. Ağır-orta düzey KBY hastalarında hematoma volümü hasta olmayan bireylerle ile karşılaştırıldığından 2 kattan daha fazla bulunmuştur<sup>118</sup>. Psikososyal stres varlığı hemorajik inme riskini arttırmaktadır. Günde sekiz saatten fazla uyku süresi İSK riski arttırdığı ortaya konulmuştur.

#### **2.4. İskemik İnme Sınıflaması**

İskemik inme tromboz, emboli ve hipoperfüzyon gibi mekanizmalarla ya da bu mekanizmaların birbirine eşlik etmesi sonucu oluşan bir hastalıktır. İskemik inme mekanizmasının aydınlatılması hem tedavi hem de sekonder koruma için çok önemlidir. Farklı mekanizmalara bağlı inme tablolarında farklı tedavi yaklaşımları mevcuttur. İskemik inme sınıflaması tüm dünyada dil birliğini sağlamak ve değerlendirmede aynı kriterleri kullanmak açısından önemlidir. Sınıflama olarak etyolojiye yönelik TOAST<sup>119</sup> (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), CCS<sup>120</sup> (Causative Classification of Stroke) ve fenotipe yönelik yine CSS ve ASCO<sup>121</sup> (A-aterosclerosis, S- small vessel disease, C- cardiac source, O-other cause) yapılmıştır. Günümüzde en sık kullanılan sınıflama TOAST sınıflamasıdır.

#### **TOAST sınıflaması**

TOAST sınıflaması hasta ilk nörolojik muayenesinde başlamak üzere tüm nörogörüntüleme, kardiyak inceleme, ileri tetkikler yapıldıktan sonra sonlanır. TOAST sınıflaması 5 alt gruba ayrılır. Yapılan etyolojiye yönelik tetkiklerde bir alt tip belirlenebiliyor ve diğer nedenler dışlanabiliyorsa tanı yüksek olasılıklıdır. Eğer incelemeler sonucunda bir alt tip belirlenebiliyor ancak diğer nedenlerde tam olarak dışlanamıyorsa düşük olasılıklı olarak tanımlanır. TOAST sınıflaması aşağıdaki gibidir.

- 1) Büyük arter ateroskerozu
  - Düşük olasılıklı
  - Yüksek olasılıklı
- 2) Kardiyoembolik inme
  - Yüksek riskli
  - Orta riskli
- 3) Küçük damar oklüzyonu
  - Düşük olasılıklı
  - Yüksek olasılıklı
- 4) Belirlenen diğer nedenlere bağlı inme
  - Düşük olasılıklı
  - Yüksek olasılıklı
- 5) Nedeni belirlenemeyen inme
  - Belirlenmiş birden fazla neden
  - Negatif inceleme sonuçları
  - Tamamlanmamış inceleme

#### **2.4.1. Büyük Arter Ateroskerozu**

‘Büyük arterler’ tanımına giren karotis ve vertebrobasiller sistemdeki intrakraniyal ve ekstrakraniyal arterlerdeki (İnternal karotis arter, anterior serebral arter, middle serebral arter, posterior serebral arter, vertebral arter, baziller arter) patolojiler sonucunda oluşan iskemik inmelere TOAST sınıflamasına göre iskemik inme de büyük arter aterosklerozundan bahsedebilmek için lezyonun beslendiği bölgedeki büyük arterlerde %50 veya daha fazla darlık saptanması gerekmektedir<sup>119</sup>. Darlığa ek olarak ülsere plak varlığı da büyük damar ateroskerozu için anlamlıdır. Büyük arter aterosklerozu iskemik inmelerin %15-50 sini oluşturmaktadır. Patogeneizde en sık ve önemli etken aterosklerozdur. Ateroskleroz ilerleyici ve yaygın bir hastalıktır. Ateroskleroz oluşumunda kolesterol içeren eden ‘köpük hücre’ denilen makrofajların subendotelial tabaka içinde birikmeye başlayarak intima

tabakasında inflamatuvar ve proliferasyonu tetikleyerek endotel disfonksiyonuna neden olması rol oynar. Subendotelyal alanda birikim gösteren lipoproteinler oksidatif stress ve infalamatuvar süreç sonucunda okside olurlar. İnflamasyona yanıt olarak media tabakasındaki düz kas tabakası proliferasyon olarak intimaya ilerler, düz kas hücrelerini inflamatuvar hücreler ve fibröz tabaka çevreleyerek aterom plağı oluşturur. Ateroskleroz ilerledikçe plak lümeni daraltarak stenoza plak rüptürüne sebep olarak tromboembolik olayların oluşumuna neden olur.

İnmeler aterom plağın yırtılması sonucu tromboza veya yırtılan plak sonrasında serbestleşen plak yapısının distaldeki başka bir damara embolizasyonu sonucu oluşur. Ayrıca ateroskleroz arttıkça arter lümenindeki darlıkta artacağından hipoperfüzyona sebep olur. Bu tip durumlarda anastomozun zayıf kaldığı bölgelerde (ön-orta serebral arter, orta-arka serebral arter, beyin tabanındaki perforan arter bölgeleri ile desenden medüller arterioller arasında) ‘Watershed’ enfaktlara sebep olur. Watershed enfarkt varlığı büyük damarlarda ileri derece bir darlık olduğunun kuvvetli göstergesi olabilir ve hemen buna yönelik tetkik ve tedavi planlanmalıdır.

Büyük arter aterosklerozuna bağlı inmeler klinikte geçici iskemik ataktan (GİA) , maling orta serebral arter sendromuna kadar ilerleyebilen bir skalada ortaya çıkabilir. Amarozis fugaks, retinal arterde geçici hipoperfüzyon sonucu tek gözde tam ya da kısmi görme yetisi kaybıdır ve geçici iskemik atak olarak değerlendirilir. Amarozis fugaks internal karotis hastalığının önemli bir bulgusudur<sup>122</sup>. Karotis arter hastalığına bağlı olarak bulgular genelde tek taraflıdır ve motor, duyu yakınmalar, görme alanı kaybı, afazi, yüksek kortikal fonksiyon kaybı görülebilir. Vertebrobaziller sisteme bağlı bulgular çift taraflı olabilmekte birlikte yine motor, duyu kaybına ek olarak diplopi, ataksi, tabloya eklenebilir.

Büyük arter aterosklerozunda lezyon ile aynı taraflı beslenme alanında iskemik hasar görüntülenmelidir. Bu lezyonların kortikal, subkortikal ve beyin sapında 1,5 cm den büyük olması beklenir. Ayrıca watershed enfarkt bölgelerindeki lezyonlar da büyük damar hastalığı için önem arz eder. Tetkikler planlanırken parankimal hasarı gösteren tetkiklerin yanında büyük damarlarıda gösteren

tetiklerin yapılması hem etyolojinin hızla aydınlatılması hem de uygun hastalarda trombolitik/mekanik trombektomi şansını bize verir. Bundan dolayı kontrastsız BT ve yanında BT anjiyografi akut inmede ‘minimum standart ‘ tetkikler olarak önerilmektedir<sup>123</sup>.

Tedavide ise asemptomatik karotis darlığında medikal tedaviler (statin, antiagregan tedavi) girişimsel tedavilere göre daha üstün olduğu görülmüştür. İleri karotis stenozu olan iskemik inme ve GİA hastalarında endarterektomi tedavisi önerilmektedir. Endarterektomi perioperatif morbidite ve mortalite oranı %6 altındaki merkezlerde önerilmektedir. Endarterektomi inme sonrası ikinci haftada önerilmektedir<sup>124</sup>. Karotis stentleme yöntemi endarterektomi yapılamayan hastalarda yada komplikasyon oranı yüksek merkezlerde yapılabilir. Perioperatif komplikasyon oranı MI dışında karotis stent yönteminde yüksek görülmüşse uzun dönem izlemde anlamlı bir fark saptanmamıştır<sup>109</sup>.

#### **2.4.2. Kardiyembolik İnme**

Kardiyak nedenlerden kaynaklanan ve diğer inme nedenlerinin dışlandığı inme hastaları bu gruptadır. Tüm iskemik inmelerin %20-30’unu oluşturur. İleriki yıllarda yaşam ömrünün uzaması ve ileri tetkiklerin yaygınlaşması ile inme nedenleri arasındaki sıklığı artacağı öngörülmektedir. Bu öngöründe esas rolü yaş ile beraber AF insidans ve prevalansının artması oynamaktadır<sup>125,126</sup> Kardiyembolik inmeler arasında AF %45’inden, tüm iskemik inmeler arasında ise %20’sinden sorumludur. Diğer kardiyembolik inme nedenleri arasında sol ventrikülde trombus, miyokard infarktı (MI), romatizmal mitral kapak gibi birçok neden mevcuttur. Kardiyembolik inme nedenleri yüksek ve orta risk açısından aşağıdaki tabloda değerlendirilmiştir<sup>127</sup>. (Tablo3)

**Tablo 3. Kardiyembolik inmede yüksek ve orta riskli durumlar**

<b>Yüksek risk</b>	<b>Orta risk</b>
Mekanik protez kapak	Mitral kapak prolapsusu
Atriyal fibrilasyon veya flutter	Mitral anulus kalsifikasyonu
Sol atrial veya ventriküler trombus	Atriyal fibrilasyon olmaksızın mitral stenoz
Yeni geçirilmiş MI (<4 hafta)	Sol atriyal türbülans
Dilate kardiyomyopati	Atriyal septal anevrizma
Enfektif endokardit	Patent foramen ovale
Sol ventrikül akinezi	Biyoprotez kalp kapağı
Atriyal miksuma	Non bakteriyel trombotik endokardit
Romatizmal kalp hastalığı	Konjestif kalp yetersizliği
	Hipokinetik sol ventrikül segmenti
	Miyokard infarktüsü (>4 hafta ,< 6 hafta)

Kardiyembolik inmeler klinik olarak ani başlangıçlı ve maksimum defisit ile kendini gösteren, kortikal fonksiyonların daha belirgin etkilendiği (homonim hemianopsi, afazi), hem anterior hem de posterior dolaşımı etkileyebilen ve rekürrens riski yüksek olan inme tipidir. Embolinin büyüklüğü ve tutulan bölgeye göre klinik değişkenlik gösterir. Kardiyembolik inmelerde kortikal etkilenim alanı daha fazla olduğu için lakuner inmelere göre semptomatik nöbet geçirme olasılığı daha yüksektir<sup>125,128</sup>.

İnme etyolojisini araştırmada yapılacak olan tetkikler elektrokardiyografi (EKG), transtorasik ekokardiyografi (TTE), transözefageal ekokardiyografi

(TEE), 24 saatlik ritm holter monitörizasyon, lezyon yükü ve yerleşimini teşhis etmek için beyin tomografisi (BT), kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), büyük damar hastalığı dışlanması için servikal ve intrakraniyal MR anjiyografi yada BT anjiyografi, gereğinde katater anjiyo (dijital substraksiyon anjiyografisi-DSA), karotis-vertebral doppler ultrasonografi, transkraniyal doppler ultrasonografi tetkikleri ile nadir inme nedenleri için genetik, vaskülitik testler yapılmalıdır<sup>121</sup>.

Kraniyal görüntüleme sonrasında kardiyembolik inmelerde farklı arter sulama alanlarında aynı yaşta (aynı zaman aralığında gerçekleşmiş) birden çok iskemik lezyon saptanabilir. Etkilenen alanlar kortikal, serebellar, beyin sapı ve subkortikal alanlarda 1,5 cm den büyük lezyonlardır. Bunlara ek olarak striatokapsüler alanda olan enfarktler genelde kardiyembolik inme kaynaklı olduğu ortaya konulmuştur. Bu nedendir ki striatokapsüler bölge enfarktlerinde AF başta olmak üzere kardiyembolik inme etyolojisi araştırmak önem kazanmıştır<sup>121</sup>.

Kardiyembolik inme düşünülen hastalarda AF riski yüksek olan durumlar olan; 65 yaş üstü, tetkikler sonucunda sol atriyumda kardiyomiyopati bulgusu saptanması, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru yüksekliği varsa uzun süreli holter incelesi yapılmalıdır. Yapılan bir çalışmada nedeni belirlenemeyen inmelerde 24 saatlik holter incelesinde %3,2 AF saptanırken 30 günlük monitorizasyon sonucunda bu oran %16,1 olarak bulunmuştur. Bu nedenlerden dolayı 24 saatlik holter tetkiki sonrası hastada AF ekartasyonu yapmak mümkün görünmemekte, yüksek AF riski olan hastalarda holter monitörizasyon süresini uzatmak gerekmektedir<sup>129</sup>. Kanda NT-Pro BNP (N terminal pro brain natriüretik peptid) ve B tipi natriüretik peptid bakılması kalp yetmezliği ve kalp disfonksiyonunu ile korele olarak artmış olduğu gösterilerek bu değerlerin yüksek olduğu inme hastalarında kardiyembolik inme etyolojisi araştırılmasına önem verilmelidir<sup>124</sup>.

Kardiyembolik inme olduğu belirlenen hastalarda tedavi olarak antikoagülan ilaç başlanmalıdır. Kardiyembolik inme hem prognozu kötü hem de rekürrens riski yüksektir. Kardiyembolik inme geçirenlerde rekürrens riski ilk 14 günde %1-10 arasındadır. Dolayısı ile etyolojiyi aydınlatacak tetkiklere bir an önce başlanmalı ve hastalar sekonder korumaya alınmalıdır<sup>124</sup>.

AF en sık kardiyembolik inme sebebidir. Yaş ile beraber sıklığı artmaktadır. İnme geçirmiş ve AF'si olan hastalarda tekrar inme riski 5 kat artmakta ve ek risk faktörleride varsa bu risk 20 katına kadar çıkmaktadır<sup>127</sup>. Atriyal fibrilasyonda klavuzlarda antikoagülan tedavi başlangıcı için CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru kullanılmaktadır. (Tablo 4) CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru 2 ve üzerinde olan hastalarda antikoagülasyon endikasyonu mevcuttur. Hastalar inmeden direkt 2 puan almakta olup AF ve iskemik inme öyküsü olan hastalarda kontraendikasyon yoksa mutlak antikoagüle edilmelidir.

**Tablo 4. Nonvalvuler AF hastalarında CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorlaması**

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skoru
Konjestif kalp yetmezliği	1
Hipertansiyon	1
Yaş (Yaş ≥ 75)	2
Diyabetes mellitus	1
İNme /GİA/ Tromboembolizm	2
Vasküler hastalık	1
Yaş (Yaş 65-74 arası)	1
Kadın Cinsiyet	1
Maksimum skor	9

Atriyal kardiyomiyopati hem primer kendisi inme etyolojisinde rol oynamakta hem de indirekt yoldan AF oluşumuna katkı sağlayarak inmeye yol açmaktadır. Son yıllarda bu nedenle daha da fazla üzerine yoğunlaşmış bir kavramdır. Bugüne kadar ventriküler kardiyomiyopati hakkında ağırlıklı çalışmalar mevcut olup atriyal kardiyomiyopati geri plandan kalmıştır. Atriyal kardiyomiyopatide atriyum içinde akinezi ve miyopatiye sekonder trombüs oluşumuna ek olarak ileti yollarındaki bozulmalar nedeni ile AF gelişme riski çok artmaktadır. Ayrıca bir



kez AF geliştikten sonra kontraktıl fonksiyonları bozarak kardiyomiyopatinin ilerlemesine de neden olur<sup>130,131</sup>.

AF tedavisinde antikoagulan olarak ilk olarak varfarin aspirin ile kıyaslanmıştır. Yapılan çalışmaların meta-analizlerinde rölatif risk azalması varfarinde %67 iken aspirinde %21 dir. Buna karşılık varfarinde yıllık majör kanama riski %1,3 iken aspirin ve plasebo için bu risk %1 olarak saptanmıştır<sup>132,133</sup>. Klavuzlarda AF'si olan hastalarda sistemik tromboemboli profilaksisi için K vitamin antagonisti varfarin (Klas I/A), faktör Xa inhibitörlerinden apiksaban (Klas I/A), rivaroksaban (Klas IIa/B), ve direkt trombin inhibitörü olan dabigatran (Klas I/B) önerilmektedir. Bu NOAK'lar içinde apiksaban ve dabigatran varfarin ile karşılaştırıldığında üstün bulunmuş, rivaroksaban ise varfarin ile karşılaştırıldığında non-inferior (birbirlerine üstünlükleri olmadığı) saptanmıştır. NOAK'ların varfarine asıl üstün olduğu konu ise sistemik majör kanama ve intraserebral kanama riskinin daha az olmasıdır<sup>201</sup>.

Mekanik kapak sahibi hastaların yıllık inme insidansı %4' dür. Mekanik kapağı olan GİA ve iskemik inmeli hastalarda INR 2.5 ile 3.5 arasında olacak şekilde varfarin önerilir. (Klas I/C) Etkin tedavi aralığında tekrar sistemik tromboz veya serebral iskemisi olan hastalarda kanama riski düşük ise tedaviye ek olarak ASA (asetilsalisilik asit) 75-100 mg/gün eklenebilir. (Klas I/B) Biyoprotez kapaklı olgulara başka bir emboli kaynağı saptanamamışsa varfarin INR 2 ile 3 arasında olmak kaydı ile düşünülebilir.(Klas IIb/C) AF ve mitral kapak hastalığı varsa yine varfarin tedavisi uygundur<sup>127,134,135</sup>. (Klas I/A)

Miyokard infarktüsü (MI) sonrasında ilk 4 hafta daha fazla olmak üzere inme riski yüksektir. MI sonrası ilk ay inme riski %2,5'tur. Akut MI sonrası inme/GİA geçirilmişse ve ekokardiyografide mural trombus saptanmışsa ilk 2 ay varfarin (INR:2-3) kullanılabilir (Klas I/C). MI sonrası inme/GİA geçirenlerde mural trombus yok ancak apikal akinezi/diskinezi varsa varfarin 3 ay süre ile kullanılabilir (Klas IIb/C). MI sonrasında inme/GİA geçiren hastalarda ejeksiyon fraksiyonu %40 altında ise veya mural trombus varlığında ya da sol ventrikül akinezisi varsa varfarin yerine NOAK' lar 3 ay süre ile kullanılabilir<sup>201</sup>. (Klas IIb/C).

Patent foramen ovale (PFO) toplumda çok sık (%25) görülmektedir. Sistemik venöz tromboz varlığında paradoksal emboli sonucu inme etyolojisi olabilirler. Yapılan çalışmalarda PFO'ya bağlı inme ve tekrarlayıcı inme riski çok yüksek bulunmamıştır. PFO saptanan hastalarda sekonder proflakside antikoagülan tedavilerin aspirine üstünlüğü gösterilememiştir. Venöz tromboembolisi olan inme hastalarında inmenin tipine göre antikoagülan ilaç kullanımı uygundur (Klas I/A). Antikoagülan tedavi alamayan hastalarda anti agregan tedavi uygundur (Klas I/B). Derin ven trombozu (DVT) belirtileri olmayan hastalarda PFO kapama tedavisi için yeterli veri yoktur (Klas III/A). DVT öyküsü olan ve tekrarlama riski yüksek olan hastalarda transkatater PFO kapama işlemi yapılabilir (KlasII/C). Kapama işlemi sonrasında medikal tedaviye göre inme riskinde azalma görülmüş ancak işlem ile ilgili komplikasyon görülme sıklığı artmıştır<sup>127,136,137,138</sup>.

Enfektif endokardit ise inmenin nadir ancak varlığında 20 kata kadar inme riskini arttıran bir tablodur. Hemodinamik bozukluk, dirençli ateş ve sistemik tromboembolizm varlığında akla gelmelidir. Ayrıca atriyal miksoma, mitral kalsifikasyonlar, papiller fibroelastom da nadir kardiyembolik inme nedenleridir. Son zamanlarda daha iyi tanımlanan, inter atriyal blok ile giden Bayes sendromudur. Bu sendrom hem iskemik inme için hem de vasküler demans için risk faktörüdür<sup>94</sup>.

### **2.4.3. Küçük Damar Hastalığı**

İskemik inmelerin %15 ile %30'unu oluşturur. Serebral küçük damarlar tanım olarak çapı 400 mikrondan küçük arteriol, kapiller ve venüllerdir. İki ana kaynaktan oluşur. Birincisi büyük arterlerden çıkan subkortikal ak maddeye uzanan perforan arter-arterioller ile subaraknoid aralıktan subkortikal beyaz cevhere uzanan arter-arterioller ve küçük venöz yapılarıdır. Küçük damar hastalığı ise bu küçük vasküler yapılarıdaki süregelen patolojiler sonucunda oluşan klinik ve görüntüleme ile ortaya konulan klinik tabloya verilen isimdir. Küçük damar hastalığı büyük damar hastalığındaki gibi vasküler damarlarda konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile ortaya konulamamakta olup indirekt

olarak subkortikal beyaz cevher lezyonlarını beyin MRG veya beyin BT ile teşhis edilmesi ile açığa çıkartılmaktadır<sup>139</sup>.

Küçük damar hastalığına ait MR bulguları bir spectrum içinde tanımlanmıştır. Bu lezyonlar ak madde ve subkortikal gri maddeyi içine alacak şekilde şekillendirilmiştir. Bu lezyonlar; küçük subkortikal enfart, mikrohemoraji, lakünler, perivasküler mesafe (PVM), beyaz cevher intensiteleri ve atrofidir. Bu terimlerin çoğu klinik olarak akut nörolojik defisite sebep olmazlar ancak klinikleri yıllar içinde ortaya çıkmaktadır. Yeni küçük subkortikal enfarkt yalnızca akut nörolojik defisit ile ortaya çıkabilir ve diffüzyon ağırlıklı incelemeler (DWI) ile ortaya konulabilmektedir<sup>140</sup>.

Küçük damar hastalığı (KDH) ve bağlı terimler literatürde birçok isimde farklı bir şekilde kullanıldığı için bir dil birliği sağlanması için terimlerin kullanımı için bir öneri getirilmiştir. Bu öneriye göre yeni küçük subkortikal enfarkt; klinik ve görüntülemeler neticesinde yeni geliştiği ortaya konan, perforan arteriol besleme alanında gelişen akut iskemik enfarkt olarak tanımlanır. Beyaz cevher hiperintensiteleri; bilateral, simetrik, MR' da T2 ve T2Flair kesitlerinde hiperintens, kavitasyon içermeyen lezyonlar olup beyin sapı ve drin gri cevhere uzanım gösterirler ise subkortikal hiperintensite olarak adlandırılırlar. Lakün; içi BOS dolu yuvarlak ya da ovoid yapıda, 3-15 mm çapında perforan arteriol besleme alanında iskemi ya da hemoraji sonucu oluşmuş lezyonlardır. Mikrokanama SWI ya da Gradient EKO sekansları ile gösterilen, <10 mm çapa sahip hipointens kanama odaklarıdır. Perivasküler mesafe (PVM) ise perforan arteriollere eşlik eden 3 mm den küçük çaplı BOS ile izodens ovoid ya da yuvarlak yapılarıdır<sup>141</sup>.

KDH'yi oluşturan mekanizmalar birden fazla tarif edilmiştir. Bunlar arasında en sık arterioskleroz ve SAA ile karşılaşılmaktadır. Bunların dışında kalıtsal yada genetik KDH (CADASIL, CARASIL, Fabry hastalığı, MELAS), immünolojik KDH (Sistemik Lupus , Wegener granülamatozu, Churg-Strauss vaskülit , santral sinir sisteminin primer vaskülit), venöz kollajenöz KDH ve diğer (radyasyon sonrası vaskülit, Alzheimer hastalığı amiloid dışı vasküler dejenerasyon) yer almaktadır<sup>139</sup>.

Arterioskleroz bir nevi atersklozun küçük damarlar üzerindeki formu gibi düşünülebilir. Arterioskleroz için diyabet, yaş ve hipertansiyon en önemli risk

faktörleridir. Oluş mekanizması, tunika media tabasında düz kas kaybı, fibrinoid nekroz, lipohyalin madde birikimi, mikroaterom ve mikroanevrizmalar oluşumu şeklindedir. Ayrıca kan beyin bariyerinde bozulma ve arteriollerin tansiyon değişiklikleri ve perfüzyonu korumada en önemli adaptasyon olan serebral vasküler otoregülasyon kaybı neticesinde mikrenfarktlar yada mikro-makro kanamalar oluşabilmektedir<sup>139</sup>.

Serebral amiloid anjiyopati kalıtsal ya da sporadik olabilir. Orta ve küçük çaplı arterlerde Beta-amiloid proteini birikmesi sonucu oluşur. Bu birikim sonrasında damarlarda fragmantasyon, kan beyin bariyerinde bozulma, kan ekstrasvazyonuna ve mikroanevrizmalara yol açmaktadır. Klinik olarak ise genelde ileri yaşta ortaya çıkar lobar kanamalar ve mikroiskemilere yol açar<sup>141</sup>.

Küçük damar hastalığında hastalığın altta yatan etyolojisine göre her zaman iskemik olmayabilir, mikro hemoroji veya makrohemorajiler olabileceği de akılda kalmalıdır. Hastalıkta iskemiler damar lümenindeki ani obliterasyonlar sonucu laküner iskemilere, kronik ve progresif obliterasyon sonucunda ise beyaz cevher hiperintensitesi ve lökoariozise sebep olmaktadır. Kanamalar ise damar duvarındaki birikimler sonucunda oluşan damar rüptürleri ya da mikroanevrizmaların rüptürü sonucundan olduğu düşünülmektedir<sup>139</sup>.

Klinik KDH' da akut iskemi/hemorajimi yoksa kronik süreçler sonunda oluşan BCH'ne bağlı vasküler demans, parkinsonizm, psikiyatrik bozukluklar olarak sıralanabilir. KDH'da klinikte akut olarak yeni subkortikal enfarkt ve hemorajiler oluşabilir. Bu subkortikal enfarktlar ilerde laküner kavitelere neden olmaktadır. Klasik olarak eskiden beri laküner sendromlar olarak bilinen 20 kadar tanımlanmış klinik spektrumu oluştururlar. En sık olarak saf motor (kapsula interna), saf duyu (talamus ), sensörimotor (talamo-kapsuler, korona radiata) ataksik hemiparazi (pons, internal kapsül, korona radiata ), dizartri beceriksiz el (pons, korona radiata) olabilir. Laküner sendromlar tablo 5'de gösterilmiştir<sup>146</sup>.

Küçük damar hastalığına bağlı beyaz cevher hiperintensitesi (BCH) olan hastaların %20-40 oranında demans ve kognitif fonksiyon kaybı, %10-20 psikiyatrik bozukluklar ve depresyon, %30 alt ekstremitenin belirgin tutulduğu vasküler parkinsonizm ve %20 inkontinans ortaya çıkmaktadır<sup>142,143,144</sup>.

Küçük damar hastalığı kognisyonu yakından etkiler. Sadece bir laküner büyüklüğündeki enfarktlar kognisyonu etkilemez ancak önceden BCH yükü olan

yada kritik bölge enfarktı sonrasındaki laküner büyüklükteki enfarktlar kognisyonda belirgin bozukluğa sebep olabilir. Kritik bölge enfarkt alanları içinde en sık lokalizasyon talamusdur. Talamus dışında kapsula interna ve korona radiatadır. Sık tekrarlayan aynı klinik ile seyreden GİA' lar bir eyni subkortikal enfarktın öncülü olabilir ve sıklıkla klinik kapsüler enfarkt ile sonlanır. Bu tip tekrarlayan GİA' lar 'kapsüler uyarı bulgusu' olarak isimlendirilmektedir<sup>14</sup>.

**Tablo 5. Laküner sendromlar**

---

Saf motor hemiparazi	Saf motor hemiparazi ve çapraz 3. Sinir felci
Saf duyuusal sendrom	Saf motor hemiparazi ve çapraz 3. Sinir felci
Sensori-motor sendrom	Saf motor hemiparazi ve konfüzyon
Ataksik hemiparazi	Serebellar ataksi ve çapraz 3. Sinir felci
Dizartri-beceriksiz el sendromu	Talamokapsüler İnme
Saf motor hemiparazi ve 'motor afazi'	Hemiballizim
Saf motor hemiparazi (yüz korunmuş)	Alt baziller dal sendromu
Mezensefalotalamik sendrom	Lateral meduller sendrom
Talamik amnezi	Lateral pontomedüller sendrom
Saf motor hemiparazi ve horizontal bakış felci	Locked-in sendromu (bilateral saf motor hemiparazi)

---

Nörogörüntülemelerde beyaz cevher hiperintensitesi (BCH) küçük damar hastalığını gösteren en önemli parametrelerden biridir<sup>139</sup>. BCH MR görüntülemesinde T2 ve T2 Flair sekanslarında bilateral simetrik yamalı ve ilerlemiş olgularda birleşme eğilimindedir. Lokalizasyon olarak bazal gangliyonlar, kapsüla interna, kapsula eksterna, oksipital lob, beyin sapını tutabilir<sup>141</sup>. BCH için risk faktörleri tanımlanmış olup bunlar; hipertansiyon, diyabetes mellitus, yaş, sigara kullanımı, noktürnal hipoksi ve apolipoprotein E4 alel taşıyıcılığıdır. Oksipital lobu tutan vakalarda APO E4 alel taşıyıcılığı fazla olduğu ve kortikal kanama oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durum ise BCH altta yatan mekanizmalarının içinde amiloid anjiyopati olduğunu göstermektedir<sup>147</sup>. BCH miktarının artması iskemik inme riskini 1,5 kat, hemorajik inme riskini ise 3,5 kat arttırmaktadır<sup>148</sup>.

Peri vasküler mesafe (PVM) çapı 3 mm den küçük genellikle lineer uzanım gösteren etrafında hiperintens halka olmayan T2 de hiperintens, T1 ve T2 Flair sekanslarda hipointens lezyonlardır<sup>141</sup>. PVM hacmindeki artış yaş, karotis arter hastalığı ve hipertansiyon ile artar<sup>149</sup>. PVM'nin intraserebral yerleşimi ile ilgili çalışmalarda ise hipertansif ve daha yaşlı hastalarda PVM sentrum semiovalede yerleşmiş iken BCH miktarı yüksek ve hipertansif olan hastalarda PVM daha çok bazal ganglia bölgesinde siktir<sup>150</sup>. Ayrıca genişlemiş bazal ganglia bölgesindeki PVM' ler iskemik inme riskini 1.82 kat arttırdığı saptanmıştır<sup>151</sup>.

Serebral mikrokamalar inme, demans, ve hemorajik inme için bir risk faktörüdür. Tanım olarak çapı 10 mm den küçük düzgün sınırlı, ovoid, SWI sekans MR' da hipointens T1,T2 ve T2 Flair kesitlerde izodens lezyonlardır. Mikrohemoraji varlığı inme riskini 2,14 , hemorajik inme riskini 4,65 kat arttırmaktadır. Antiagregan kullanan mikrohemorajili hastalarda kullanmayanlara göre İSK riski daha yüksektir. Ayrıca >5 mikrohemorajisi olan antikuagülan kullanan hastalarda İSK riski 5,5 kat artmıştır<sup>152</sup>. Mikrokamaların oksipital ve paryetal lobda yerleşim gösterenleri SAA ve APO E4 taşıyıcılığı ile ilgili iken bazal ganglia yerleşimli olanları hipertansiyon ve ateroskleroz ile ilişkilidir<sup>153</sup>.

Lakün kelime anlamı 'içi sıvı dolu kavite' şeklindedir. Radyolojik olarak çapı 3-15 mm arasında BT' de hipodens, T1 ve T2 Flair sekanslarda hipointens, T2 de

hiperintens lezyonlardır<sup>141</sup>. Çevresinde hiperintens halka varsa ve BCH eşlik ediyorsa KDH lehine bir bulgu olması daha olasıdır<sup>139</sup>. Lakün varlığı iskemik inme için tek sayıda ise 1,5 kat, birden fazla ise 3 kata kadar risk artışı olduğunu göstermektedir<sup>154</sup>.

Yeni küçük subkortikal enfarkt 20 mm'den küçük çaplı, T2 ve T2 Flair hiperintens, SWI sekasında izodens, DWI'da ise diffüzyon kısıtlılığı gösteren lezyonlardır.<sup>141</sup> Lakün altında kullanılan terimlerin hepsi iskemi zemininde değil aynı zamanda hemoraji yada inflamatuvar bir süreç sonrasında da oluşabilir. Aynı şekilde laküner sendromlar içinde geçerlidir. Laküner enfarktların büyük çoğunluğu penetran arterlerin lipohyalinöz ve mikroateromu sonucunda gelişse de, penetran arter proksimalindeki aterosklerotik sürecin ya da karotis arter ateromlarının embolizasyonu sonucu da olabileceği belirtilmektedir<sup>155</sup>. DWI incelemesinde laküner büyüklükte tarif edilebilen iskemik enfarktların hepsinin lakün oluşturmadığı saptanmıştır. Bu lezyonlar zamanla tamamen düzelebileceği veya BCH olarak kalabileceği gösterilmiştir<sup>141</sup>. Kavramsal olarak tek bir laküner enfarkt yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu yapmayacağı belirtildikçe vakaların %20'sinde görülmektedir<sup>155</sup>. Ayrıca laküner sendrom tarif eden vakaların %29'unda DAG'de lezyon saptanamamıştır<sup>156</sup>. Bu konfüzyon tablosunu başka bir terim altında kullanabilmek ve kafa karışıklığını ortadan kaldırmak için uygun klinik, nörogörüntüleme bulguları olan hastalarda yeni küçük subkortikal enfarkt olarak adlandırılması önerilmiştir<sup>157</sup>.

KDH'da tedavide yapılan SPS3 çalışmasında ASA'ya karşı ASA+klopidogrel tedavisi kıyaslanmış, rekürren inme açısından anlamlı fark olmayıp ASA+klopidogrel kullanan hastalarda hemoraji riskinin belirgin arttığı gösterilmiştir<sup>157</sup>. Medikal tedavi dışında allta yatan en önemli değiştirilebilir risk faktörleri olan hipertansiyon ve diyabet ile mücadele çok önemli yer tutmaktadır. Sistolik tansiyonu <130 mmHg tutmak iskemik inme rekürrensi hakkında olumlu sonuçlar olabileceği düşünülmüş ama asıl kliniğe yansıyan olumlu etkisi hemoraji riskini azaltmak olduğu gösterilmiştir<sup>158</sup>. BCH azaltmada hiperlipidemi ile mücadele olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir<sup>159</sup>.

#### 2.4.4. Belirlenen Diğer Nedenlere Bağlı İnme

“Belirlenen diğer nedenlere bağlı inmeler tüm inme nedenlerinin %5’ini oluşturur. Bu nadir görülen nedenler hematolojik, vasküler ve sınıflandırılmayan nadir nedenler olarak üç gruba ayrılabilir. Vasküler nedenler içinde inflamatuvar vaskülopatiler (santral sinir sistemi primer vaskülit, bağ dokusu ile ilişkili vakülitler, temporal arterit, infeksiyöz arteriopati, toksin ilişkili arteriopati ve malignite ilişkili arteriopati) ve inflamatuvar olmayan vaskülopatiler (diseksiyon, fibromusküler displazi, radyasyon ilişkili vaskülopati, reversibl vazokonstriksiyon sendromları, herediter hastalıklar) olarak kendi içinde ayrılabilir. Hematolojik nedenlerde koagülasyon bozuklukları (Faktör 5 leiden mutasyonu, protombin gen mutasyonu, antitrombin III eksikliği, protein C/S eksikliği, diseminat intravasküler koagülopati, antifosfolipid antikor sendromu), kırmızı hücre hastalıkları (orak hücreli anemi, polistemia rubra vera) ve platelet bozuklukları (esansiyel trombositoz) dır. Sınıflandırılmayan nadir inme nedenleri içinde ise migren ilişkili inmeler, MELAS (Mitokondryal Encephalopathy Lactic Asidozis and Stroke) ve atipik emboliler (yağ embolisi, hava embolisi vb.) yer alır<sup>120</sup>.

Diseksiyonlar ilk iskemik inmelerin %2’si kadarını oluşturur. İntrakranial veya ekstrakranial olabilirler. Diseksiyonlar vasküler intima tabakasındaki yırtık sonucu yırtık hattı boyunca hematoma oluşmasıdır. Eğer hematoma intima tabasına doğru genişlerse damar lümeninde obstrüksiyona bağlı hemodinamik enfarktlara, yırtılmış intima tabasından emboli kaynağı oluşturursa distal embolizmlere ya da hematoma adventisya tabakasına doğru ilerlerse anevrizmaya sebep olabilir. Diseksiyonlar spontan olabileceği gibi travmaya sekonder de olabilir. Ayrıca yapısal proteinleri etkileyen kollojen hastalıkları olan Marfan sendromunda, Ehler Danlos sendromunda olabilir. Fibromusküler displazi (FMD), osteogenezis İmperfecta gibi hastalıklarda da görülebilir<sup>160</sup>. Diseksiyonlar karotis arter de en sık bifürkasyonun 2 cm distalinde, intrakranial olarak kaba tabanı ve karotis arterin clinoid bölümünde görülür. Klinik olarak genç hastalar baş ağrısı, pultasil kulak çınlaması ile gelirler. İnme nadir olarak



gözlenir. Karotis arter diseksiyonunda servikal zincir hasarına bağlı Horner sendromu ve 12. kranial sinir felci ile gelebilir. Vertebral arter diseksiyonu sıklıkla C1-C3 segmentinde, intrakranial alanda ise PİCA (posterior inferior serebellar arter) bifurkasyonunda görülür ve Wallenberg sendromuna yol açabilir. Baziller arter diseksiyonu daha nadir gözlemlenir. Tanı da DSA altın standarttır ve tipik bulguyu giderek damar lümenin daraldığı kalem ucu görüntüsüdür. Tedavide uygun vakalarda anjiyografik olarak uzun lümen stentleme ve medikal olarak antikoagülan tedaviler tercih edilmektedir<sup>160</sup>.

Fibromusküler displazi (FMD) non aterosklerotik, non inflamatuvar damar duvarında fibrozis ile karakterize, stenotik bir vaskülopatidir. Etiyolojisi net olarak aydınlatılamamış olup sigara ve hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca anjiokonverting enzim (ACE I) aleli hastalığı taşıyan bireylerde gösterilmiştir. Kadınlarda erkeklerden 2 kat daha siktir 4 ve 5. dekatta daha fazla rastlanır. FMD en sık renal arter ve karotis arter tutulumu görülür. Ekstrakranial karotis arterde en sık C1-C2 segmentini, intrakranial ise klinoid ve petröz segmenti tutar. Klinik olarak FMD genellikle asemptomatiktir ancak karotis arter tutulumu ilk olarak Horner sendromu ile gelebilir. Ayrıca daha nadir olarak hemodinamik enfarkta neden olabilir. Tanıda DSA altın standarttır ancak BT anjio ve MR anjio da kullanılabilir. Görüntülemelerde damar lümeninde ara ara darlıklar ve genişlemelerle seyreden tesbih tanesi görünümü görülebilir. Kesin bir tedavisi yoktur<sup>161</sup>.

Moyamoya hastalığı intrakranial damarlarda oklüzyon ile seyreden kronik progresif etyolojide ateroskleroz, inflamatuvar sürecin yer almadığı bir vaskülopatidir. Lokalizasyon olarak supraklinoid alanda damar düz kas hücrelerinde proliferasyon, intimal kalınlaşma, elastin kümeleşmesine bağlı oklüzyonlar ile seyrederek Willis poligonundan komşu vasküler yapılara (transdural, parankimal damarlar, leptomeniksler) perforan dallar ve anostomozlar verir. DSA incelesinde bu anostomozlar düzensiz bir görünüm oluşturur ve bu görünüm sigara dumanı (Japonca'da Moyamoya) olarak adlandırılmıştır. Moyamoya hastalığında anevrizmatik genişlemeler de görülebilir ve sıklıkla arka sistemi tutar. Hastalık 1. ve 4. dekatta pik yapar. Klinikte çocukluk çağında iskemik inme sikken, erişkin dönemde hemorajik

inme daha sıktır. Baş ağrısı, GİA, koreatetoz, kognitif fonksiyon bozuklukları sık görülmektedir. Tanı DSA ile konulmaktadır. DSA incelemesinde distal karotis arterlerde darlıklar, Willis poligonu seviyesinde yaygın anastomoz ve anevrizmatik değişiklikler dikkati çeker<sup>162</sup>.

Vaskülitler damar duvarında nekroz veya granülomların eşlik ettiği inflamatuvar bir vaskülopatidir. Sınıflaması patolojik (enfeksiyöz, immünoallerjik, neoplastik), klinik (primer ve sekonder) ve serolojik olarak (ANCA ilişkili vaskülitler, ANA ilişkili vaskülitler vb) yapılabilir. Ayrıca santral sinir sistemini tutan damar büyüklüğüne göre küçük damarları tutan (Wegener granülomatozis, Churg- Strauss sendromu), orta büyüklükteki damarları tutan (Poliarteritis Nodosa, santral sinir sisteminin primer vaskülit) ve büyük damarları tutan (temporal arterit, Takayasu arteriti) olarak sınıflandırılabilir. Vaskülitlerin tanısı koymak ayrıntılı anamnez, fizik muayene, yaygın serolojik testler ve nörogörüntülemeler ile mümkündür. Fizik mayenede cilt lezyonları, eklem tutulumları, göz tutulumları ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve ayrıca periferik nöropati açısından dikkatli olunmalıdır. Serolojik testlerde ise tam kan, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, sedimentasyon, CRP, ANA (anti nükleer antikor), Anti-dsDNA (pozitifliğinde Anti-SSA, Anti-SSB, Anti-Jo1, Anti Scl70, Anti-Sm), RF (romatoid faktör), Anti-CPP, Lupus antikuagülanı, antikardiyolipinler, serum ve idrar immünfiksasyon, kompleman düzeyleri ve Hepatit B, Hepatit C, HIV istenmelidir. Vaskülitlerin periferik nöropati tutulumu olan mononöritis multipleks açısından ENMG ve uyarılmış potansiyeller istenebilir. Nörogörüntüleme olarak konvansiyonel MR, servikal-kranial BT yada MR anjiyografi, Mr Spektroskopi, gereğinde DSA istenmelidir<sup>163</sup>.

Geniş damar vaskülitleri Takayasu ve temporal arterittir. Takayasu arteriti büyük elastik yapısı yüksek damarları (aort ve dalları, pulmoner arter) tutan granülomlar ile giden bir vaskülitir. Genellikle 40 yaş altında kadınlarda sık görülür. Kliniğini iskemik enfarkt, ekstremitelerde kladikasyon, miyokard infarktüsü, periferik arter hastalığı gibi arteriokluziv durumlar oluşturur. Poliarteritis nodoza (PAN) orta ve küçük arterleri tutan nekrozitan bir vaskülitir. Viral enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Klinikte deri

döküntüleri, renal ve gastrointestinal tutulum görülmektedir. Nörolojik tutulum olarak ise en sık mononöritis multipleks görülmektedir. PAN tanılı hastaların %10'unda iskemik ya da hemorajik inmeye rastlanır<sup>163</sup>. Küçük damar vaskülitleri arasında Wegener Granulomatosis, sistemik lupus, Churg-Strauss sendromu, Behçet hastalığı yer almaktadır. Wegener Granulomatosis klinik olarak böbrek, akciğer ve solunum yolunu tutan bir vakülittir. Ağız ve nazal mukozada granülom içeren eden ağrılı veya ağrısız cilt lezyonları mevcuttur. Akciğerde nodüler kitleler ve böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olan nefritik tablolara sebep olur. Tanı testlerinde akciğer grafisi, idrar testleri, tutulan mukozadan biopsi ve serolojik testlerden yararlanır. Wegener Granulomatosis de serolojik testlerde cANCA ve PRP3 (antiproteaz 3) %90 üzerinde birlikte pozitifdir. Wegener Granulomatosis'de inme nadir görülen bir klinikte ve hastaların %4'ünde saptanmıştır. Diğer nörolojik komplikasyonlar ise sinüz ven trombozu, aseptik menenjit ve ensefalopatidir<sup>163</sup>.

Primer santral sinir sistemi vaskülitisi ise sadece santral sinir sisteminde izole tutulum görülen bir tablodur. Genellikle küçük ve orta büyüklükteki damarları etkiler. Klinik semptom olarak süregelen baş ağrısı, fokal nörolojik defisitler ve ensefalopatidir. Hastalık, kronik progresif, relaps, ve subakut şeklinde değişken klinik seyir alabilir. Tanısında BOS incelemesi, konvansiyonel MR, MR anjiyografi, MR Spektroskopi ve DSA faydalıdır. Kesin tanı histopatolojik yöntemlerdir<sup>164</sup>.

Hematolojik inme nedenleri edinsel ve kalıtsal olarak değerlendirilebilir. İnme koagülasyon faktörlerindeki bozukluklar, kırmızı kan hücrelerindeki bozukluklar, platelet fonksiyon bozuklukları ve pıhtılaşma hemostazındaki değişiklikler neden olabilir. Hematolojik nedenlere bağlı inme nedenleri özellikle nedeni bulunamayan genç inmeli hastalarda değerlendirilmelidir. Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin G20210A ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T gen mutasyonları özellikle venöz tromboz olmak üzere tromboza yatkınlığa neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan meta-analizlerde bu mutasyonlara sahip genç arteriyel inmeli bireylerde anlamlı olduğu saptanmıştır. Protein C/S eksikliği ve Antitrombin 3 eksikliği gibi hastalıkların iskemik inme ile zayıf da olsa ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

Homosistein yüksekliği tromboza eğilimi arttırmakta ve iskemik inmeye yol açabileceği belirtilmiştir<sup>165</sup>. Antifosfolipit antikor sendromu protein C ve platelet hemostazı üzerinden hiperkoagülopatiyeye neden olan bir hastalıktır. Sistemik hastalıklara eşlik edebildiği gibi izole de olabilir. Antifosfolipit antikorlar toplumun %10'unda rastlanmaktadır ve bu nedenle antifosfolipit antikor sendromu ile antikor varlığını ayırmak gerekir. Antifosfolipit antikor sendromu rekürren tromboembolik olay geçiren veya 3 ay aralıklarla alınan antifosfolipit antikor varlığının gösterilmesi ile ortaya konur<sup>166</sup>. Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) sepsis, travma, malignite, cerrahi gibi durumlarda koagülasyon sisteminin bozulması sonucu ortaya çıkan mortalitesi yüksek bir tablodur. DIC durumunda mikrovasküler dolaşımda tromboz ve endojen fibrinoliz aynı anda olmaktadır. Bundan dolayı hastalarda iskemi ve hemoroji aynı anda olabilmektedir. Orak hücreli anemi (OHA) inmenin nadir nedenlerindedir fakat OHA tanısı alan hastalarda %10-20 inme ortaya çıkmaktadır. OHA geniş damarlarda anastomozlar ve revaskülarizasyona neden olur. Ayrıca krizinde kan viskozitesinde artışa bağlı mikrovasküler oklüzyonlar eşlik ederek iskemik inmeye sebep olabilir. En sık nörolojik semptomu baş ağrısıdır. Oksijen takviyesi kan viskozitesini düşürücü etkiye sahiptir. Anemi durumunda serebral vazodilatasyona bağlı intraserebral kanama riskinde de artış gözlenir<sup>167</sup>.

İnmede çevresel faktörler ile birlikte genetik faktörlerinde etkili olduğu yadsınamaz bir gerçektir. Yapılan bir çalışmada monozigot ikizlerde inme sıklığı dizigot ikizlere göre %65 daha fazla olduğu gösterilmiştir. İnmeye neden olan başlıca herediter hastalıklar; otozomal dominant olanlar CADASIL, vasküler Ehler Danlos Sendromu, OD polikistik böbrek hastalığı tip I ve II, herediter amiloidoz ile ilişkili intraserebral kanamadır. Otozomal resesif olanlar; OHA, CARASIL, homosisteinüridir. X'e bağlı resesif olan Fabry hastalığı ve mitokondrial genetik geçişli MELAS'dır. Fabry hastalığı alfa galaktozidaz enzim aktivitesinin eksikliği ile ortaya çıkan endotel ve düz kas hücrelerinde lizozomlarda lipid depozitlerinin birikimi ile giden bir hastalıktır. Kliniğinde erken yaşta inme, miyokard enfarktüsü, böbrek yetmezliği gözlenebilir. Ciltte anjiokeratom (özellikle gövde ve ekstremiteler)

proksimallerinde) ve gözde korneal distrofiler saptanabilir. Nörolojik en erken bulgusu ise ince lif nöropatisine bağlı ekstremitelerde distallerde akroparestezi ve yanıcı ağrılardır. Tanısı alfa galaktosidaz enzim aktivitesinin düşük olduğunu göstermekle konulur. Hastalığın enzim replasman tedavisi sayesinde erken tanı ile önüne geçilebilmektedir<sup>168</sup>. CADASIL rekürren GİA/iskemik inme atakları, migren tipi kronik baş ağrıları, duygu durum bozuklukları ve progresif demans tablosu ile giden 19. kromozomda NOTCH3 gen mutasyonu sonucu oluşan genetik bir hastalıktır. Semptomlar genelde 30-40' lı yaşlarda ortaya çıkar ve çekilen kranial MR görüntülemelerinde lökoryazis saptanır. İnsidansı 2-50/100.000 aralığındadır ve genç inmeli ve hipertansiyon öyküsü olmayan hastalarda görüntülemelerde lökoryazis varlığında akla gelmelidir. Beyin MR incelemesinde T2 ve T2 Flair serilerde subkortikal beyaz cevherde ve derin gri cevherde simetrik hiperintens lezyonlar mevcuttur. Lezyonların anterior lobda olması CADASIL lehine bir işaret olarak değerlendirilebilir. Mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz ve stroke (MELAS) mitokondriyal genomda ortaya çıkan mutasyonlar sonucu oluşan bir hastalıktır. MELAS'ta Krebs döngüsünü etkileyen %80 olguda tRNA kodlayan A3243G gen mutasyonu saptanmıştır. Klinik genç inme, nöbetlerle seyreden ensefalopati ve demans ile seyreder. Mitokondriyal bir hastalık olduğundan maternal geçişe sahiptir. Laboratuvar incelemesinde laktik asit yüksekliği ve çizgili kaslarda biyopside 'ragged red' lifleri gözlemlenebilir. MR incelemesinde oksipital lobda daha belirgin iskemik lezyonlar saptanır<sup>169</sup>. Hiperhomosisteinemi OR geçiş özelliği gösteren, sistatyonin beta-sentaz enzim eskikliği nedeni ile ortaya çıkan hiperkoagülopatiyeye yol açan genetik bir hastalıktır. Klinikte hastalar uzun boylu, sarışın, malar rush ve livedo retikularise sahiptir. Göğüs deformiteleri, araknodaktili ve uzamış ekstremiteler boyları dikkat çekmektedir. Mental retardasyon izlenebilir. Homosisteinürlü 40 yaş altı hastaların %60'ında iskemik inme görülebilir<sup>170</sup>. CARASIL OR geçişli bir hastalıktır ve CADASIL ile benzer kliniğe sahiptir. Genelde uzakdoğu Asya bölgesinde gösterilmiş olup nadirdir. HTRA1 gen mutasyonuna bağlı bir proteazın kodlanmasına bağlı sorunlar nedeni ile ortaya çıkar. Klinikte vertebral disk bozuklukları, kifoskolyoz, alopesi, inme, demansiyel bulgular ve nöbet görülür<sup>170</sup>.

#### 2.4.5. Nedeni Belirlenemeyen İnme

Nedeni bilinmeyen (kriptojenik) inmeler tüm inmelerin %25'ini oluşturmaktadır<sup>171</sup>. Zaman içinde tetkiklerin artması, görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle nedeni bilinmeyen inmelerin çoğu tromboembolik nedenlere bağlı olduğu ortaya konulması sonucunda 'nedeni bilinmeyen' yerine 'nedeni belirlenemeyen tromboembolik inme' anlamına gelen ESUS (Embolic Strokes of Undetermined Source) olarak adlandırılmıştır. Kriptojenik inme nedenleri arasında paroksizmal AF, patent foramen ovale (PFO), arkus aorta ateroskleroza, atriyal kardiyomiyopati, sol atriyum disfonksiyonu, substenotik ateroskleroz, hiperkuagülopati sayılabilir<sup>172</sup>. Kriptojenik inme nedenleri arasında %9-25 ESUS saptanır. ESUS tanısı koyabilmek için; BT veya MRG ile laküner inmenin dışlanması, iskemik alanı besleyen intrakranial ve ekstrakranial damarlarda %50'yi geçen bir darlık saptanmaması, major kardiyembolik inme kaynağı saptanmaması, başka spesifik bir inme nedeninin bulunmaması gerekir. ESUS tanısı alan hastalarda yıllık inme rekürrensi %4,5 dur. ESUS tanı koymadaki asıl amaç tedavi stratejisini belirleyebilmektir. ESUS nedenlerinin çoğunda embolizm mekanizmaları rol aldığı için antiagregan tedavi yerine antikuagülan tedavi tercihi tartışılmaktadır. Bu amaçla rivaroksaban 15 mg/gün tek doz ve aspirinin 100mg/gün tek doz karşılaştırıldığı NAVIGATE ESUS çalışması rivaroksabanın aspirine karşı olumlu yanıtı olmaması ve major kanama oranlarının aspirine göre yüksek olması nedeni ile erken sonlandırıldı<sup>173</sup>. RE-SPECT ESUS çalışması ise dabigatran 150mg 2x1/gün, 110mg 2x1/gün ve aspirin 100 mg/gün karşılaştırmakta olup 75 yaş üstü hastalarda dabigatranın aspirine oranla reküreen inme riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu durum yaş ile beraber AF insidansının artışına bağlanmaktadır<sup>174</sup>. Apiksabanın aspirin ile karşılaştırıldığı ATTICUS ve ARCADIA çalışmalarının sonuçları merakla beklenmektedir.

## 2.6.Geçici İskemik Atak

GİA Dünya Sağlık Örgütünün tanımına göre vasküler kökenli olarak düşünülen ve 24 saatten kısa süren geçici nörodefisitlerdir<sup>175</sup>. Ancak bu tanımda serebral iskeminin görüntülemeler ile ortaya konulması ya da dokunun histopatolojik olarak tanısı ile ilgili bir kavram olmadığı için tanımlama konusunda eksiklikleri bulunmaktadır. Bu nedenle Amerikan Kalp ve İnme Cemiyeti (AHA/ASA) GİA tanımını fokal beyin, spinal, retinal iskemiye bağlı gelişen, görüntüleme ile akut infarktın mevcut olmadığı bir saatten kısa süren geçici nörodefisit olarak belirlemiştir<sup>176</sup>. Görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler neticesinde bu tanımlamaya uygun klinik gösteren hastaların bir kısmında serebral iskemi gösterilmiştir. Bir günden kısa süreli nörodefisit tarif eden hastaların %60'ının 1 saat içinde şikayetlerinin geçtiğini, %14 ünün ise 6 saatten uzun sürdüğü ortaya konulmuştur. GİA'da semptomlar genelde 1 saat içinde ortadan kaybolduğu olgular içinde nörogörüntülerde infarkt yakalama oranı 1 saatten uzun süren olgulara göre daha düşüktür. Semptomlar 1 saatten uzun sürüyorsa bilinmelidir ki olguda GİA'dan ziyade iskemik bir lezyon daha olasıdır ve spontan düzelleme şansı %15'lere kadar düşmektedir<sup>177,178</sup>. Semptomların tamamen gerilediği ancak görüntüleme yöntemlerinde serebral iskemi saptanan hastalara ise TSI (Transient Symptoms with Infarction) 'infarktın eşlik ettiği geçici semptomlar' tanımlaması yapılmaktadır<sup>179</sup>.

Klinik olarak tek taraflı motor ve duyu defisiti, disfazi, dizartri, homonim hemianosi ya da monookuler amarozis görülmektedir. Bilinç değişikliği, konfüzyon, nöbet, inkontinans bulguları arasında yer almaz. GİA serebral hipoperfüzyon ya da tam oklüzyon ve sonrasında rekanalizasyon şeklinde düşünülmektedir. GİA riski kollateral dolaşımı bozuk ya da yetersiz olan bireylerde (periventriküler lökoarozis vb) daha yüksektir<sup>180</sup>. GİA risk faktörleri iskemik inme risk faktörleri ile aynıdır. Ayrıca DWI incelemede multiple iskemik odak saptanması, büyük damar ateroskleroza öyküsü olması ve GİA risk skorlama sistemi olan ABCD2 >6 olması GİA için bağımsız risk faktörüdür. GİA geçiren hastalarda sekonder koruma tedavisi çok önemlidir

çünkü GİA geçiren hastaların %4'ü gerçek bir iskemik enfarkt ile karşı karşıya kalmaktadır<sup>181</sup>. GİA sonrasında GİA risk tanımlama skoru ile rekürren GİA/iskemik enfarkt geçirme riski ortaya konulabilmektedir. Bu skor ABCD2 olarak sistematize edilmiş ve kullanımı önerilmiştir. GİA nedeni ile hastaneye başvuran hastalarda ilk 3 günde ABCD2 skoru >3 olanlar, 0-2 puan arasında olan ancak 2 gün içinde tetkiklerini tamamlayamayacak olanlar, 0-2 puan arasında olanlar ve nörodefisitleri fokal bir iskemik odağa bağlı olduğu düşünülenler, DWI incelemede akut iskeminin gösterilmesi, GİA'ya ek olarak ciddi metabolik bozukluğun eşlik etmesi ve yatırılarak tedavi edilmesi önerilen hasta gruplarıdır<sup>176</sup>.

GİA tanısı için ayrıntılı bir anamnez, fizik muayene, hemogram, pıhtılaşma faktörleri, kan glukoz düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını içeren biyokimya tetkikleri, elektrokardiografi (EKG) tetkikleri ön planda yapılmalıdır. BT, DWI ve beyin MRG, servikal-intrakranial MRA veya BT anjiyografi, karotis-vertebral doppler USG, ekokardiografi (TTE veya gereğinde TEE) tetkiklerinin hangisi en kısa sürede yapılabilirse yapılmalıdır. Kardiyoembolik kaynaktan şüpheleniliyorsa ayrıntılı fizik muayene ile servikal üfürüm, ekstremitelerde nabız karşılaştırılması, AF'dan şüphe duyuluyorsa en az 24 saat ritm holter kaydı, TTE normal ise TEE yapılması düşünülebilir<sup>182</sup>.

GİA semptomları ile gelen hastada ilk tetkik intrakranial kanama dışlanması için beyin BT olmalıdır. Ayrıca AHA kılavuzu ilk 24 saatte DWI çekilmesini önermektedir. Vasküler inceleme tetkiklerinden birinci basamak olarak karotis-vertebral doppler USG tercih edilmelidir. Tetkik maliyeti düşük ve radyoloğun tecrübesine göre güvenilirlik değişebilmektedir. Transkranyal doppler USG ile yapılması intrakranial damarların görüntülenmesi için önemlidir. Servikal ve intrakranial BT anjiyo hızla yapılabilir bir tetkiktir. Kontrast kullanımı nedeni ile kontrast nefropati açısından risk oluştursada BT' nin olduğu merkezlerde hızla yapılabilir. MR anjiyografide ise yine kontrast kullanımı mevcut olsa da %70-99 aralığındaki kritik karotis darlıklarını göstermede BTA ve USG' den daha sensitif olduğu ortaya konulmuştur<sup>183</sup>. Kontrast madde kullanılmayan hastalarda Time of Flight (TOF) MRA kan akım hızı tayini ile vasküler yapıları görüntülemeye kullanılabilir.



GİA semptomları 1 saatten kısa süren hastaların DWI incelemesinde %30 'unda iskemik saptanır. DWI incelemesinde iskemik saptanan hastaların semptom zamanlarının saptanmayanlara göre daha uzun olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca iskemik inme hastaları ile karşılaştırıldığında klinik GİA'lı hastaların iskemik lezyonların boyutu daha küçük ve yarısı multiple olma eğilimindedir. GİA semptomları sonrası iskemik lezyon ortaya konulan hastalarda 3 aylık süreçte tekrar iskemik inme riski %10,8 iken büyük damar hastalığı bulunanlarda bu oran %32'ye yükselmektedir. DWI incelemesinde iskemik lezyon saptanan hastaların yarısında servikal ya da kranial damarlarda stenoz veya oklüzyon olduğu saptanmıştır<sup>184</sup>.

GİA geçiren her hasta EKG ve ekokardiografi ile kardiyak nedenler açısından değerlendirilmelidir. Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti (KCC) iskemik inme veya GİA ile hastaneye interne edilen hastalarda hastanede en az 24 saat sağlık merkezi bünyesinde monitörizasyon veya hastane dışı 7 gün holter monitörizasyon önermektedir.<sup>185</sup> Bilinen bir gerçek ise 24 saatten uzun kardiyak monitörizasyon kaydı AF yakalama oranını belirgin şekilde arttırmaktadır.

ABCD2 skoru (Tablo 6) GİA geçiren hastalarda rekürrens riskini hesaplama amacı ile oluşturulmuştur. ABCD2 skoru açılımı A=Age (Yaş), B=Blood Pressure (Kan basıncı), C=Clinical Symptoms (Klinik bulgular), D2 =Duration (Süre) and Diabetes (Diyabet) . Toplam skor 7 dir ve 0-3 puan düşük risk, 4-5 puan orta risk, 6-7 puan yüksek risk olarak derecelendirilmiştir. 48 saat içinde inme geçirme riski için düşük risk %1, orta risk %4, yüksek risk ise %8'dir<sup>186,187</sup>. ABCD2 skorlaması inme riskinden ziyade inme geçiren hastaların inme ağırlığını tahmin etmede daha başarılı bulunmuştur. Bu nedenle skorlamaya atak geçirme sayısı, büyük damar hastalığı ve görüntülemelerde diffüzyon kısıtlılığının varlığını da içeren ABCD3-I skorlaması oluşturulmuştur<sup>188</sup>.

GİA tedavisinin önemi ilk haftalarda rekürren inme riski yüksek olduğu için çok önemlidir. Hızlı bir şekilde gerekli tetkiklerin tamamlanarak uygun medikal, endovasküler veya cerrahi tedavi ile inme riskini %80 azaltıldığı ortaya konulmuştur. Tedaviler antiagregan, antikoagulan, arterial revaskülarizasyon

ve risk faktörlerinin önlenmesi olarak sınıflandırabiliriz. Antiagregan tedavi olarak 50-325 mg aspirin kullanımını GİA ya da inme geçiren hastalarda rekürren inme riskini %25 azaltmakta ve sonraki olası geçirilen inme disabilitesini ve mortalitesini de azaltmaktadır.<sup>189</sup> FASTER çalışması ve CHANGE çalışması GİA tanılı hastalarda erken rekürren inme riskini aspirin, klopidogrel kombinasyonun belirgin azalttığı ve etkin bir tedavi olduğunu ortaya koymuştur.<sup>190,191</sup> TARDIS çalışması ise aspirin, klopidogrel kombinasyonuna ek olarak dipiridamol tedavisi ile 3'lü kombine tedavi karşılaştırılmış ve dipiridamolün kombine tedaviye eklenmesinin bir yararı gösterilememiştir.<sup>192</sup> Diğer antiagregan tedaviler olarak fosfodiesteraz 3 inhibitörü olan silostazol hem platelet agregasyonunu engellemekte hem de vazodilatasyona sebep olmaktadır. Doğu Asya ülkelerinde yapılan PICASSO adlı bir çalışmada silostazolün aspirine göre hemorajik inme riskinin daha düşük olduğunu ve aspirine kıyasla beyaz cevher hiperintensitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.<sup>193</sup> Ticagrelor ise bir PY2 inhibitörü olup SOCRATES çalışmasında GİA ve ateroskleroz öyküsü olan hastalarda majör inme riskini aspirine oranla azalttığı ve en az aspirin kadar güvenilir olduğu gösterilmiştir.<sup>194</sup>

**Tablo 6. ABCD2 risk skorlaması**

<b>Kriterler</b>	<b>Puan</b>
Yaş $\geq$ 60	1
Kan basıncı $>$ 140/90 mmHg	1
Klinik Bulgular	
Tek taraflı güçsüzlük	2
Güçsüzlük olmadan konuşma bozukluğu	1
Semptomların süresi	
$<$ 10 dakika	0
10-59 dakika	1

≥ 60 dakika	2
Diyabet varlığı	1
Maksimum skor	7

Antikoagülan tedavi olarak varfarin iskemik inme ve GİA geçiren nonvalvüler AF'si olan hastalarda inme riskini antiagregan tedaviye oranla %37 azaltmaktadır.<sup>195</sup> Bu hasta grubunda majör kanama riskinin daha az olduğu ve sürekli kan tetkikleri ile takibe gerek olmayan trombin inhibitörü olan dabigatran ve faktör Xa inhibitörleri olan rivaroksaban, apiksaban, edoksaban günlük kullanıma girmiştir<sup>201</sup>.

GİA geçiren hastaların yarısında servikal ya da intrakranial damarlarda %50'den fazla darlık saptanmıştır. GİA'nın en büyük ve ens sık etyolojilerinden biri olan büyük damar aterosklerozunu erken dönemde risk faktörleri arasından çıkarmak rekürren inme/GİA riskini olabildiğince düşürmektedir. GİA/iskemik inme sonrası ilk iki hafta içinde major komplikasyon oranı %6'nın altındaki merkezlerde güvenle endarterektomi veya karotis stentleme işlemi yapılabilir.<sup>182,189,196</sup> İntrakranial majör damarlarda %50-99 aralığındaki darlıklara perkütan anjioplasti ve stent uygulaması ikili anti agregan tedavi ve vasküler risk faktörlerinin modifikasyonuna göre daha riskli olduğu gösterilmiştir. Bu medikal tedavilere ve risk modifiye edici yaklaşımlara rağmen halen GİA geçirme öyküsü varsa o zaman endovasküler seçenekler gündeme gelebilir.<sup>196</sup> Ancak yine de SAMMPRIS çalışmasında gösterildiği gibi maksimal medikal tedavi endovasküler girişimden daha ön plandadır.<sup>197</sup>

Hipertansiyon iskemik inmede olduğu gibi GİA' da da en önemli değiştirilebilir risk faktörlerindedir. GİA sonrası ilk saatlerde tansiyonu düşürmenin serebral perfüzyonu azaltacağından iskemiyeye yol açabileceği düşünüldüğü için çok önerilmemektedir. İlk 24 saat içinde sistolik kan basıncı 185 mmHg, diyastolik kan basıncı 110 mmHg'nin üstüne çıkmadıkça müdahale edilmesi önerilmemektedir. Hipertansiyon tanılı GİA/inme

hastalarında tansiyonun <140/90 mmHg tutulması, diyabet tanısı da var ise <130/80 mmHg tutulması önerilir.<sup>189</sup>

LDL düzeyi 100 mg/dl üstünde olan kalp hastalık öyküsü olmasa da ateroskelroz bulguları olan hastada statin tedavisi verilmelidir.<sup>196</sup> Glikoz intoleransı ve diyabet GİA ve inme riskini arttırdığı bilinmektedir. Glikoz yüksekliği klopidoğrelinin etkinliğini azalttığı gösterilmiş ve kan şekerinin <126 mg/dL altında tutulması önerilmektedir.<sup>189,196</sup> GİA/inme geçiren hastalarda HbA1c düzeyinin <7 tutulmasının mikrovasküler komplikasyonları önlemede etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>20</sup> Ayrıca tiazolidindion grubu bir oral antidiyabetik ajan olan pioglitazone, hedef hücrelerdeki insülin duyarlılığını artırarak insülin salınımını arttırmaksızın kan şekeri kontrolüne katkı sağlar. Pioglitazone inme ve miyokard infarktüs riskini GİA geçirmiş hastalarda %24 azalttığı bildirilmiştir.<sup>198</sup> Bunların dışında iskemik inme için risk faktörleri olan tüm tablolar GİA içinde risk faktörüdür ve değiştirilebilir risk faktörlerinin modifikasyonu üzerinde durulmalıdır.

## **2.6. Akut İskemik İnmede Hasta Değerlendirilmesi ve Trombolitik Tedavi**

İskemik inme tüm dünyada ve Türkiye’de en sık morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Akut inme ile acil servislere başvuran hastalarda trombolitik tedavi ve endovasküler tedavi seçenekleri ile morbidite ve mortalitenin önüne geçmek mümkün olabilmektedir. Bu tedaviler dar bir süre içinde yapılabildiğinden akut inme hastalarına yaklaşımın hızlı, etkin ve güvenilir bir çerçevede yapılması gerekmektedir. Nörolojik defisit ile başvuran hastaya ilk olarak akut iskemik inme tedavisine uygun olup olmadığı değerlendirilmelidir<sup>206</sup>.

İnme ani başlangıçlı fokal nörolojik defisite neden olan bir tablodur ve kendine has özellikleri nedeni ile acilde tanınması zor bir tablo değildir. Tromboembolik inmeler aniden gelişen maksimum nörodefisit ile kendini belli

ederken, stenoza başlı inmelerde ise klinik dakikalar/saatler/günler içinde yeni bulguların da eklenmesi ile ortaya çıkabilmektedir. Bulguların dakikalar hatte saatler içinde oluşup tamamen geçmesi GİA tanısını düşündürmektedir. Hipertansif parankimal kanama ya da subaraknoid kanamalar ise yine ani başlangıç özelliği göstermektedir ve progresyonu ve mortalitesi iskemik inmeye göre daha kötüdür<sup>206</sup>.

Semptom başlangıç zamanı hem ayırıcı tanıda, hem de akut inme endikasyonunu koymada çok kritik öneme sahiptir. İlk 4,5 saat IV trombolitik tedavi için kesin endikasyon kriteridir. Öykü net ise tanı koymak kolaylaşırken hastanın kesin olarak semptom zamanının hasta veya yakınları tarafından net olarak belirtilememesi kafa karışıklığına yol açar. Bu nedenle hastanın 'en son sağlam görüldüğü zaman' semptom zamanı olarak değerlendirilmelidir. Bazı vakalarda süresi bilinmeyen hastalarda penumbra dokusunun tayini ile İV trombolitik tedavisi verilebilir. BT veya MRI' da hiç ya da çok sınırlı alanda iskemik hasar (BT' de hipodansite, Ax b1000' de ADC karşılığı olan kısıtlılık) görülmesi, BT veya MRI' da parankimal iskemik hasar ile perfüzyon defekti arasındaki alansal fark bu kararda yol gösterir<sup>206</sup>.

Öykü de ayırıcı tanı ve IV trombolitik tedavi kontraendikasyonlarını dışlamak için kullandığı antiagregan/antikuagülan ilaç varlığı, cerrahi öyküsü, travma öyküsü, intoksikasyon,epileptik nöbet, diyabet öyküsü, baş ağrısı öyküsü sorgulanmalıdır. Hastalarda hipoglisemiye bağlı fokal/genel nörolojik semptomlar, migrene bağlı ailesel hemiplejik migren atağı, nöbete bağlı Todd paralizisi görülebilir.

Fokal nörodefisitlerin tayini ve uluslararası standartizasyonunu sağlamak için NIHSS skoru oluşturulmuştur.(Tablo 7)

**Tablo 7. NIHSS skorlaması**

1 A) Bilinç Düzeyi	0= Uyanık 1= Hafif uyarıya hemen cevap veriyor 2= Israrlı veya güçlü veya ağrılı uyarana cevap veriyor 3= Cevapsız veya sadece refleks cevabı var
1 B) Bilinç Düzeyi Soruları (Kaç yaşındasın, hangi aydayız )	0= İki soruya doğru cevap 1= Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizatri, dilimizi bilmiyor) 2= İki soruya yanlış cevap, afazik veya koma
1 C) Bilinç Düzeyi Emirleri (Gözlerini aç kapa, sağlam eli aç kapa)	0= ikisini de yapıyor 1= Birisini yapıyor 2= Hiçbirisini yapamıyor
2) Bakış	0= Normal 1= Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözde bakış parezisi 2= Gözlerde forse deviasyon, total parezi (oküloşefalik refleks ile düzelme yok)
3) Görme Alanı	0= Vizüel kayıp yok 1= Parsiyel hemianopsi 2= Komplet hemianopsi 3= Bilateral hemianopsi veya körlük (kortikal körlük dahil)
4) Fasiyal Paralizi (Bilinç kapalı ise ağrılı uyarana mimik yanıt)	0= Yok 1= Hafif paralizi, NLS silik, asimetric gülümseme 2= Alt yüzde parsiyel paralizi (tam veya tama yakın) 3= Yüzün üst ve altında tek tam paralizi veya çift taraflı veya koma

5 A) Motor (Kollar) Oturarak 90°, Yatarak 45° (10 sn. havada tutulur) SAĞ	0= Normal (Amputasyon / Eklem füzyonu) 1= Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz) 2= Yerçekimine direnmiyor (yatağa düşer ve çarpar) 3= Minimal hareket var 4= Hiç hareket yok
5 B) Motor (Kollar) Oturarak 90°, Yatarak 45° (10 sn. havada tutulur) SOL	0= Normal (Amputasyon / Eklem füzyonu) 1= Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz) 2= Yerçekimine direnmiyor (yatağa düşer ve çarpar) 3= Minimal hareket var 4= Hiç hareket yok
6 A) Motor (Bacaklar) Yatarak 30°'de (5 sn) SAĞ	0= Normal (Amputasyon / Eklem füzyonu) 1= Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz) 2= Yerçekimine direnmiyor (yatağa düşer ve çarpar) 3= Minimal hareket var 4= Hiç hareket yok
6 B) Motor (Bacaklar) Yatarak 30°'de (5 sn) SOL	0= Normal (Amputasyon / Eklem füzyonu) 1= Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz) 2= Yerçekimine direnmiyor (yatağa düşer ve çarpar) 3= Minimal hareket var 4= Hiç hareket yok
7) Ekstremitede Ataksi (Parmak Burun - Diz Topuk)	0= Yok (Afazik / Anlamıyor / Paralizi / Amputasyon / Eklem füzyonu) 1= Tek ekstremitede var 2= Üst ve alt ekstremitede var

8) Duyu	0= Normal 1= Hafif-orta şiddette tek taraflı kayıp (veya Afazik veya Uyanıklık bozukluğu) 2= Tek taraflı tam kayıp (Dokunuşu algılamıyor / İki taraflı / Yanıt vermiyor / Kuadriplejik / 1A=3)
9) Konuşma	0= Normal 1= Hafif-orta şiddette afazi (zor ama kısmen bilgi alışverişi var) 2= Ağır afazi (hiç bilgi alışverişi yok) 3= Sözel ifade ve anlama yok veya Komada
10) Dizartri	0= Yok 1= Hafif-orta şiddette dizartri, anlaşılıyor 2= Anlaşılmaz artikülasyon, Anartri veya Mutizm
11) İhmal	0= Yok, değerlendirilemedi (görme kaybı varsa duysal söndürme olmamalı) 1= Tek modalitede söndürme 2= Birden fazla modalitede ihmal

Geliş NIHSS skoru hastanın klinik sonlanım ve prognozu hakkında fikir verebilir. NIHSS skoruna göre 30 gün sonunda mortalite oranları 0-7 puan arasında %4.2, 3-13 arasında %13.9, 14-21 arasında %31.6, 22-42 arasında %53.5 olarak belirtilmiştir.<sup>199</sup> NIHSS skorlamasında inme şiddetleri ise 0 puan semptom yok, 1-4 puan hafif inme, 4-15 puan orta inme, 16-25 puan ağır inme, 25-42 puan ise çok ağır inme olarak değerlendirilir<sup>206</sup>.

İnme kliniğinin en kendine özgü bulguları fasyal paralizi, konuşma bozukluğu, kolda güç kaybıdır. İnme tanısını erken koymada doktor dışı sağlık çalışanları



ve sağlık zinciri içinde çalışan tüm bireyler için pratik ölçekler oluşturulmuştur. İngiltere’ de geliştirilen ‘FAST’ (F:face, A:arm, S:speech, T:time) sorgulaması ile 112 çalışanları %79 doğruluk ile inme tanısı koyabilmektedirler<sup>200</sup>.

Akut inme şüphesi ile acile başvuran hastalarda anamnez ve fizik muayene sonrasında NIHSS skoru tayin edilmesinin ardından hızla parmak ucu kan şekeri, saturasyon tayini, EKG ve sistolik/diyastolik kan basıncı ölçümü yapılmalı, bu süreçte hastadan tam kan sayımı, karaciğer, böbrek fonskiyon testleri, kalp enzimleri ve troponini içeren biyokimya ve INR, protrombin zamanı ve aPTT istemleri yapılmalıdır. Hipoglisemi varsa derhal replase edilmeli ve oksijen satrastonu %94 üzerinde tutulmalıdır<sup>201</sup>. Toksikolojiden şüphelenilen vakalarda alkol ve diğer bakılabilecek toksikolojik ajan düzeyleri, NOAK kullananlarda trombin zamanı ve faktör Xa düzeyi, üreme çağındaki kadınlardan beta-HCG, dolaşım ve solunum bozukluğu bulguları olan hastalarda arteryel kan gazı ve akciğer grafisi, ense sertliği ateş öyküsü varsa sedimantasyon hızı, CRP istenebilir. Baş ağrısı sonrası bilinç değişikliği tarifi varsa SAK’ın dışlanması açısından beyin BT gerekirse lomber ponskiyon (LP) yapılabilir. Görüntüleme yöntemleri olarak hastane olanaklarına göre değerlendirmek daha doğru olandır. En sık kullanılan yöntem kontrastsız beyin BT’dir. BT erken dönemde iskemiye görüntülemede yetersizdir ancak intrakranial hemorajiyi dışlamada yeterli ve hızlı bir tetkiktir. Beyin BT ‘nin erken dönem ismeki bulguları arasında; dens arter bulgusu, lentiform nükleus sınırlarının silinmesi, insler kenar işareti, kortikal sulkuslarda şişme, gri-beyaz cevher ayırımının bozulması, silik hipodansite yer alır. Bu bulguların varlığı IV trombolitik tedavisi için kontraendikasyon değildir fakat belirgin hipodansite, belirgin parankimal dem, varlığında IV trombolitik tedavisi kontraendikedir. Beyin BT incelemesinde erken dönem iskemi varlığınının tedavi sonlanımı açısından değerlendirilebilmesi için ‘The Alberta Stroke Programme Early CT skore’ (ASPECTS) oluşturulmuştur. Bu skora sisteminde BT incelemesinde bazal gangliyon seviyesinden geçen 2 adet aksiyel kesit kullanılır. İlkinde kaudat nukleus, lentiform nukleus, internal kapsül, insular korteks, anterior, posterior ve lateral orta serebral arter korteksi olmak üzere 7 alana bakılır. İkinci aksiyel kesitte ise yine orta sulama arterinin anterior, lateral ve posterioru olmak üzere 3 bölgeye daha bakılır. Toplam 10 puan üzerinden her bir belirtilen bölgelerdeki hipodansite 1 puan olacak şekilde 10 puandan azaltılarak ASPECT skoru hesaplanır. Total MCA enfarktı ASPECT skoru 0 olarak değerlendirilir.

ASPECT skoru 6 puan ve altında olan vakalarda IV trombolitik tedavinin yararının olmadığı düşünülmektedir. Ancak ASPECT skorunun IV trombolitik tedavi için yararlı bir klinik gösterici olduğu kanıtlanamamıştır<sup>202</sup>. Akut inme tedavisi planlanırken rehberler hastam başvurusundan itibaren 45 dk içinde BT/MRG yapılması ve tecrübeli bir hekim aracılığı ile değerlendirilmesi gerektiğini önermektedir. Bu nedenle acil servislerde BT incelemesi, MRG'den daha hızlı ve maliyetinin daha az olması nedeni ile öncelikli olarak kullanılmaktadır. DWI, perfüzyon MR ise iskemi ve penumbra dokusunu akut dönemde daha iyi göstermektedir. Beyin görüntülemesini alırken hastalarda mekanik trombektomi planlanması ve düşünülebilmesi için BT anjio/MR anjio gibi non-invaziv incelemeler IV trombolitik tedaviyi geciktirmemek şartı ile yapılması önerilmektedir<sup>201</sup>.

IV trombolitik tedavi 1995 yılında NINDS rtPA iskemik inme çalışmasında plasebo kontrollü çalışmada ilk 3 saat içinde 0,9 mg/kg dozda (maksimum 90 mg) alteplaz verilmiş ve çıkan sonuçlarda genel iş görmezlik plaseboda %40 alteplaz alan grupta %28, günlük yaşam aktiviteleri plaseboda %53 kısıtlanmış, alteplaz alan grupta %38 kısıtlanmış nörodefisitler ise plaseboda %34, alteplaz alan grupta %20 olarak sonlanmış olup 1 yıl sonunda da bu sonuçların korunduğu ortaya konulmuştur<sup>203</sup>. IV trombolitik tedavide en ciddi yan etki semptomatik intrakranial kanmadır. Plasebo grubunda %0,6 iken IV trombolitik alanlarda %6,4'tür. Mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Nadir ve ölümcül yan etkileri arasında birkaç gün içinde miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda miyokard rüptürü, sistematik kanama, anjiyödem ve anafilaksi bulunmaktadır. İşlem için hastanın tansiyonu <185/110 mmHg tutulmalı ve en az 24 saat sıkı tansiyon takibi yapılması önerilmektedir. IV trombolitik tedaviye bağlı intraserebral kanama riskini arttıran nedenler aspirin kullanımı, hiperglisemi, NIHSS skorunun yüksekliği, ileri yaş, tedaviye başlangıç süresindeki uzama, kalp yetmezliği öyküsü, düşük plazminojen aktivatör inhibitör düzeyi sayılabilir.

IV trombolitik tedavi ilk 4,5 saat içinde verilmesi klinik olarak olumlu sonuçlar vermektedir. Yapılan meta-analizlerde ilk 3 saatte verilen IV trombolitik tedavi tüm yaş gruplarında olumlu klinik sonlanımı göstermektedir. Fakat 3-4,5 saat aralığında verilen IV trombolitik tedavinin klinik yararının düşük mortalitenin ise daha yüksek olduğu bulunmuştur<sup>204,205</sup>.

IV trombolitik tedavi olarak alteplaz 0,9 mg/kg total doz hesaplanır bu dozun %10'u bir dakika içinde yavaş puşe, geriye kalan %90'ı ise 1 saatde gidecek şekilde IV infüzyon şeklinde uygulanır. Uygulama esnasında 15 dakika aralıklarla nörolojik muayene tekrarlanır. NIHSS puanı 4 ve üzerinde artış olursa olası semptomatik hemoraji lehine değerlendirilmeli ve infüzyon kesilerek kontrol BT çekilmelidir. IV trombolitik tedavi sonrasında en az 24 saat boyunca kardiyak ritm ve tansiyon monitorizasyonu sağlanarak takip edilmelidir.<sup>206</sup>.

IV trombolitik tedavi hakkında endikasyon ve kontraendikasyonları aşağıda belirtilmiştir<sup>206</sup>.

IV Trombolitik tedavi daima dışlama kriteri;

1. Tedaviye semptom başlamasından sonraki 4,5 saat içinde başlanamayacak ise,
2. Görüntülemelerde herhangi bir tip akut (intraserebral, subaraknoid, subdural) kanama,
3. BT'de demarke ve geniş hipodansite,
4. Sistolik kan basıncı >185 mmHg veya diastolik kan basıncı >110 mmHg,
5. Trombositopeni (platelet 100.000 altında), INR >1.7 olması, aPTT>40sn olması

IV Trombolitik tedavi göreceli (bazı şart/durumlarda) dışlama kriteri, ama hastaların çoğu için IV tPA uygundur. IV tPA verilebilir;

1. Başlangıç zamanının belirlenememiş olması,
2. Uyanma anında fark edilen inme,
3. Son 3 ay içinde kraniyal/spinal cerrahi,
4. Son 3 ay içinde kraniyal/spinal travma,
5. Son 3 ay içinde iskemik inme,
6. Son 3 hafta içinde gastrointestinal kanama,
7. Son 3 hafta içinde genitoüriner kanama,
8. Son 3 hafta içinde majör cerrahi,
9. Son 2 hafta içinde majör sistemik travma,
10. Son 1 hafta içinde komprese edilemeyecek arterlere ponksiyon, İntrakraniyal kanama öyküsü,

11. NOAK (non-vitamin K antagonisti oral anti-koagülan) kullanımı (son 48 saatte),
12. Son evre böbrek yetmezliği, diyaliz,
13. İleri karaciğer yetmezliği, siroz,
14. Aort diseksiyonu,
15. İnfektif endokardit,
16. Sistemik malignite, İntrakraniyal intraaksiyel tümör veya kitle,
17. İntrakraniyal AVM,
18. Yaygın ön duvar ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMİ),
19. Perikardit,
20. Son 7 gün içinde dural ponksiyon.

IV Trombolitik tedavi dışlama kriteri değildir. IV tPA verilebilir;

1. BT’de hiperdens arter işareti,
2. Minör inme (NIHSS 22),
3. Hızlı düzelen hasta,
4. İnsidental intrakraniyal anevrizma,
5. Ekstraaksiyel intrakraniyal tümör,
6. Servikokraniyal arter diseksiyonu,
7. İleri yaş (>80 yıl), Demans,
8. Epileptik nöbet,
9. İnme öncesi mobilitiyi engellemeyen özürülük,
10. Hiperglisemi,
11. Hipoglisemi,
12. Menstrüel kanama,
13. Hamilelik,
14. Akut miyokard enfarktüsü (nonSTEMİ, posterior veya inferior STEMİ),
15. İntrakardiyak trombüs,
16. Son 7 gün içinde aspirin ve/veya klopidogrel kullanımı,
17. IV heparin kullanımı (son 24 saatte, aPTT <40 saniye, anti-Faktör Xa normal)

Glikoz düzeyi IV trombolitik tedavi verilebilmesi için önceleri 50-400 mg/dL olması gerektiği söylenirken, son yıllarda üst limit kaldırılmıştır. Ancak alt sınır olan <50mg/dL altında halen verilmesi önerilmemektedir. Hızla şeker replasmanı sonrası nörolojik tablo düzeliyorsa hipoglisemiye bağlı nörodefisit olduğu yönünde desteklerken, düzelmiyorsa nörogörüntüleme ile iskemi varlığı acilen gösterilip bu şekilde IV trombolitik tedavi verilebilir<sup>206</sup>.

Hasta trombin inhibitörü dabigatran kullanımı 24 saat öncesinde (GFR<50 ise 48 saat) olduğu netse İV trombolitik tedavi uygulanabilir. 4-24 saat aralığında ise aPTT bakılarak değerlendirilebilir. Bu değer 40 saniye altında ya da bazal değer 1,5 katının altında ise yine IV trombolitik tedavi uygulanabilir. Son 4 saat içinde dabigatran alındıysa aPTT bakılması yeterli olmaz ve hastadada Idarucizumab verildikten sonra IV trombolitik verilebilir. Her durumda hastada mekanik trombektomi şansı varsa değerlendirilir ve servikal ve kranial damar incelemeleri non-invaziv yöntemler ile değerlendirilmelidir<sup>206</sup>.

Hasta Faktör Xa inhibitörlerinden birini (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) son 24 saatten daha geç almışsa (GFR<50 48 saat) IV trombolitik verilebilir. 4-24 saat aralığında ise INR<1,7 altında ise verilebilir. Son 4 saat içinde alındığı durumlarda INR güvenilir değildir. 4 saat içinde alınan hastalarda ve 4-24 saat aralığında alan INR uzun olan hastalarda endovasküler tedavi yönünden değerlendirilmesi önerilir. Eğer hasta endovasküler tedavi uygun değil ise Andexanet-alfa tedavisi sonrası IV trombolitik tedavi verilebilir. Andexanet-alfa tedavisi teorik olarak bir bilgidir ve pratikte yeterli kanıt yoktur. INR yüksek hastalarda PCC (protrombin kompleks konsantresi) veya TDP (taze donmuş plazma) tedavisi sonrası IV trombolitik tedavisi verilmesi önerilmez<sup>206</sup>.

IV Trombolitik tedavisi öncesi profilaktik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) alan hastalarda IV Trombolitik tedavi verilebilir. Profilaktik doz genel olarak 0,5mg/kg dan düşük ve günde tek doz veilen bir enoksaparin veya eşdeğeri bir heparin türevi dozdur. Tedavi edici doz olan 1mg/kg ve üstü günde iki defa verilen enoksaparin veya eşdeğeri heparin kullananlarda IV trombolitik tedavi kontraendikedir. Bu hasta grubunda uygunsu endovasküler tedaviye yönlendirilmelidir<sup>206</sup>.

Varfarin kullanan hastalarda INR<1,7 altında ise IV trombolitik tedavi verilebilir. İlk 3 saatte gelen ve INR düzeyi 1,2-1,7 şeklinde suboptimal aralıkta ise IV trombolitik tedavi verilebilir. 3-4,5 saat aralığında INR düzeyine bakılmaksızın ECASS-III dışlama kriteridir ancak kesin bir fikir birliği bulunmadığından verilebilir. PCC ve TDP, INR yüksek hastalarda IV trombolitik tedavisi verilmesi için önerilmez<sup>206</sup>.

Akut inme ile gelen hastada saturasyon düşüklüğü varsa mutlaka oksijen deseteği sağlanmalıdır. Önerilen saturasyon değeri >%94 dir. Bihemisferik inmelerde, vertebrobaziller sistemin geniş etkilendiği lezyonlarda solunum arresti olabilir ve hava yolu açıklığı ve gerekirse mekanik ventilasyon desteği gerekebilir. Vücut sıcaklığı >38 derece üzerinde ise enfeksiyona yönelik inceleme ve tedavi bir an önce başlanmalıdır. Hastanın geliş tansiyonu <185/110 mmHg tutulmalı ve bu sınırın altında tutulduğu süre boyunca IV trombolitik tedaviye devam edilmelidir. Stabilize edilemeyen hipertansif hastalarda IV trombolitik tedavi uygulanmamalıdır. IV trombolitik tedavisi sonrası 24 saat yoğun bakım ünitesinde takip edilmeli bu süreçte tansiyon 180/105 mmHg altında tutulmalıdır. Kan glukoz düzeyi 180 mg/dL üstünde müdahale edilmelidir. En ideal kan şekeri aralığı 140-180 mg/dL olarak bildirilmiştir<sup>206</sup>.

Hastanın YBÜ takibi esnasında NIHSS skorunda 4 puan ve üzerinde artış olduğunda semptomatik hemoraji ya da rekürren inme ayrımını sağlamak için beyin BT, DWI ve gerekirse BTA veya MRA çekilmelidir. Semptomatik hemoraji belirlenirse hastada tansiyon regülasyonunun devamı sağlanmalı, fibrinojen düzeyi 100 mg/dL altında ise kriyopresipitat ya da kan fibrinojen ürünleri verilmeli, traneksamik asit takviyesi yapılmalıdır. Hastada kitle etkisi oluşturan ödem varsa ve GKS skoru (Glaskow Koma Skalası) 7 ve altında ise endotrekeal entübasyon ile hasta sedatize edilerek uyutulmalı ve antiödem tedavisi başlanmalıdır<sup>201</sup>.

IV trombolitik tedavi verilen hastalarda 24 saatlik YBÜ takibi sonrasında 24. saatte kontrol beyin BT çekilmesi önerilir. BT'de iskemi varlığı, asemptomatik hemoraji varlığı tesbit edilmelidir. Bu süreçler içinde hastanın geliş, 1. saat ve 24. Saat NIHSS ve mRS (modifiye rankin skalası) kaydedilmelidir. Hastanın sonrasında inme etyolojisine göre tetkikler planlanmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır. Modifiye Rankin Sklası (mRS) hastaların uzun dönem

bağımlılık ve fonksiyonel iyileşmesinde kullanılmaktadır. (Tablo 8) Hastanın geliş, trombolitik sonrası 24. saat, taburculuk ve 3. ay daki mRS kaydedilerek klinik sonlanım takip edilmelidir<sup>206</sup>.

**Tablo 8. Modifiye Rankin Skalası**

Skor :0	Hiç semptom yok
Skor:1	Belirgin sakatlık yok, semptomlara rağmen hasta günlük aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor
Skor:2	Hafif sakatlık; geçmişte yaptığı bütün olağan görev ve aktiviteleri yapamıyor ama yardım olmaksızın kendi işlerini yapabiliyor
Skor:3	Orta derecede sakatlık; kendi işlerini görmek için kısmen yardıma ihtiyacı var, ama kendi başına yardımsız yürüyebiliyor
Skor:4	Ağır sakatlık; yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılamıyor
Skor:5	Çok ağır sakatlık; yatağa bağımlı, inkontinans ve devamlı bakıma ve dikkate muhtaç
Skor:6	Ölüm

### **2.7. Akut İskemik İnmede Endovasküler Girişimsel Tedaviler**

Akut iskemik inme tedavisinde IV trombolitik tedavi damar okzüyonunu ortadan kaldırmada ya da reperfüzyonu sağlamada yetersiz kaldığı durumlar

olmaktadır. Bazı hastalarda sistemik trombolitik verilmesi kanama riskini artıracığından, bazı hastalarda ise trombüsün sistemik trombolitik tedavi ile eritilemeyeceği düşünüldüğünden ek tedavi arayışlarına gidilmiştir. Bu nedenle endovasküler tedavi seçeneklerinin oluşmasına yol açmıştır. Endovasküler tedavi direkt pıhtıya trombolitik ajan verilerek ya da geri çekilebilir stent ile pıhtının uzaklaştırılması ile yapılır. Endovasküler tedavi seçeneklerinde ilk olarak intraarteriyel trombolitik tedavisi geliştirilmiş bu tedaviye ek olarak eski tip stentler ile trombektomi çalışmaları yapılmış ancak düşük rekanalizasyon oranları ve kliniğe yansiyacak kadar reperfüzyon sağlanamaması nedeni ile olumsuz sonuçlanmıştır. Ancak son yıllarda geri çekilebilir 'retriever' stentler ile yüksek reperfüzyon oranlarına ve başarılı klinik sonuçlara ulaşılmıştır. İlk başarılı sonuçlar MR CLEAN çalışmasında ortaya konulmuştur. MR CLEAN çalışmasında proksimal arter oklüzyonu olan (İCA distal, MCA M1, M2, A1, A2) hastalarda ilk altı saat içinde geri çekilebilir stent ve IV trombolitik tedavi ile sadece İV trombolitik tedavi dahil maksimal medikal tedavi ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar 90 gün sonunda mRS ortanca değeri endovasküler grupta 3 (mRS 2-5 aralığında), kontrol grubunda 4 (mRS 3-5) olarak bulunmuştur. Çalışmada iyi sonuç kriteri olarak değerlendirilen mRS 0-2 olan hasta grubu endovaskülerde %32,6, Kontrol grubunda %19,1'dir. Anjiyografik reperfüzyon skoru TICI (Thrombolysis in Cerebral Infarction) TICI 2b-3 %59 olarak hesaplandı. Başarılı klinik sonuç anlamı olarak endovasküler grupta yüksekti, 3 ay sonunda benzer mortalite değerlerine ulaşıldı, semptomatik intraserebral kanama endovasküler grupta %7,7 iken kontrol grubunda %6,4 olarak saptandı. Bu çalışmanın önemi bu döneme kadar yapılan çalışmalar hep negatif sonuçlanmasına rağmen MR CLEAN umut vadeden bir çalışma olması nedeni ile bir dönüm noktası olmuştur. Çalışmadaki diğer dikkat çeken noktalar ise kontrol grubu tedavide %89 oranda IV trombolitik kullanılması, geri çekilebilir stent kullanılmasıdır<sup>207</sup>.

TICI (Thrombolysis in Cerebral Infarction) reperfüzyon derecelendirmesi aşağıdaki gibidir;



- Grade 0: perfüzyon yok
- Grade 1: penetrasyon ile minimal perfüzyon
- Grade 2: kısmi perfüzyon
  - Grade 2A: tüm vasküler dolum haritasının 2/3'ünden az dolumu
  - Grade 2B: Tüm vasküler dolum haritasının tamamen dolumu ancak beklenenden yavaş dolum izlenir
- Grade 3: tam perfüzyon geçişi

EXTEND-IA çalışması daha küçük ölçekte (70 hasta ) üzerinden yapılan bir çalışmada 24 saat sonrasındaki klinik sonlanımı değerlendiren bri çalışma oldu. Çalışmada ilk 4,5 saatte randomize olarak seçilen 35 hastaya mekanik trombektomi yapılırken kontrol grubuna iv trombolitik tedavi uygulandı. Çalışmada proksimal damar oklüzyonu olarak İCA ve MCA proksimali olarak kabul edildi. EXTEND-IA çalışmasındaki önemli farklardan biri yarar görebilecek penumbra dokusunu her hastada BT perfüzyon ile tayin etmesi ve iv trombolitik tedavi başlandıktan sonra yanıtı beklenmeden mekanik trombektomi uygulamasının klinik sonlanımı daha olumlu etkilediğinin ortaya konulması oldu. Çalışma endovasküler grubun bariz üstünlüğü nedeni ile erken sonlandırıldı<sup>208</sup>.

ESCAPE çalışması yine mekanik trombektomi ile iv trombolitik tedavi alan ve standart tedavi alan grup arasında yapıldı. Çalışmaya ilk 12 saat içinde başvuran hastalar alındı. Çalışmaya dahil etme kriterleri arasında küçük iskemi koru, orta-iyi kollateral varlığı, anterior proksimal arter oklüzyonu idi. Bu tanıma uymayan hastalar dışlandı. Bu çalışmaya 316 hasta dahil edildi, 228 hastaya iv trombolitik tedavi uygulandı. 90 gün sonunda klinik sonlanım da mRS 0-2 arası olan grup endovaskülerde %53 iken kontrol grubunda %29,3 olarak saptandı. Reperfüzyon oranı TICI2b-3 %72, semptomatik hemoraji

endovasküler grupta %3,6, kontrol grubunda %2,7 idi. Mortalite kontrol grubunda daha yüksekti (%10'a karşılık %19). Bu çalışmada EXTEND-IA gibi bariz endovasküler grup üstünlüğü nedeni ile erken sonlandırıldı<sup>209</sup>.

SWIFT-PRIME çalışması iv trombolitik tedaviye geri çekilebilir stent yöntemi ile reperfüzyonu artırarak klinik sonlanıma yansımaları sağlamak amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya ilk 6 saat içinde sadece iv trombolitik tedavi alan grup ile iv trombolitik tedavi ve geri çekilebilir stent ile mekanik trombektomi yapılması planlanan hasta grubu arasında planlandı. Çalışmaya büyük enfarkt koru olmayan ve proksimal anterior dolaşım oküzyonu olan hasta grubu dahil edildi. 90 gün sonundaki dizabilite değerlendirildi. Reperfüzyon oranı %88 (TICI 2b-3) olarak saptandı. 90 gün sonunda mRS 0-2 olan grup endovaskülerde %60 iken kontrol grubunda %35 saptandı. Semptomatik hemoraji ve mortalite açısından anlamlı fark yoktu. Çalışmada reperfüzyon oranının yüksek çıkması aynı tip hasta grubuna bağlı olabileceği (büyük bir hasta grubu MCA M1 oklüzyonuna sahipti) düşünüldü<sup>210</sup>.

REVASCAT çalışması 206 hastanın katıldığı ilk 8 saatte gelen hastalarda anterior proksimal dolaşım oklüzyonu şartı aranarak çalışmaya dahil edildi. Büyük enfarkt koru olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmada iv trombolitik tedavi, endovasküler tedavi ve her iki tedavinin kombinasyonu randomize edilerek karşılaştırıldı. 90 gün sonunda dizabilite değerlendirildi. 90 gün sonunda mRS 0-2 puana sahip olma oranları endovaskülerde %43,7, medikal tedavi %28,2 olarak değerlendirildi. Semptomatik intrakranial hemorajiler arasında fark saptanmadı. Bu çalışma diğer çalışmaları destekleyici özelliğe sahipti ve proksimal büyük damar oklüzyonu olan hastalarda tek başına mekanik trombektominin, tek başına medikal tedaviden klinik sonlanımda üstünlüğünü göstermiş oldu<sup>211</sup>.

Bu çalışmalar ışığında endovasküler yöntemler maksimal medikal tedaviye göre klinik iyi sonlanımı belirgin düzeyde arttırmakta ve uygun vakalarda iv trombolitik vakalara ek olarak mekanik trombektominin yapılması önerilmektedir.

Mekanik trombektomi endikasyonları aşağıdaki gibidir<sup>213</sup>;

- İnme başlangıcından itibaren 6 saat içerisinde aşağıdaki kriterleri karşılayan hastalar için trombektomi düşünülmelidir
- Prestrok modifiye Rankin Skalası (mRS) skorunun 0 - 1 olması,
- Tıkanıklığın nedeninin internal karotid arter(ICA) veya orta serebral arter(MCA) segment 1'de (M1) olması,
- Yaş  $\geq 18$ ,
- NIHSS skorunun  $\geq 6$
- ASPECTS  $\geq 6$

Mekanik trombektomide 6 saati aşan vakalarda uygulanmasının önünü açan DAWN ve DEFFUSE-3 çalışmaları önemli katkılar sağlamıştır. 2018 ASA/AHA önerileri olarak seçilmiş hastalarda, DAWN veya DEFUSE-3 çalışmalarının uygunluk kriterini karşılaması halinde, en son normal halde görülen zamandan 6-16 saat içerisinde anterior sirkülasyondaki geniş damar oklüzyonlarında mekanik trombektomi önerilir<sup>213</sup>. (Sınıf 1, KD: A) Seçilmiş hastalarda, DAWN çalışmasının uygunluk kriterini karşılaması halinde, en son normal halde görülen zamandan 6-24 saat içerisinde anterior sirkülasyondaki geniş damar oklüzyonlarında mekanik trombektomi uygundur<sup>213</sup>. (Sınıf 2a, KD: B-R)

DAWN çalışmasında 206 hasta çalışmaya alınmış, 107 hasta trombektomiye 99 hasta kontrol grubuna alınmış. Hastalar semptom başlangıcının 6-24 saat arasında olanlar, anterior sirkülasyon oklüzyonu olanlar perfüzyon BT ve DWI ile incelenmiştir. Dahil edilme kriterleri arasında 18 yaş ve üzerinde olma, semptom başlangıcının 6-24 saat aralığında olma, iv trombolitik tedavi almama, inme öncesi mRS 0-1 arasında olma, BT'de kanama saptanmaması, BT'de MCA sulama alanının 1/3 ünden fazla hipodansite olmaması, hastaların nörolojik defisit ile infarkt hacmi arasında uyumsuzluk olması olarak yer almaktadır. Çalışma sonucunda 90 günlük dizabilitesi UW-mRS ( mRS' dan modifiye edilmiş ve yüksek olması daha iyi kliniği göstermekte) trombektomi

grubunda 5,5, kontrol grubunda 3,4 saptanmıştır. mRS 0-2 puan olması 90 gün sonunda trombektomi grubunda %49, kontrol grubunda %19 olarak belirlenmiştir. Reperfüzyon (TICI2b-3) trombektomi grubunda %77, kontrol grubunda %39 olarak saptanmış olup mortalite açısından fark saptanmamıştır<sup>212</sup>.

DEFUSE-3 çalışması 182 hastanın çalışmaya dahil edildiği, semptom başlangıcından ilk 6-16 saat aralığındaki hastalarda iv trombolitik tedaviye karşılık trombolitik ve mekanik trombektomi tedavisi kıyaslanmıştır. 92 hastaya kombine tedavi, 90 hastaya medikal tedavi uygulanmıştır. 90 gün sonrasında dizabilite, mortalite ve yan etkiler değerlendirilmiştir. 90 gün sonunda trombektomi grubunda mRS medyan değeri daha düşük mRS 0-2 olan hasta sayısı daha fazla saptanmıştır. 24 saat sonrasında infarkt alanları açısından her iki grupta anlamlı bir fark saptanmamıştır. 24 saat sonrasında reperfüzyon oranları trombektomi grubunda daha yüksek saptanmıştır. Hastaların mortalite, semptomatik hemoraji ve erken nörolojik kötüleşme açısından anlamlı fark saptanmamıştır<sup>214</sup>.

Baziller sistem oklüzyonlarında endovasküler tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir. Bu hasta grubunda doğal seyrin ve prognozun kötü olduğu bilinmektedir. 2096 hastalık bir meta-analizde baziller sistem trombektomisi uygulanan ve uygulanmayan hasta grubuna bakılmış kötü prognoz ve ölümün azalması için trombektomi ile tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 3 olarak saptanmıştır<sup>203</sup>.

İntraarteriyel trombolitik sistemik trombolitik verilemeyen ya da reperfüzyon şansını artırılmak istenen vakalarda trombüs içine lokal uygulanması şeklinde geliştirilmiş bir endovasküler girişim çeşididir. Şu an için onaylanmış bir trombolitik ajan yoktur ancak alteplaz ve tenekteplaz kullanılmaktadır. Klinik iyi sonuç sistemik trombolitik tedavide olduğu gibi uygulama zamanı ile ilişkilidir. Bu yöntem majör arter tıkanmalarında daha iyi reperfüzyon sağlamak amacı ile geliştirilmiştir. Bu yöntemin başarılı olduğu hasta grubu distal İCA, MCA proksimal, baziller arter oklüzyonları olarak belirtilmektedir. Sistemik trombolitik verilen hastalarda infüzyon sonrası klinik düzelme

olmayan majör damar oklüzyonlu hastalarda sonrasında intraarteriyel trombolitik tedavi sonrası reperfüzyon %72,5, klinik iyi sonlanım %55 olarak değerlendirilmiştir<sup>212</sup>.

İntrakranial balon anjioplasti darlık gösteren vaküler segmentlerde girişimsel hekimlerce güvenle kullanılan bir yöntemdir. Darlık gösteren damar lümeninin balon ile damar kompliyansı el verdikçe genişletilerek normal damar lümen çapına yaklaştırma işlemidir. Serebral arterlerin kompliyansı koroner arterlerden daha fazladır.<sup>216</sup> Bu konudaki en geniş çalışma Japonya'dan gelmiştir. İlk 6 saat içinde başvuran hastalarda balon anjioplasti ile iv trombolitik tedavi karşılaştırılmıştır. TICI skorlamasına göre balon anjioplasti grubunda (TICI 2-3) reperfüzyon %91, trombolitik tedavide ise %63,9 bulunmuştur. İntrakranial kanama oranları ise anjioplastide %2,9 trombolitik tedavide %19,4 son olarak klinik iyi sonlanım anjioplastide %73,5, trombolitikte %50 olarak saptanmıştır<sup>217</sup>.

## **2.8. İntraserebral Kanamalar**

İntraserebral kanama travma olmaksızın beyin parankiminde ya da ventrikül içinde oluşan fokal hemorajilerdir. Hemorajik inme ise bu hemorajilere bağlı gelişen ani başlangıçlı ve hızla ilerleyebilen fokal nörodefisitlerdir. Tüm inmelerin %10-15'ini oluşturur. 1 yıllık mortalitesi %50 dir. Lokalizasyon derin ve lobar (kortikal) olarak ayrılmaktadır. Derin yerleşim alanları olarak putamen, globus pallidus, talamus, beyin sapı ve serebellumdur<sup>24</sup>.

Kanamaya neden olan faktörler arasında büyük ve küçük damar hastalığı, vasküler malformasyon, venöz tromboza sekonder kanamalar, kanama diyatezleridir. Derin lokalizasyonlu kanamalarda en önemli risk faktörü hipertansiyondur. Sistolik tansiyonun 160 mmHg ya da daha yüksek olması ve diyastolik kan basıncının 110 mmHg veya daha yüksek olması riski belirgin bir şekilde artırır. Tansiyon yüksekliği hem en önemli risk faktörü hem de prognozu belirleyen en temel faktörlerden biridir. Yüksek tansiyon

intraserebral kanama ile gelen hastalarda geliş kanama volümünü arttırarak kitle etkisi ile ödemi ve kafa içi basıncın artmasına katkıda bulunur. Kortikal kanamalar ise daha çok SAA nedeni ile olmaktadır. SAA herediter ya da edinsel olabilir. Amiloid perkürsör proteinler küçük-orta çaplı damarlarda (özellikle arterlerde) birikmesi ile damar elastikiyeti kaybolur ve serebral perfüzyonun otoregülasyon yeteneğinde azalma ile kanamaya yatkınlık artar. Tekrarlayan kortikal kanamalara neden olur ve beyaz cevher hiperintensitesine neden olur. SAA iskemiye de neden olabilmektedir. İntraventriküler kanamaları ise intraserebral kanamalar olarak değerlendirebiliriz. En sık nedenleri hipertansiyon ve vasküler malformasyonlardır. İntraventriküler kanamalar lokalizasyon olarak daha çok talamik ve kaudate nukleus başından köken alır<sup>15</sup>.

Hematom sonucu nöral hasar 2 yolla olur. Birincisi direkt kitle etkisi ile nöron hasarına sebep olurken ikincil olarak ise hematom çevresinde ödem etkisi ile beslenmeyi bozarak iskemik doku oluşmasına neden olur. Mikrokanamalar kanamaya sensitif MR incelemelerinde (Gradient EKO, SWI) 10 mm çapından küçük hipointens kanama alanlarıdır. Hipertansiyon ve SAA oluşunda etkili risk faktörleridir. Klinik olarak bulgu vermezler ancak yıllar içinde inme riskini artmasına ve kognitif fonksiyonun bozulmasına neden olurlar<sup>218</sup>.

Hematomun genişlemesi hastaların üçte birinde gözlenir. Bu durum perforan arterdeki yırtılma sonucu oluşan kanamanın komşu perforan arterlere olan basısı ve banyı artışı sonucu onlarında yırtılması nedeni ile olabileceği düşünülmektedir. Hematomdaki büyüme mortalite ve kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörüdür<sup>218</sup>.

Klinik olarak ani başlangıçlı nörodefisitlere ek olarak baş ağrısı, nöbet, bulantı, kusma eşlik edebilir. İntraserebral hemorajiye sahip hastaların %30'unda izole baş ağrısı semptomu vardır. Kanama eğer supratentoriyel bölgede ise kontralateral duyu, motor kaybı, lezyona bakan baş-göz deviasyonu, görme alanı defektleri görülürken infratentoriyel bölgede kanama varsa beyin sapı bulguları, kraniyal sinir tutulumları tabloya eşlik eder<sup>219</sup>.

Nörogörüntüleme olarak ilk seçenek beyin BT'dir. MRG'de de kanamaya özgü sekanslar oldukça duyarlıdır. BT anjiyografik inceleme kanama etyolojisi hakkında fikir vermek yanında kanama merkezindeki 'spot' bulgusu kanamanın büyüyeceğini gösteren bir belirteçtir. Bir çalışmada bu 'spot' bulgusunun kanamanın büyümesini tahmin etmede %91 sensitive ve %89 spesifiteye sahip olduğunu göstermiştir<sup>218</sup>.

Nörogörüntüleme yöntemleri ile hızla kanama-iskemi ayrımı yapılmalıdır. MR ve MR anjiyografi altta yatan etyolojiyi ortaya koymada yararlı olabilirken BT ve BT anjiyografi ise kanamanın büyüüp büyümeyeceği hakkında bilgi verebilir. Gereğinde arteriyovenöz fistül, anevrizma gibi altta yatan sebepleri belirleyebilmek için DSA planlanabilir<sup>219</sup>.

Tedavi olarak hastanın hızla vital parametrelerinin stabilize edilmesi gerekir. Lüzum halinde solunum desteği sağlanması için entotrakeal entübasyon sonrasında mekanik ventilatör ihtiyacı olabilmektedir. İntraserebral kanama hastaları mutlaka ileri basamak hastanelerde inme YBÜ veya uzman hekim kontrolündeki genel YBÜ'ne yatırışı sağlanmalıdır.

Medikal tedavi olarak çalışmalarda ilk 4 saat içinde gelen kanamalı hastalarda Faktör VIIa replasmanı ile plaseboyu karşılaştırmıştır. Faktör VIIa kullanılan grupta kanama büyümesini anlamlı ölçüde engellese de prognoz ve mortaliteye katkı sağlamamıştır<sup>219</sup>.

İntraserebral kanaması olan hastalarda hipertansiyon tedavisi ile ilgili olarak INTERACT ve INTERACT-2 çalışmaları yapılmıştır. INTERACT çalışmasında kanamalı hastalarda akut dönemde hipertansif hastaların yoğun bir medikal tedavi ile sıkı tansiyon kontrolü (sistolik kan basıncının <140mmHg) ve standart tedavi (sistolik kan basıncının <180mmHg) ile 24 saat sonundaki kanama volümündeki artışları kıyaslamıştır. Sonuçta 24 saat sonrasında yoğun tedavi grubunda rölatif kanama büyüme riski %36 daha düşük, mutlak risk azalması ise %8 azaldığını ortaya koymuştur. Çalışma sonucunda erken ve yoğun bir antihipertansif tedavinin kanamalı hastalarda uygulanabilir bir tedavi olduğunu ortaya koymuştur<sup>220</sup>. INTERACT-2 çalışmasında ise daha geniş hasta grubunda 90 gün sonunda dizabilite (mRS),

linik sonlanım ve mortalite karşılaştırılmıştır. Yoğun tedavi grubunda 3 ay sonunda mRS anlamlı düşük bulunsada mortalite ve primer son nokta (ölüm ya da ağır dizabilite) açısından bakıldığında anlamlı fark saptanmamıştır<sup>221</sup>. Sonuç olarak intraserebral kanamalı olgularda erken dönemde sistolik kan basıncını <140mmHg tutmanın dizabilite üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Hastada eşlik eden sekonder epileptik nöbet varsa antiepileptik ilaçlar ile tedavi edilmeli ancak profilaktik olarak verilmemelidir. Varfarine bağlı kanamalarda K vitamini takviyesi PCC yoksa TDP ile INR normal sınırlara getirilmelidir. Fraksiyone heparine bağlı kanamalar varsa protomin sülfat verilebilir. NOAK kullanımına bağlı kanamalarda ise dabigatrana bağlı kanama ve ilk 24 saat içinde kullanılmış ise Idarucizumab verilebilir, yoksa diyaliz seçeneği ön plana çıkabilir. Faktör Xa inhibitörlerine bağlı kanamalarda ise ilk 24 saatte ise andexanat-alfa verilebilir<sup>206</sup>.

Cerrahi tedavi olarak STICH çalışması yapılmış; binin üstünde hastada yapılan çalışmada supratentöriyel kanaması olan hastalar ile medikal tedavi 6 ay sonraki klinik sonlanıma göre karşılaştırılmış ve cerrahi yapılan grupta medikal tedaviye kıyasla anlamlı bir fark saptanmamıştır. Cerrahi olarak hematoma boşaltılması yapılmıştır. Alt grup analizlerinde kortekse 1 cm'ye kadar yakın ventriküle açılmamış kanamalarda boşaltıcı cerrahi üstün olduğu görülmüştür<sup>222</sup>.

Boşaltıcı cerrahiler dışında sadece dekompresif hemikraniyektomi sonrası yapılan çalışmalar da mortalite yaratacak ödem olmadığı sürece anlamlı klinik yanıt alınmamıştır. Cerrahi sırasında hasarlanan çevre dokunun azaltılması amacı ile BT kılavuzluğunda iğne ile kanamanın drene edildiği çalışmalarda klinik sonlanımlar daha yararlı olduğu görülmüştür<sup>222</sup>.

## **2.9. Subaraknoid Kanama**

Subaraknoid aralık beyin ve spinal kordda pia mater ile araknoid mater arasındaki boşluktur. Subaraknoid kanama ise bu boşluk içinde oluşan



kanamalara verilen addır. İnme sınıfı içind yer alan subaraknoid kanamalar travmadan bağımsız olarak gerçekleşir. Bu tip kanamalar klinik olarak ani başlangıçlı ve hızlı ilerleyen nörodefisitlere ek olarak şiddetli bir baş ağrısı eşlik eder. Subaraknoid kanamada (SAK) mortalite %10-50 arasında değişmektedir<sup>15</sup>.

Etyolojileri arasında anevrizma, kanama diyatezi, arteriovenöz malformasyonlar (AVM), reversibl vazokonstriksiyon sendromları, madde kullanımı, intrakranial erter diseksiyonu, Moya-Moya hastalığı, vakülit gibi nedenlerdir. Sigara özellikle kadınlarda kullanım miktarı ile doğru orantılı olarak risk artışına neden olmaktadır<sup>223</sup>.

Klinik olarak ani şiddetli bir baş ağrısı ve ense sertliği ile ortaya çıkabilir. Ani olarak gelişen bilinç değişikliğine ek olarak basıya 3. kranial sinir felci ortaya çıkabilir. Oto-regülatuar mekanizma ile ortaya çıkan vazokonstriksiyona bağlı fokal nörodefisitler kliniğe eşlik edebilir<sup>223</sup>.

Tanı, görüntülemeler ya da lomber ponksiyon ile konulur. Beyin BT'nin SAK tanı duyarlılığı 5 günlük süreçte %95'tir. BT de interhemisferik sulkusta, bazal sisternalarda, subaraknoid boşlukta hiperdens kanama bulguları görülür. BT'nin sensitivitesi kanama miktarı ve hemoglobin konsantrasyonu ile koreledir. Baş ağrısını takiben ilk günlerde çekilen BT daha duyarlıdır, günler geçtikçe duyarlılık düşmektedir. 1 hafta sonra çekilen BT de %50 SAK hastasında kanama saptanmıştır. MRG ise SAK tanısında FLAIR kesitler daha duyarlıdır. MR duyarlılığı ilk 3 günde %99 iken 5. günde %33'e düşer. Klinik SAK ile uyumlu görüntülemeler negatif olan hastalarda LP yapılarak üç tüp testi yapılır. BOS SAK tanısı koymada ilk 12 saatte yanlış negatif sonuç verebilir. Bunun nedeni ise kan hücrelerinin henüz lizise uğramayıp ksantokromik görünüm elde edilememesidir. Etyoloji araştırılmasında BT anjio ile Willis poligonun gösterilmesi önerilir. BT anjiografi anevrizma gösterilmesinde %98 duyarlılığa sahiptir<sup>223</sup>.

Tedavi anevrizmatik SAK'da anevrizmanın kapatılmasıdır. Semptom başlangıcından girişimsel işleme kadar tansiyon kontrolü çok önemlidir. Hipertansiyon kontrolü açısdnan net bir tedavi önerisi bulunmamakla birlikte

sistolik kan basıncının <160mmHg tutulması önerilir. Girişimsel işlem belli bir süre sonra yapılacaksa ilk 3 gün süre ile traneksamik asid ya da aminokaproik asid verilmesi önerilir. Anevrizma rüptürüne bağlı SAK'ta bir an önce cerrahi kliplleme ya da endovasküler embolizasyon yapılmalıdır. Mikrocerrahi büyük intraparenkimal hematomların (>50ml) eşlik ettiği ve orta cerebral arter anevrizmalarının eşlik ettiği vakalarda seçilmesi gerekirken endovasküler embolizasyonun ise >70 yaş hastalarda, riskli, baziller arter anevrizmasına sahip hastalarda seçilebileceği bildirilmiştir<sup>223</sup>.

Rüptüre olmamış insidental yakalanan anevrizmalar toplumda sık görülür. Toplumda 4. dekatta %3,2 oranında rüptüre olmamış anevrizma görülebilir. Bu anevrizmaların takibi konusunda görüş birliği yoktur. Anevrizma rüptürü sonucunda ortaya çıkacak olan mortal tablo göz önüne alındığında yakın takip edilmesi gerekir. Anevrizma büyüklüğü ne kadar yüksekse rüptüre olma riski de o kadar yüksektir. Asemptomatik anevrizmanın yıllık kanama riski %0-10 arasındadır. Müdahale yapılmadan izlem önerildiyse ilk yıl 6 ayda bir ya da yılda bir görüntüleme ile takip edilmeli sonrasında ise iki yılda bir görüntüleme tekrarlanmalıdır.

## **2.10. RDW (Red Cell Distribution Width)**

RDW (Red Cell Distribution Width) dolaşımdaki eritrositlerin MCV (mean corpuscular volume) değerlerindeki değişkenliği ifade eder. RDW tam kan sayımında yer alan, maliyeti düşük ve anemi, talasemi gibi kan hastalıklarında ayırıcı tanıda kullanılan bir parametredir.

RDW değeri kadınlarda %11,9-15,5, erkeklerde %11,8-15,6'dır. Yüksek RDW seviyelerinin akut miyokard enfarktüs ve periferik arter hastalığında kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>224</sup>. RDW ayrıca kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik akciğer hastalıkları, semptomatik kronik konjestif kalp yetmezliği ve akut kalp yetmezliği olan hastalarda mortalitenin bir prediktörü olarak değerlendirilmiştir<sup>225</sup>. Yüksek RDW seviyeleri inme şiddeti ile korele olduğu ve RDW yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>226</sup>.

## 3.GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1 Araştırmanın Tipi

Çalışmamızda Şubat 2017 –Mayıs 2020 tarihleri arasında akut iskemik inme tanısı ile Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisine başvuran hastalarda İvTPA tedavisi verilen hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma için yerel (Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi) etik kurulundan 10.07.2020 Tarih 71522473050.01.04/413 karar numarası ile onaylandı.

### 3.2 Araştırmanın Evreni

Çalışmamızın evreni, Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi inme yoğun bakım ünitesine akut iskemik inme tanısı sonrası ivTPA tedavisi sonrası yatışı yapılan ve dahil edilme kriterlerine uyan hastalardan elde edilmiştir.

### 3.3. Araştırmanın Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda belirtildiği şekildedir

#### Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1)Akut iskemik inme ile hastane acil kliniğine başvuruda bulunulması
- 2)İnme derecelendirme ölçeği( NIHSS) puanı 4- 14 aralığında olması
- 3)18-95 yaş aralığında olması
- 4)İskemik İnme ile gelen hastalarda İv-Tpa(inttavenöz doku plazminojen aktivatörü) verilmiş olması
- 5) Herhangi bir nedenle belirlenen İv-Tpa(inttavenöz doku plazminojen aktivatörü) dozunun tamamlanamamış hastalar

### **Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri**

- 1) İnme semptom zamanı ile hastayı değerlendirme zamanı arasında 4.5 saat geçmiş olması
- 2) Akut inme ile gelen hastalarda mekanik trombektomi uygulanması
- 3) Malignite öyküsü olması
- 4) 18 yaş altı ve 95 yaş üstünde olunması
- 5) İnme derecelendirme ölçeği( NIHSS) puanı 4' ün altında yada 14'ün üstünde olması
- 6) Gebelik

### **3.4. Araştırmanın Yürütülmesi**

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların sosyodemografik özellikleri, hastalık özgeçmişleri ve soygeçmişleri, inme için bilinen risk faktörleri, başvuru öncesi kullanılan antiagregan/antikoagülan ilaç varlığı, klinik bilgileri, hastaneye başvuru anındaki nörolojik muayene bulguları ve bu bulgular ışığında NIHSS ve mRS değerleri, acil servis ve yoğun bakım yatışı süresince tetkik edilen hemogram, biyokimya , lipid profili(LDL, HDL, Trigliserid, Total Kolesterol), başvuru kan şekeri , ivTPA tedavisi sonrasında 24. Saat beyin tomografisinin değerlendirilmesi sonucunda ASPECT skoru , hastanın semptom zamanından , ivTPA başlangıcına kadar geçen süre , hastanın ivTPA tedavisi sonrası 1. Saat, 24. Saat ve 1. Hafta NIHSS ve mRS değerleri epikriz raporlarından ve günlük progres dosyalarından temin edilerek excel dosyasında kayıt altına alındı.

Hastaların alımı ve verilerin elde edilmesinden sonra hastaların demografik verileri, İvTPA tedavisi öncesi ve sonrasında NIHSS ve mRS değerlerinde artanlar ve azalanlar arasında yapılan gruplarda kan RDW düzeyi, vücut kitle indeksi, acil başvuru sistolik kan basıncı-diyastolik kan basıncı , aktif sigara kullanımı, alkol kullanımı , lipid profili, hemoglobin, platelet düzeyi, kan üre-kreatin düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST), kan INR düzeyleri , CHA2DS2-VASc skoru , ivTPA sonrası semptomatik intrakranial hemoraji

varlığı , mortalite varlığı karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirilmiştir.

### **3.5.İstatistiksel Yöntem**

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır.

## 4.BULGULAR

Çalışmamıza toplam 99 hasta dahil edilmiştir. İstatistiksel sonuçlar aşağıda değerlendirilmiştir.

### 4.1 Demografik Veriler

Hastaların 39'u kadın (%39,4),'sı 60'ı erkektir (%60,6). Yaşları 27 ile 91 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 68.34 olarak değerlendirildi (Ort.68.34±12.73). Hastaların boy uzunlukları 172 ile 183 cm arasında ortalaması 167,66 (Ort.167,66±18.49), vücut ağırlığı 53 ile 120 kilogram arasında ortalaması 77.33 (Ort.77,33±11,4) , vücut kitle indeksi (VKİ) ise 20.28 ile 46.9 arasında değişmekte olup ortalaması 27.08 (Ort.27,08±4,17) dir. Hasta bireylerin çoğunluğunu erkek bireyler oluşturmaktadır.(Tablo 9)

Hastaların acile %26,3'ü kendi imkanları ile %73.7'si ile 112 ambulansı aracılığı ile başvurmuştur. Hastaların semptom başlangıç süresinden ivTPA tedavisine kadar geçen süre 41 ile 270 dakika arasında gerçekleşmiş olup ortalaması 143.17 (Ort.143.17±54.4) dakikadır.(Tablo 9)

**Tablo 9:Hasta bireyler hakkında demografik veriler**

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	27.00 - 91.00	70.00	68.34 ± 12.73
Cinsiyet	Kadın		39 39.4%
	Erkek		60 60.6%
Boy	1.72 - 183.00	170.00	167.66 ± 18.49
Kilo	53.00 - 120.00	75.00	77.33 ± 11.40
VKİ	20.28 - 46.90	26.44	27.08 ± 4.17
Geliş Şekli	Kendi		26 26.3%
	112 Ambulans		73 73.7%
Süre (Dakika)	41.00 - 270.00	145.00	143.17 ± 54.40

## 4.2. Hastaların Klinik Verileri

Hastaların acile başvuru sistolik kan basıncı ortalama 156.4 mm/Hg (Ort.156.4±25.7) diyastolik kan basıncı ortalaması 88.9 (Ort.88.9±12.4) dür. Hastaların %65.7'si hipertansiyon hastalığı öyküsü, %27.3'ünde koroner arter hastalığı, %12.1'inde kalp yetmezliği, %8.1'inde kalp kapak hastalığı, %28.3'ünde hiperlipidemi, %29.3'ü diyabet, %20.2'si kronik böbrek yetmezliği, %24.2 si atrial fibrilasyon tanıları mevcuttu. (Tablo 10)

Hastaların %1'inde kardiak peacemaker öyküsü mevcuttu. Hasta popülasyonunda %24.2'si aktif sigara kullanımı devam ederken, %28.3'ü sigara bırakma öyküsüne sahipti. Hastaların %7.1'inde ise kronik alkol kullanım öyküsü mevcuttur.(Tablo 10)

**Tablo 10: Hastaların klinik özgeçmişleri, alışkanlıkları ve kan basıncı verileri**

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Sistolik Basınc	100.0 - 230.0	155.0	156.4 ± 25.7
Diastolik Basınc	54.0 - 130.0	90.0	88.9 ± 12.4
HT	(-)		34 34.3%
	(+)		65 65.7%
AF	(-)		75 75.8%
	(+)		24 24.2%
KAH	(-)		72 72.7%
	(+)		27 27.3%
KKY	(-)		87 87.9%
	(+)		12 12.1%
PACE	(-)		98 99.0%
	(+)		1 1.0%
Kapak Hastalığı	(-)		91 91.9%
	(+)		8 8.1%
HL	(-)		71 71.7%
	(+)		28 28.3%
DM	(-)		70 70.7%
	(+)		29 29.3%
Aktif Sigara Kullanımı	(-)		75 75.8%
	(+)		24 24.2%
Eskiden Sigara Kullanımı	(-)		71 71.7%
	(+)		28 28.3%
Alkol Kullanımı	(-)		92 92.9%
	(+)		7 7.1%
KBY	(-)		79 79.8%
	(+)		20 20.2%

Hastaların acil servis başvuru ve inme yoğun bakım ünitesinde tetkik edilen kan tetkikleri tablo olarak aşağıda belirtildiği şekildedir.(Tablo 11)

**Tablo 11: Hastaların kan tetkik sonuçları verileri**

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.
INR	0.04 - 1.67	1.06	1.07 ± 0.20
Kan Şekeri	59.00 - 589.00	125.00	160.12 ± 90.27
LDL	65.00 - 276.00	125.00	131.91 ± 40.97
HDL	25.00 - 72.00	41.00	41.88 ± 9.04
HCT	26.10 - 51.20	39.80	39.40 ± 5.46
RDW	11.60 - 25.90	16.10	16.50 ± 2.23
HB	7.91 - 15.90	12.80	12.70 ± 1.78
PLT	110.00 - 551.00	220.00	231.73 ± 75.38
Üre	21.00 - 114.00	40.00	42.58 ± 15.26
Kreatin	0.53 - 2.17	0.91	0.98 ± 0.33
ALT	1.00 - 83.00	16.00	18.97 ± 11.27
AST	9.00 - 83.00	19.00	22.89 ± 12.19

Hastaların acile geliş NIHSS değerleri 4 ile 15 arasında değişmekte olup ortalama 9.19 (Ort. 9.19±3.36) dur. Tedavinin 1. saatinde NIHSS değeri ortalama 6.53 (Ort. 6.53±4.43) , 24.saat de 5.52 (Ort. 5.52±5.22), 1. haftada ise 4.65 (Ort. 4.65±5.10) ‘dur . Özürlülük ölçeği olan mRS ise hastaların geliş ortalaması 3.1 (Ort. 3.1±0.86) iken 1. hafta ortalaması 1.72 (1.72±1.79) olarak değerlendirilmiştir. (Tablo 12)

**Tablo 12: Hastaların NIHSS ve mRS değerlerine ait veri**

	Min Mak	Medyan	Ort.±s.s.
<b><i>NIHSS</i></b>			
Geliş	4.00 - 15.00	9.00	9.19 ± 3.36
1.Saat	0.00 - 17.00	6.00	6.53 ± 4.43
24.Saat	0.00 - 22.00	4.00	5.52 ± 5.22
1.Hafta	0.00 - 24.00	3.00	4.65 ± 5.10
<b><i>MRS</i></b>			
Geliş	0.00 - 5.00	3.00	3.10 ± 0.86
1.Hafta	0.00 - 6.00	1.00	1.72 ± 1.79



Hastaların ivTPA tedavisinin ardından 24. Saatte çekilen kontrol beyin tomografi görüntülemesinde Alberta İnme Programı Erken BT skoru (ASPECT) incelendiğinde ortalama 7.82 (Ort.7.82±1.85) olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca ivTPA sonrası takiplerde kontrol beyin tomografisi sonucunda %12.1 hastada asemptomatik hemoraji , %9.1 hastada ise semptomatik hemoraji saptanmıştır. Takiplerde 7 hasta exitus kabul edilmiş ve mortalite %7.1 olarak saptanmıştır. Hastaların %7.8'inde ivTPA sonrası NIHSS değerlerinde düşme gözlemlenmiştir.(Tablo 13)

Çalışmamızda ise NIHSS skorunda düşme gözlenen grup ile gözlemlenmeyen grup arasında demografik yapı, kan tetkiki parametreleri, klinik özgeçmiş, alışkanlıklar her iki grup içinde ayrı ayrı olarak değerlendirilmiş ve istatistiki bir fark olup olmadığı ortaya koyulmak istenmiştir.

**Tablo 13: Hastaların İvTPA sonrasıASPECT skorları, hemoraji, mortalite verileri ve NIHSS değişiklik verileri**

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Post ivTPA ASPECT	0.00 - 10.00	8.00	7.82 ± 1.85
Trombolitik (-)			87 87.9%
Hemoraji (+)			12 12.1%
Semptomatik (-)			90 90.9%
Hemoraji (+)			9 9.1%
Mortalite (-)			92 92.9%
(+)			7 7.1%
NIHSS Düşüşü (-)			22 22.2%
(+)			77 77.8%

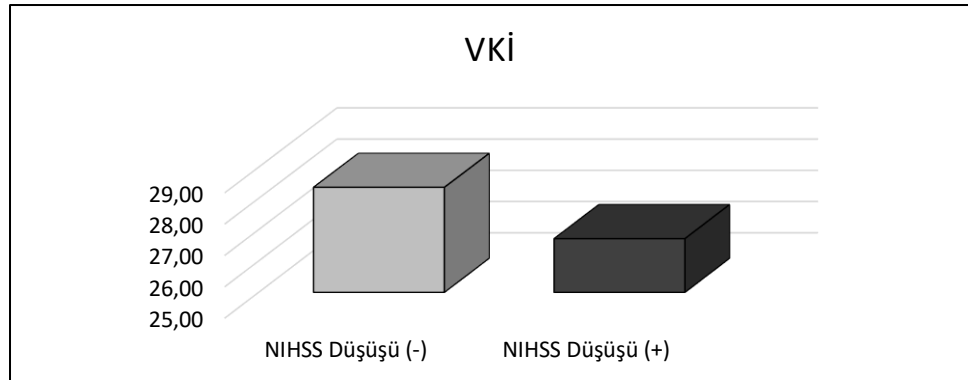
NIHSS düşüş olan ve olmayan grupta hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. NIHSS düşüş olan grupta hastaların boyları, ağırlıkları, BMI değeri NIHSS düşüşü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. NIHSS düşüş olan ve olmayan grupta geliş şekli anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. NIHSS düşüş olan ve olmayan grupta tedavi başlangıç süresi anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

**Tablo 14: NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası demografik veri, tedavi başlangıç süresi ve geliş şekli karşılaştırması**

		NIHSS Düşüşü (-)		NIHSS Düşüşü (+)		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		70.05 ± 12.32	71.00	67.86 ± 12.88	69.00	0.433 <sup>t</sup>
Cinsiyet	Kadın	6	27.3%	33	42.9%	0.187 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	Erkek	16	72.7%	44	57.1%	
Boy		172.82 ± 6.93	175.00	166.19 ± 20.44	168.00	<b>0.013</b> <sup>m</sup>
Kilo		84.27 ± 12.09	82.00	75.35 ± 10.45	75.00	<b>0.001</b> <sup>m</sup>
VKİ		28.35 ± 3.96	26.75	26.71 ± 4.18	26.44	<b>0.044</b> <sup>m</sup>
Geliş Şekli	Kendi	3	13.6%	23	29.9%	0.127 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	Ambulans	19	86.4%	54	70.1%	
Süre (Dakika)		160.64 ± 55.66	155.00	138.18 ± 53.34	135.00	0.094 <sup>m</sup>

<sup>t</sup>t test / <sup>m</sup>Mann-whitney u test/ <sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test

NIHSS düşüşü olan grupta sistolik basınç değeri NIHSS düşüşü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. NIHSS düşüşü olan ve olmayan grupta diastolik basınç değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. NIHSS düşüşü olan ve olmayan grupta HT, AF, KAH, KKY, PACE, kapak hastalığı, HL, DM, KBY oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. NIHSS düşüşü olan ve olmayan grupta aktif sigara kullanım oranı, önceden sigara kullanım oranı, alkol kullanım oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 15)

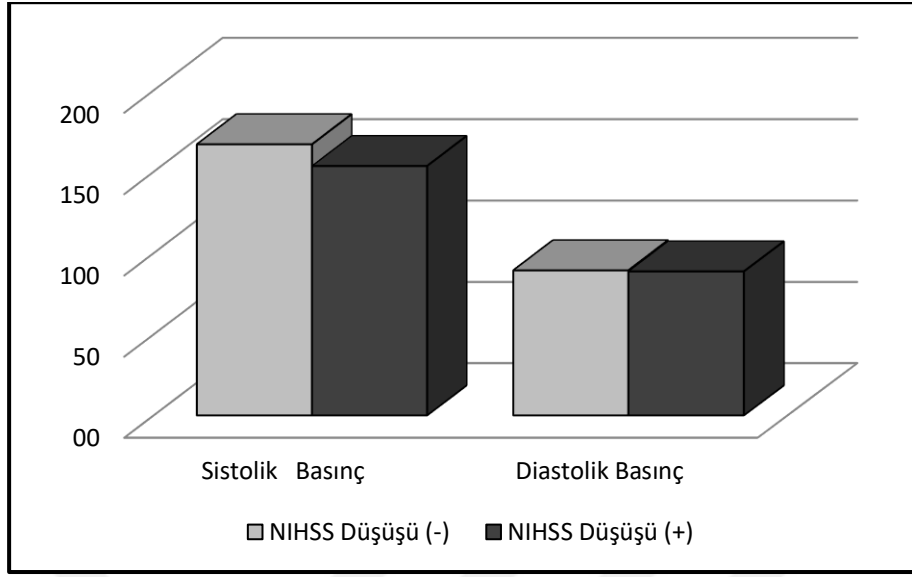


**Şekil 1: NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası vücut kitle indeksi (VKİ) karşılaştırılması**

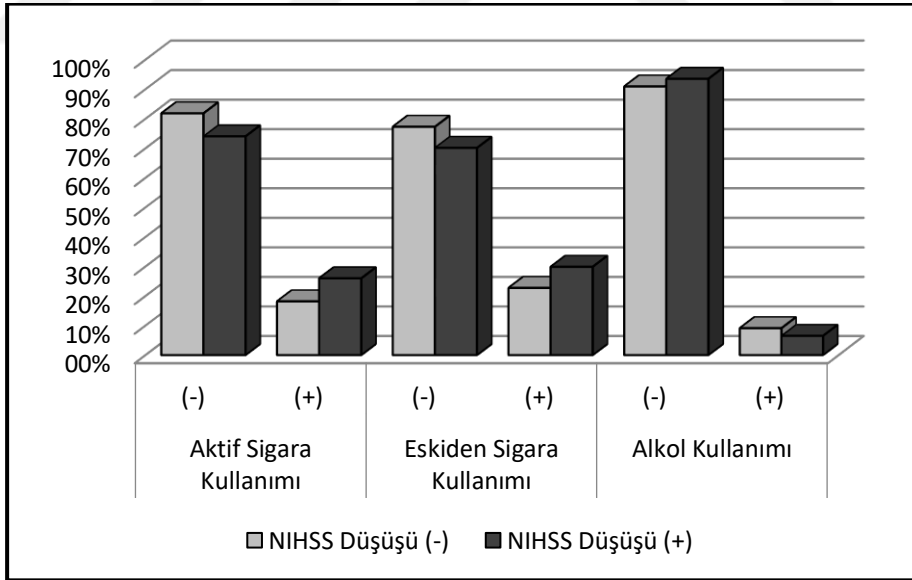
**Tablo 15: NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası klinik özgeçmişleri, alışkanlıkları ve kan basıncı verileri karşılaştırması**

		NIHSS Düşüşü (-)		NIHSS Düşüşü (+)		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Sistolik Basınc		166.8 ± 22.8	164.5	153.5 ± 25.8	150.0	0.013 <sup>m</sup>
Diastolik Basınc		89.4 ± 11.0	90.0	88.7 ± 12.9	90.0	0.684 <sup>m</sup>
HT	(-)	5	22.7%	29	37.7%	0.193 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	17	77.3%	48	62.3%	
AF	(-)	15	68.2%	60	77.9%	0.347 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	7	31.8%	17	22.1%	
KAH	(-)	18	81.8%	54	70.1%	0.278 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	4	18.2%	23	29.9%	
KKY	(-)	19	86.4%	68	88.3%	0.805 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	3	13.6%	9	11.7%	
PACE	(-)	22	100.0%	76	98.7%	1.000 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	0	0.0%	1	1.3%	
Kapak Hastalığı	(-)	22	100.0%	69	89.6%	0.193 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	0	0.0%	8	10.4%	
HL	(-)	15	68.2%	56	72.7%	0.676 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	7	31.8%	21	27.3%	
DM	(-)	16	72.7%	54	70.1%	0.813 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	6	27.3%	23	29.9%	
KBY	(-)	17	77.3%	62	80.5%	0.738 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	5	22.7%	15	19.5%	
Aktif Sigara Kullanımı	(-)	18	81.8%	57	74.0%	0.452 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	4	18.2%	20	26.0%	
Eskiden Sigara Kullanımı	(-)	17	77.3%	54	70.1%	0.512 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	5	22.7%	23	29.9%	
Alkol Kullanımı	(-)	20	90.9%	72	93.5%	0.650 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	(+)	2	9.1%	5	6.5%	

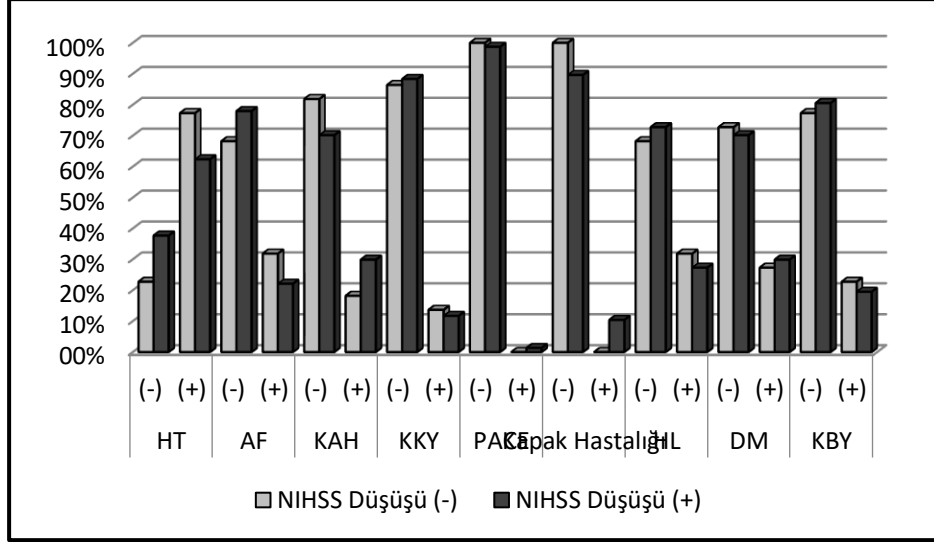
<sup>m</sup>Mann-whitney u test/ <sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test



**Şekil 2: NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası sistolik ve diyastolik kan basıncı karşılaştırılması**



**Şekil 3: NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası alışkanlıkların karşılaştırılması**



**Şekil 4: NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası klinik özgeçmiş karşılaştırması**

NIHSS düşüş olan ve olmayan grupta INR, kan şekeri, LDL, HDL, HCT, RDW, HB, PLT, üre, kreatin, ALT, AST değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 16)

**Tablo 16: NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası kan tetkiki parametrelerinin karşılaştırılması**

	NIHSS Düşüşü (-)		NIHSS Düşüşü (+)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
INR	1.07 ± 0.17	1.08	1.06 ± 0.21	1.04	0.742 <sup>m</sup>
Kan Şekeri	155.14 ± 75.30	129.50	161.55 ± 94.50	124.00	0.853 <sup>m</sup>
LDL	126.70 ± 40.70	131.00	133.28 ± 41.20	125.00	0.629 <sup>m</sup>
HDL	40.89 ± 7.99	39.00	42.13 ± 9.32	41.50	0.612 <sup>m</sup>
HCT	39.75 ± 4.58	38.20	39.30 ± 5.71	40.00	0.936 <sup>m</sup>
RDW	16.70 ± 1.85	16.75	16.44 ± 2.34	15.90	0.414 <sup>m</sup>
HB	12.78 ± 1.48	12.35	12.67 ± 1.87	12.90	0.966 <sup>m</sup>
PLT	206.86 ± 58.60	204.50	238.83 ± 78.42	225.00	0.102 <sup>m</sup>
Üre	43.00 ± 19.92	38.00	42.45 ± 13.80	41.00	0.454 <sup>m</sup>
Kreatin	1.05 ± 0.29	0.97	0.97 ± 0.33	0.88	0.088 <sup>m</sup>
ALT	19.77 ± 11.50	15.50	18.74 ± 11.26	16.00	0.963 <sup>m</sup>
AST	22.41 ± 14.01	18.00	23.03 ± 11.72	20.00	0.332 <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test

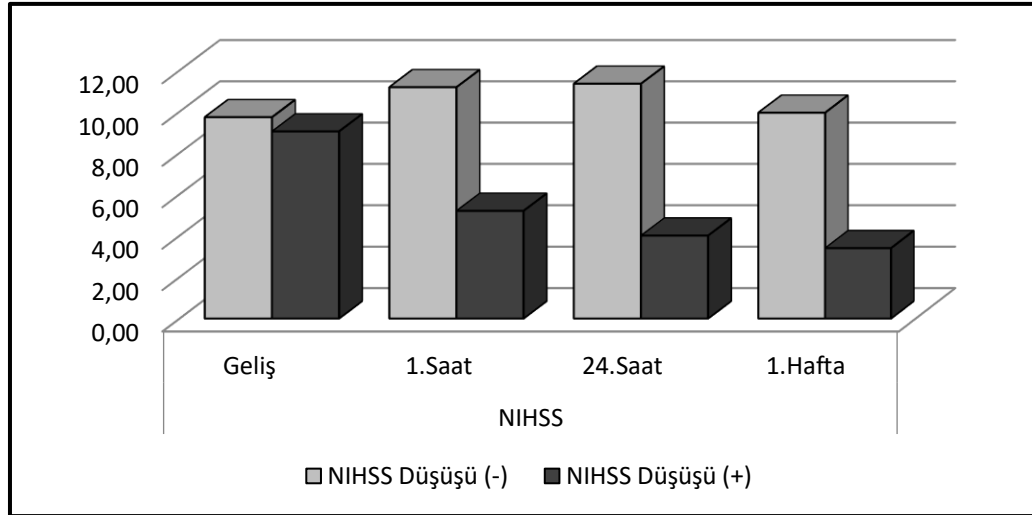
NIHSS düşüş olan ve olmayan grupta geliş NIHSS değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. NIHSS düşüş olan grupta 1.saat, 24.saat, 1.hafta NIHSS değeri NIHSS düşüşü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü.(Tablo 17)

NIHSS düşüş olan ve olmayan grupta geliş MRS NIHSS değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. NIHSS düşüş olan grupta 1.hafta MRS NIHSS değeri NIHSS düşüşü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. (Tablo 17)

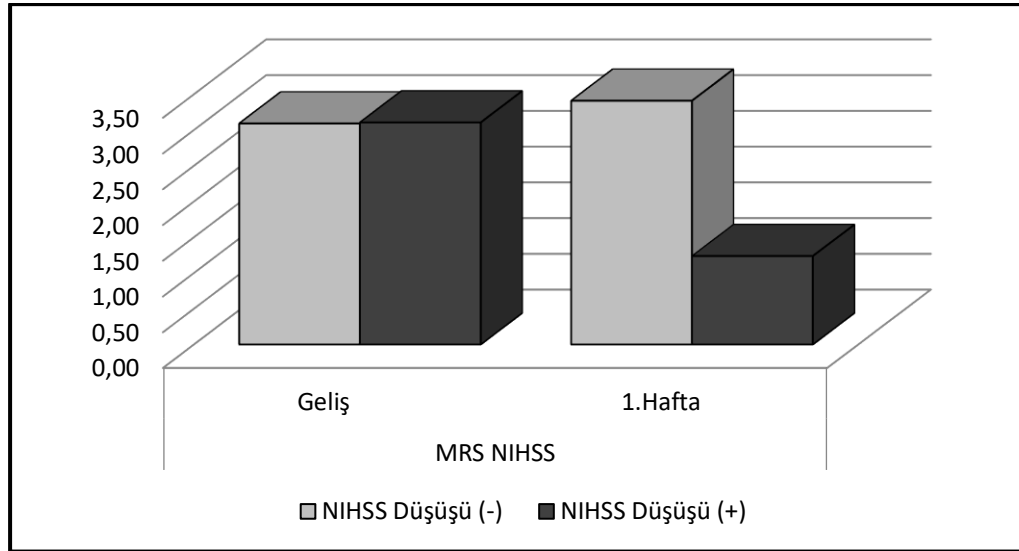
**Tablo 17: NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası NIHSS ve mRS değerlerinin karşılaştırılması**

	NIHSS Düşüşü (-)		NIHSS Düşüşü (+)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
<b>NIHSS</b>					
Geliş	9.73 ± 2.83	10.00	9.04 ± 3.49	9.00	0.354 <sup>m</sup>
1.Saat	11.18 ± 3.70	11.50	5.19 ± 3.66	4.00	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
24.Saat	11.35 ± 5.72	11.50	4.00 ± 3.87	3.00	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
1.Hafta	9.94 ± 6.42	8.00	3.39 ± 3.82	2.00	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
<b>MRS NIHSS</b>					
Geliş	3.09 ± 0.75	3.00	3.11 ± 0.89	3.00	0.880 <sup>m</sup>
1.Hafta	3.41 ± 1.76	3.00	1.24 ± 1.49	1.00	<b>0.000</b> <sup>m</sup>

<sup>m</sup>Mann-whitney u test



**Şekil 5: NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası belirli zaman aralıklarındaki NIHSS değerlerinin karşılaştırılması**



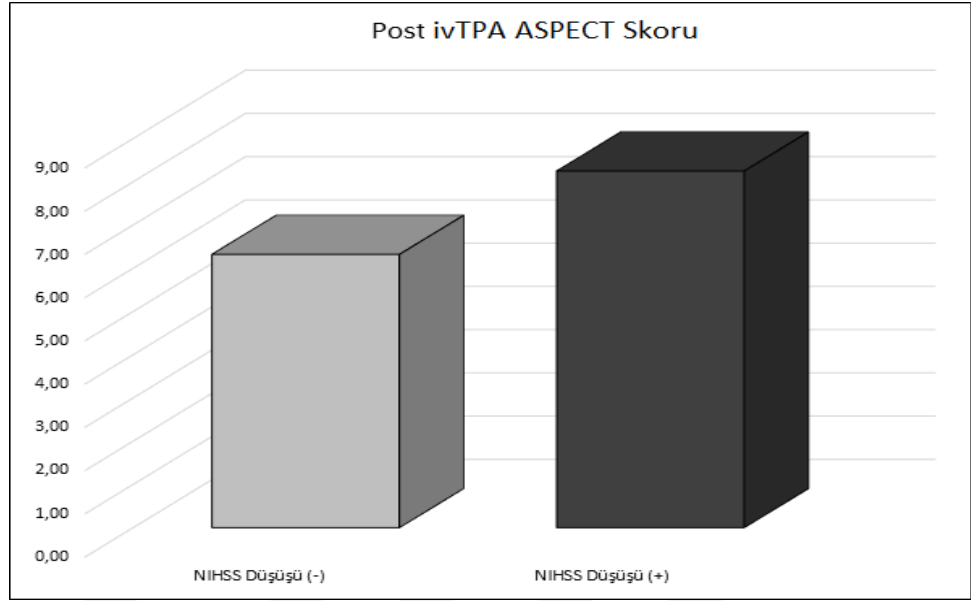
**Şekil 6: NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası belirli zaman aralıklarındaki mRS değerlerinin karşılaştırılması**

NIHSS düşüşü olan grupta post ivTPA sonrası ASPECT skorları NIHSS düşüşü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. NIHSS düşüşü olan grupta trombolitik hemoraji oranı NIHSS düşüşü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. NIHSS düşüşü olan grupta semptomatik hemoraji oranı NIHSS düşüşü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. NIHSS düşüşü olan grupta mortalite oranı NIHSS düşüşü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. (Tablo 18)

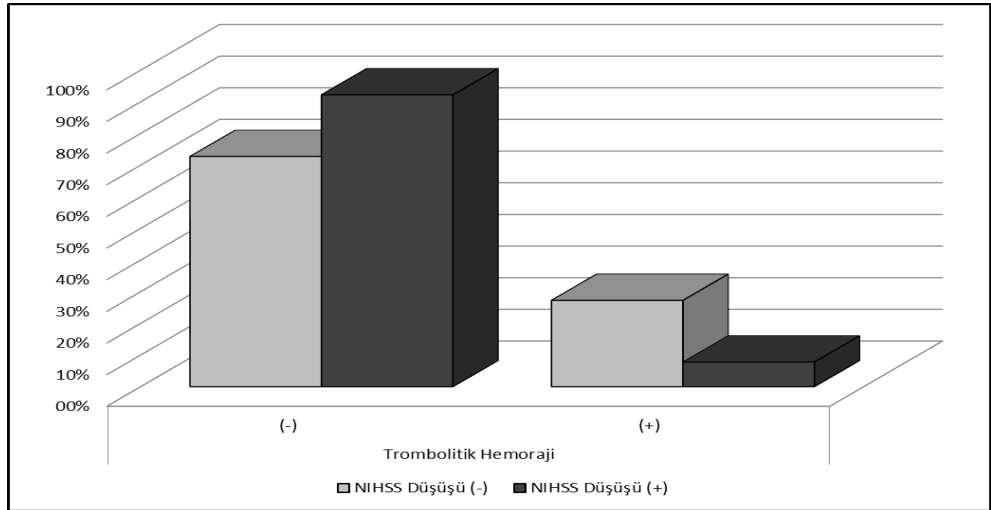
**Tablo 18: NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası ASPECT , hemoraji ve mortalite karşılaştırması**

	NIHSS Düşüşü (-)		NIHSS Düşüşü (+)		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Post ivTPA sonrası ASPECT	6.32 ± 2.50	7.00	8.25 ± 1.36	8.00	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
Trombolitik Hemoraji	(-) 16 72.7%		(+) 71 92.2%		<b>0.014</b> <sup>x</sup>
Semptomatik Hemoraji	(-) 16 72.7%		(+) 74 96.1%		<b>0.001</b> <sup>x</sup>
Mortalite	(-) 16 72.7%		(+) 76 98.7%		<b>0.000</b> <sup>x</sup>
	(+) 6 27.3%		(-) 3 3.9%		
	(-) 16 72.7%		(+) 1 1.3%		
	(+) 6 27.3%				

<sup>m</sup> Mann-whitney u test/ <sup>x</sup> Ki-kare test

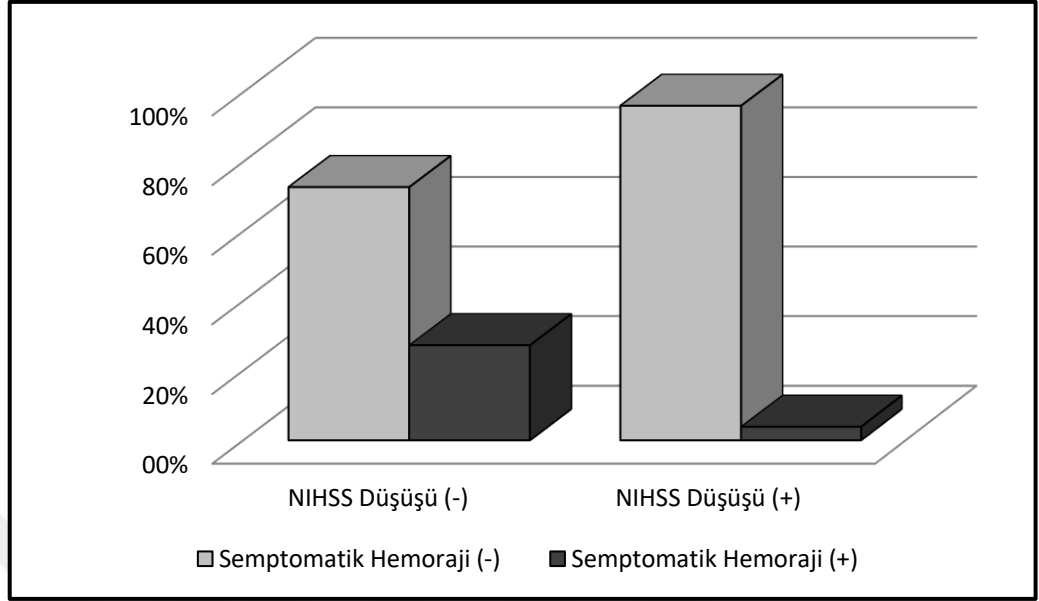


**Şekil 7: NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası ivTPA sonrası ASPECT skoru karşılaştırması**

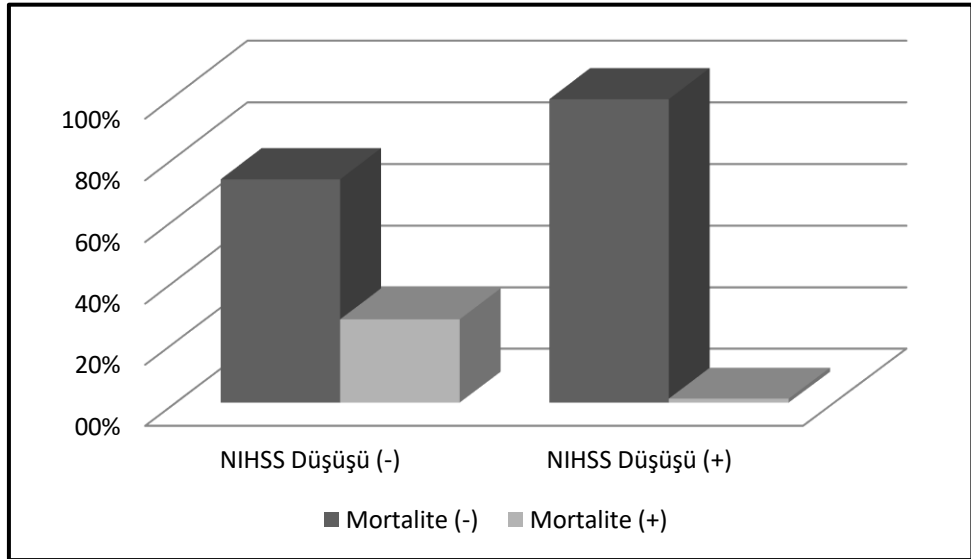


**Şekil 8: NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası post ivTPA hemoraji karşılaştırılması**





**Şekil 9: NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası post ivTPA semptomatik hemoraji karşılaştırması**



**Şekil 10: NIHSS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası post ivTPA mortalite karşılaştırılması**

mRS düşüşü olan grupta hastaların yaşları mRS düşüşü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. mRS düşüş olan ve olmayan grupta cinsiyet dağılımı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. mRS düşüş olan ve olmayan grupta hastaların boyları, ağırlıkları, VKİ değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. mRS düşüş olan ve olmayan grupta geliş şekli anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. mRS düşüş olan ve olmayan grupta süre anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 19)

**Tablo 19: mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası demografik veri geliş şekli ve tedaviye başlangıç süreleri arasındaki karşılaştırma**

	mRS Düşüşü (+)		mRS Düşüşü (-)		P
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş	66.77 ± 12.98	69.00	72.14 ± 11.46	71.00	<b>0.046</b> <sup>t</sup>
Cinsiyet	Kadın	29 41.4%	10 34.5%		0.520 <sup>χ²</sup>
	Erkek	41 58.6%	19 65.5%		
Boy	166.40 ± 21.40	170.00	170.72 ± 7.41	173.00	0.211 <sup>m</sup>
Kilo	76.64 ± 11.62	75.00	79.00 ± 10.84	78.00	0.120 <sup>m</sup>
VKİ	27.05 ± 4.43	26.55	27.15 ± 3.51	26.20	0.718 <sup>m</sup>
Geliş Şekli	Kendi	19 27.1%	7 24.1%		0.757 <sup>χ²</sup>
	Ambulans	51 72.9%	22 75.9%		
Süre (Dakika)	143.77 ± 56.37	145.00	141.72 ± 50.22	145.00	0.914 <sup>m</sup>

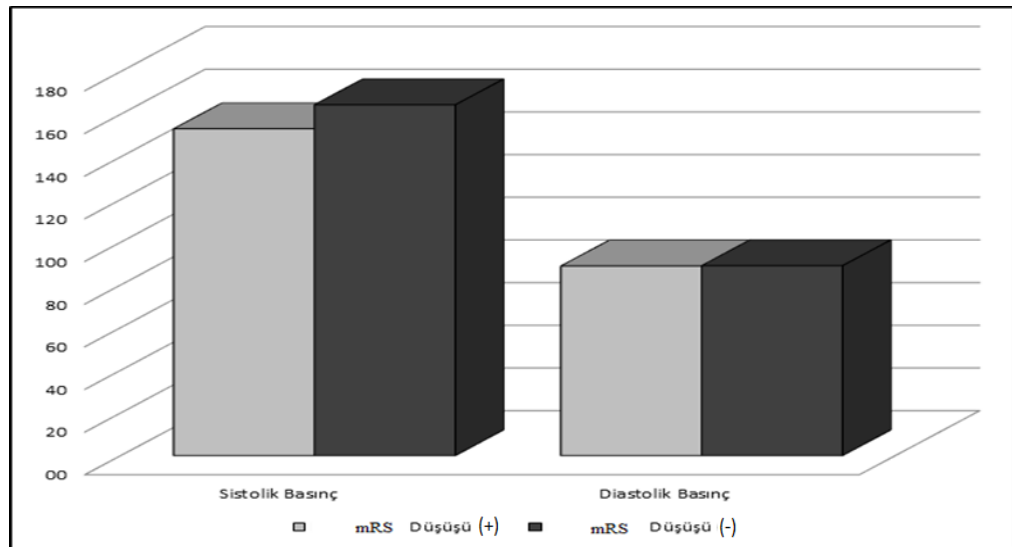
<sup>t</sup> t test / <sup>m</sup> Mann-whitney u test/ <sup>χ²</sup> Ki-kare test

mRS düşüşü olan grupta sistolik basınç değeri mRS düşüşü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. mRS düşüşü olan ve olmayan grupta diastolik basınç değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. mRS düşüşü olan ve olmayan grupta HT, KAH, KKY, PACE, kapak hastalığı, HL, DM oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. mRS düşüşü olan grupta AF, KBY oranı mRS düşüşü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. mRS düşüş olan ve olmayan grupta aktif sigara kullanım oranı, önceden sigara kullanım oranı, alkol kullanım oranı anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 20)

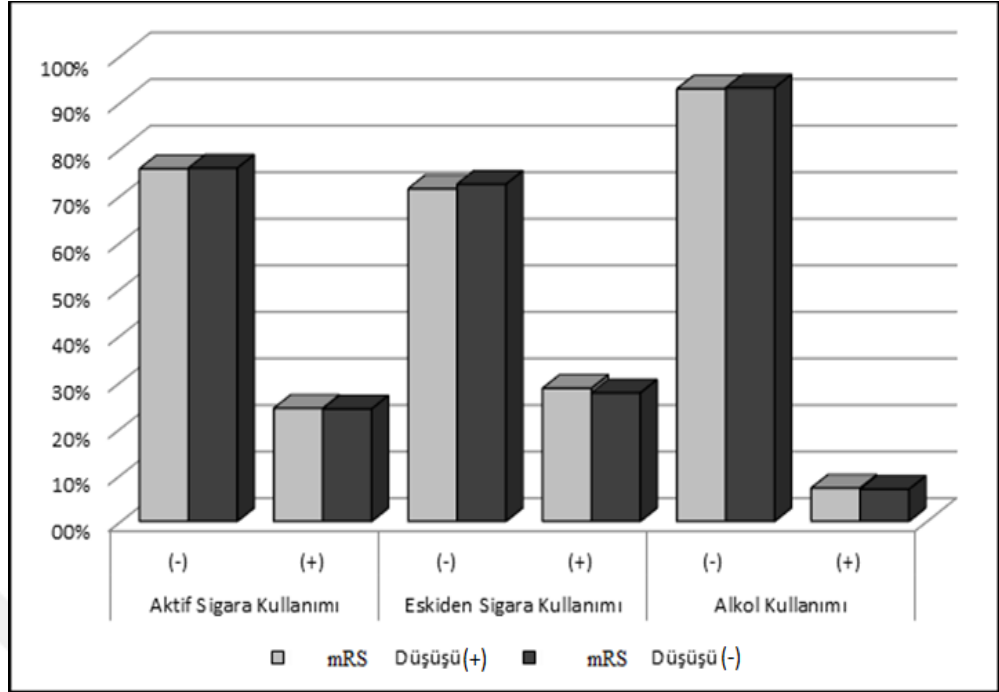
**Tablo 20: mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası klinik özgeçmiş, alışkanlıklar, kan basıncı karşılaştırması**

		mRS Düşüşü (+)		mRS Düşüşü (-)		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Sistolik Basınc		153.1 ± 23.3	150.0	164.4 ± 29.5	165.0	<b>0.023</b> <sup>m</sup>
Diastolik Basınc		88.8 ± 11.3	90.0	89.0 ± 15.0	90.0	0.966 <sup>m</sup>
HT	(-)	24	34.3%	10	34.5%	0.985 <sup>X</sup>
	(+)	46	65.7%	19	65.5%	
AF	(-)	57	81.4%	18	62.1%	<b>0.041</b> <sup>X</sup>
	(+)	13	18.6%	11	37.9%	
KAH	(-)	51	72.9%	21	72.4%	0.964 <sup>X</sup>
	(+)	19	27.1%	8	27.6%	
KKY	(-)	63	90.0%	24	82.8%	0.315 <sup>X</sup>
	(+)	7	10.0%	5	17.2%	
PACE	(-)	69	98.6%	29	100%	1.000 <sup>X</sup>
	(+)	1	1.4%	0	0.0%	
Kapak Hastalığı	(-)	65	92.9%	26	89.7%	0.595 <sup>X</sup>
	(+)	5	7.1%	3	10.3%	
HL	(-)	49	70.0%	22	75.9%	0.556 <sup>X</sup>
	(+)	21	30.0%	7	24.1%	
DM	(-)	49	70.0%	21	72.4%	0.810 <sup>X</sup>
	(+)	21	30.0%	8	27.6%	
KBY	(-)	62	88.6%	17	58.6%	<b>0.001</b> <sup>X</sup>
	(+)	8	11.4%	12	41.4%	
Aktif Sigara Kullanımı	(-)	53	75.7%	22	75.9%	0.988 <sup>X</sup>
	(+)	17	24.3%	7	24.1%	
Eskiden Sigara Kullanımı	(-)	50	71.4%	21	72.4%	0.921 <sup>X</sup>
	(+)	20	28.6%	8	27.6%	
Alkol Kullanımı	(-)	65	92.9%	27	93.1%	0.965 <sup>X</sup>
	(+)	5	7.1%	2	6.9%	

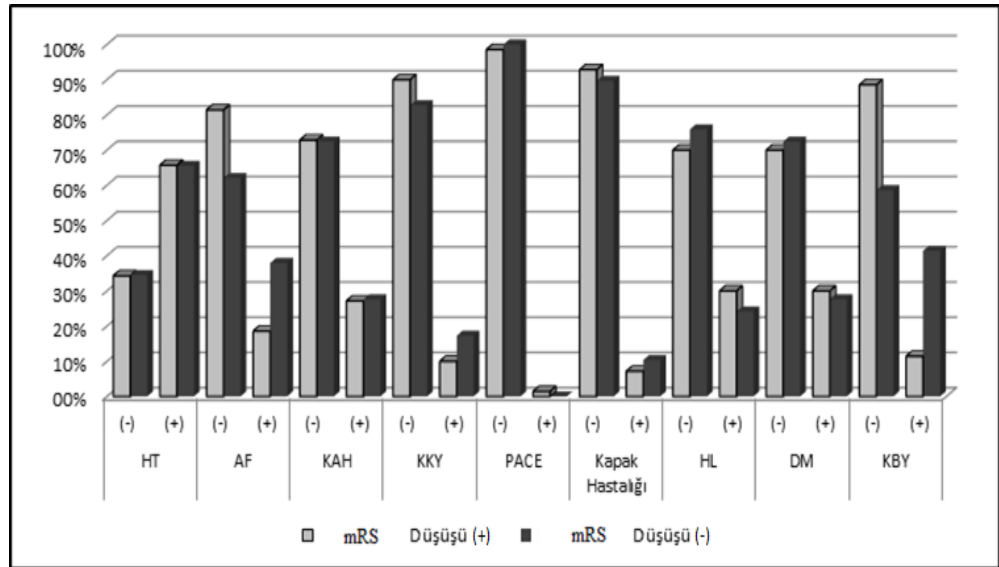
<sup>m</sup> Mann-whitney u test/ <sup>X</sup> Ki-kare test



**Şekil 11: mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası kan basıncının karşılaştırılması**



**Şekil 12: mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası alışkanlıkların karşılaştırılması**



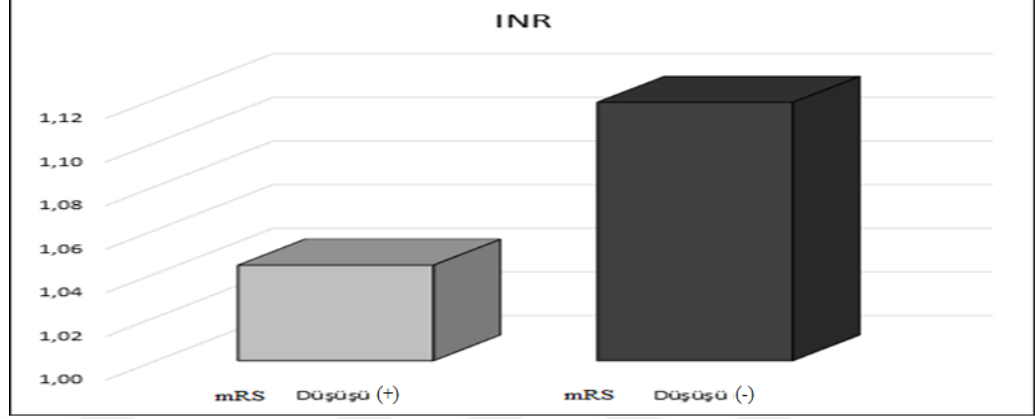
**Şekil 13: mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası klinik özgeçmiş karşılaştırılması**

mRS düşüş olan grupta INR değeri mRS düşüşü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. mRS düşüş olan ve olmayan grupta kan şekeri, LDL, HDL, HCT, RDW, HB, PLT, ALT değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. mRS düşüşü olan grupta üre, kreatin değeri mRS düşüşü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. mRS düşüşü olan grupta AST mRS düşüşü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. (Tablo 21)

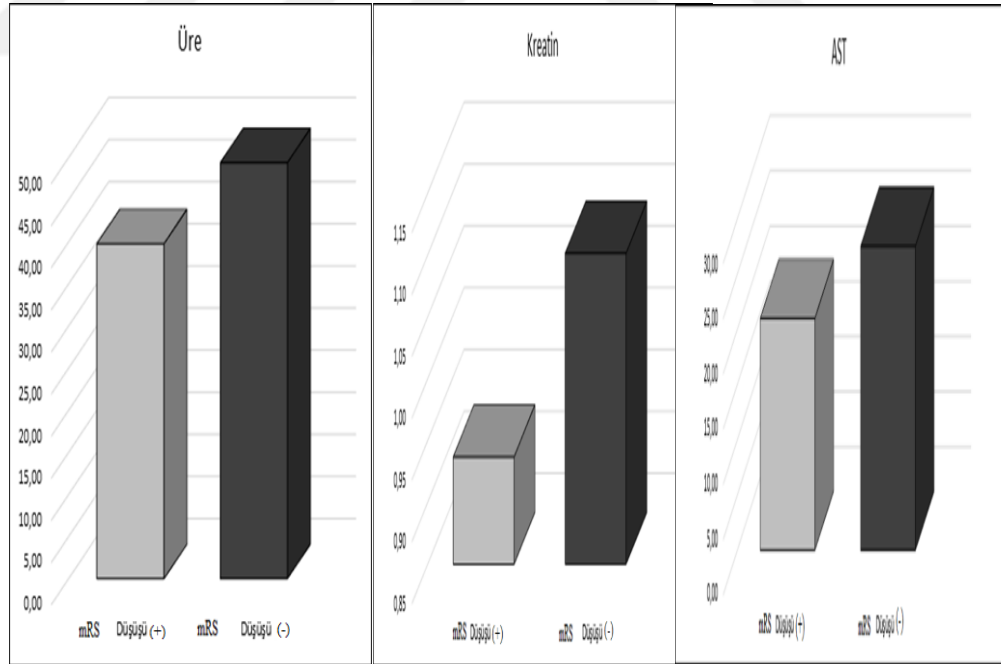
**Tablo 21: mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası kan tetkiki parametlerinin karşılaştırılması**

	mRS Düşüşü (+)		mRS Düşüşü (-)		P
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
INR	1.04 ± 0.21	1.03	1.12 ± 0.18	1.09	<b>0.032</b> <sup>m</sup>
Kan Şekeri	155.34 ± 93.54	121.00	171.66 ± 82.22	149.00	0.094 <sup>m</sup>
LDL	133.61 ± 40.12	127.00	127.56 ± 43.55	122.00	0.436 <sup>m</sup>
HDL	41.91 ± 9.33	41.00	41.81 ± 8.40	41.00	0.993 <sup>m</sup>
HCT	39.59 ± 5.52	40.05	38.94 ± 5.37	38.60	0.554 <sup>m</sup>
RDW	16.30 ± 2.22	15.90	16.98 ± 2.22	17.00	0.169 <sup>m</sup>
HB	12.80 ± 1.79	12.85	12.46 ± 1.79	12.50	0.323 <sup>m</sup>
PLT	230.73 ± 77.61	213.00	234.14 ± 70.99	230.00	0.528 <sup>m</sup>
Üre	39.76 ± 11.86	39.00	49.38 ± 20.01	44.00	<b>0.015</b> <sup>m</sup>
Kreatin	0.94 ± 0.31	0.89	1.10 ± 0.34	1.11	<b>0.014</b> <sup>m</sup>
ALT	17.74 ± 10.84	15.00	21.93 ± 11.90	18.00	0.098 <sup>m</sup>
AST	20.97 ± 8.84	19.00	27.52 ± 17.21	21.00	<b>0.041</b> <sup>m</sup>

<sup>m</sup>Mann-whitney u test



**Şekil 14: mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası INR değerlerinin karşılaştırılması**



**Şekil 15: mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası üre, kreatin ve AST değerlerinin karşılaştırılması**

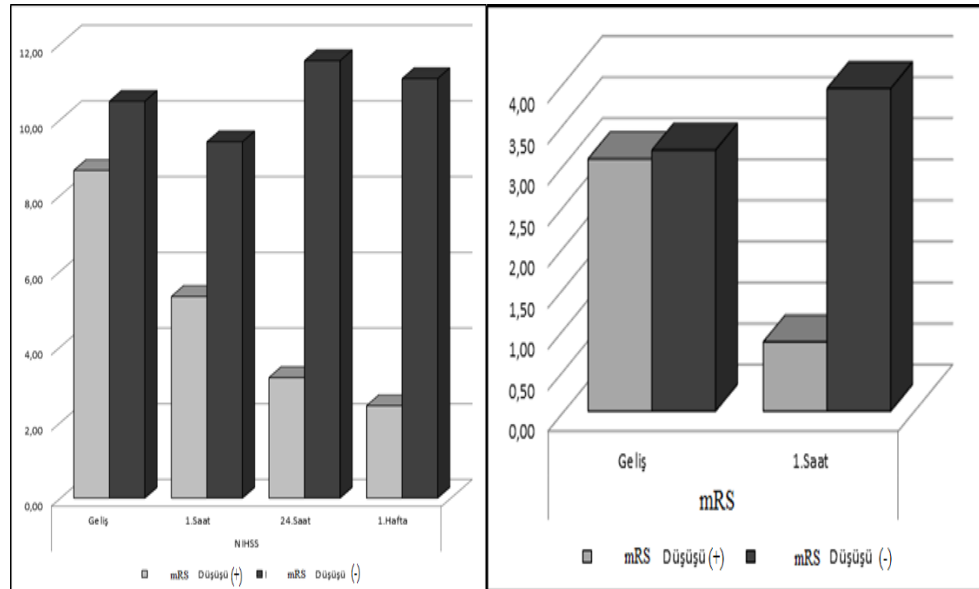
mRS düşüğü olan grupta geliş, 1.saat, 24.saat, 1. hafta NIHSS değeri mRS düşüğü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. (Tablo 22)

mRS düşüğü olan ve olmayan grupta geliş mRS değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. mRS düşüğü olan grupta 1.hafta mRS değeri mRS düşüğü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. (Tablo 22)

**Tablo 22: mRS düşüğü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası NIHSS ve mRS değerleri arasında karşılaştırma**

	mRS Düşüğü (+)		mRS Düşüğü (-)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
<b>NIHSS</b>					
Geliş	8.66 ± 3.25	9.00	10.48 ± 3.30	11.00	<b>0.013</b> <sup>m</sup>
1.Saat	5.33 ± 3.84	5.00	9.41 ± 4.48	10.00	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
24.Saat	3.19 ± 2.70	2.50	11.56 ± 5.37	12.00	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
1.Hafta	2.44 ± 2.35	2.00	11.08 ± 5.53	10.50	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
<b>MRS</b>					
Geliş	3.07 ± 0.79	3.00	3.18 ± 1.02	3.00	0.245 <sup>m</sup>
1.Hafta	0.84 ± 0.94	1.00	3.93 ± 1.49	4.00	<b>0.000</b> <sup>m</sup>

<sup>m</sup>Mann-whitney u test



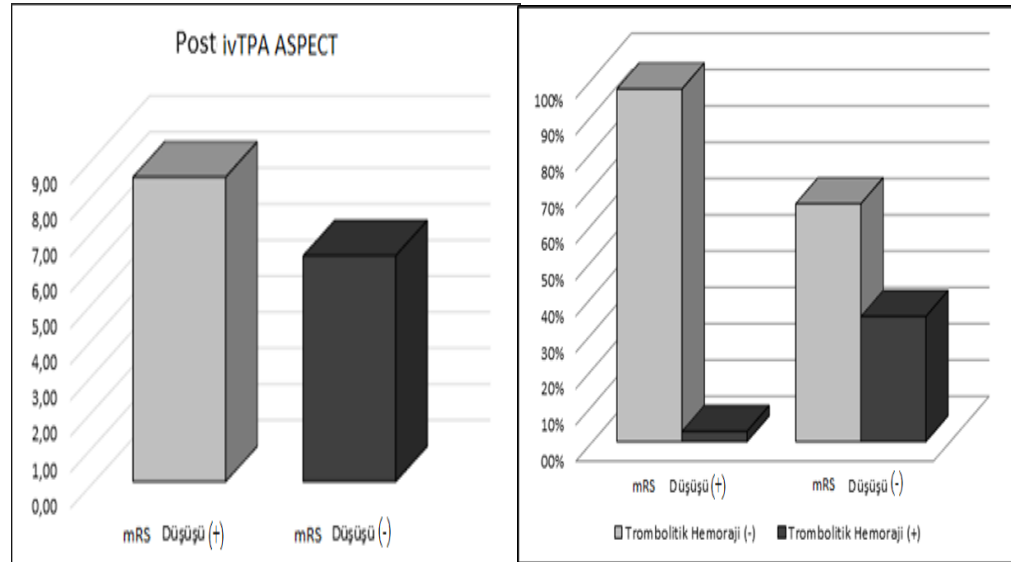
**Şekil 16: mRS düşüğü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası NIHSS ve mRS değerleri arasında karşılaştırma**

mRS düşüşü olan grupta post ivTPA ASPECT değeri mRS düşüşü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. mRS düşüşü olan grupta trombolitik hemoraji oranı mRS düşüşü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. mRS düşüşü olan grupta semptomatik hemoraji oranı mRS düşüşü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. mRS düşüşü olan grupta NIHSS düşüş oranı mRS düşüşü olmayan gruptan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksekti. (Tablo 23)

**Tablo 23: mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası ASPECT, hemoraji, mortalite ve NIHSS değişimi karşılaştırılması**

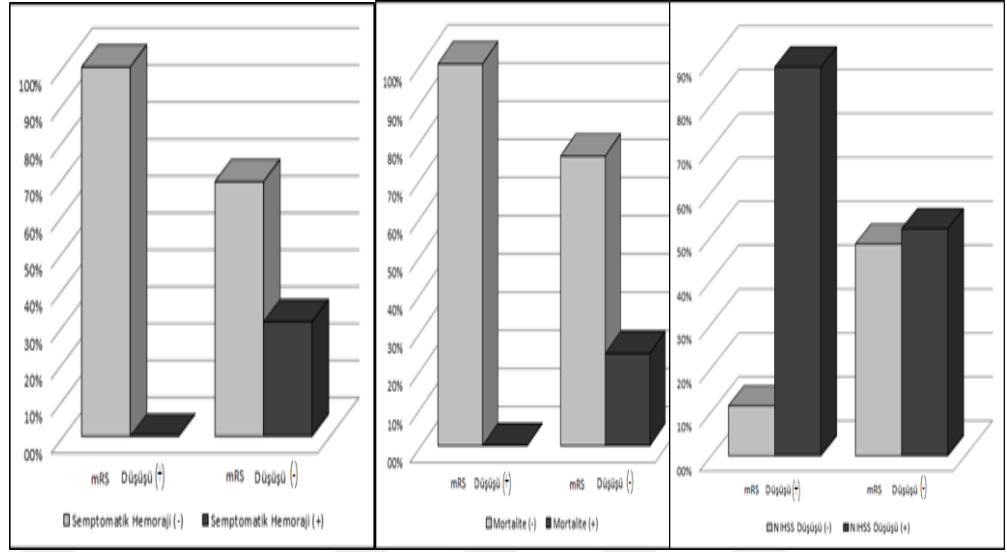
	mRS Düşüşü (+)		mRS Düşüşü (-)		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Post iv TPA sonrası ASPECT	8.46 ± 1.22	9.00	6.28 ± 2.19	7.00	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
Trombolitik Hemoraji (-)	68	97.1%	19	65.5%	<b>0.000</b> <sup>x</sup>
Hemoraji (+)	2	2.9%	10	34.5%	
Semptomatik Hemoraji (-)	70	100.0%	20	69.0%	<b>0.000</b> <sup>x</sup>
Hemoraji (+)	0	0.0%	9	31.0%	
Mortalite (-)	70	100.0%	22	75.9%	<b>0.000</b> <sup>x</sup>
Mortalite (+)	0	0.0%	7	24.1%	
NIHSS Düşüşü (-)	8	11.4%	14	48.3%	<b>0.000</b> <sup>x</sup>
NIHSS Düşüşü (+)	62	88.6%	15	51.7%	

<sup>m</sup> Mann-whitney u test/ <sup>x</sup> Ki-kare test



**Şekil 17: mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası ASPECT değerleri ve hemoraji karşılaştırılması**





**Şekil 18: mRS düşüşü olan (+) ve olmayan (-) gruplar arası semptomatik hemoraji, mortalite ve NIHSS değişikliklerinin karşılaştırılması**

## 5.TARTIŞMA

İnme tüm toplumları ilgilendiren ciddi dizabilite, morbidite, mortalite nedeni olan bir tablodur. İnme dünyada en sık ikinci mortalite nedenidir. DALY kayıpları göz önüne alındığında ise gelişmekte olan ülkelerde ikinci, gelişmiş ülkelerde üçüncü sırada yer alır<sup>15</sup>. Ülkemizde ise durum mortalitede ikinci sırada DALY kayıplarında üçüncü sıradadır<sup>14</sup>. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde insidans %42 azaldığı, gelişmekte olan ülkelerde ise iki kat bir artış olduğu belirtilmektedir<sup>206</sup>. Son 20 yılda inme nedenlerinin %80'ini oluşturan akut iskemik inmeye yaklaşım geliştirilen reperfüzyon temelli tedaviler ile değişmiştir. Bu tedavilerdeki asıl amaç; erken tanı ve en kısa sürede müdahale ile elektriksel aktivitenin görülmediği ama kalıcı doku hasarının henüz gelişmediği penumbra dokusunun infarkta dönüşmeden reperfüzyonunu sağlayarak doku kaybını azaltmaktır. Penumbra dinamik bir yapıdır ve her geçen dakikada penumbra dokusundan infarkt dokusuna katılım olduğundan bu reperfüzyon tedavilerinin bir an önce yapılması gerekmektedir. Bu tedavi yaklaşımı ile ivTPA için ilk 4,5 saat ve uygun hastalarda mekanik trombektomi için ilk 6 saat içinde müdahale yararı kesin kanıtlanmış ve güvenilir tedavi yöntemleridir<sup>206</sup>.

İntravenöz rekombinant teknoloji ile üretilen doku plazminojen aktivatör (rtTPA) tedavisi ilk olarak FDA'dan (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) 1996 yılında, 2002 yılında EMA'dan (Avrupa ilaç ajansı) endikasyon almış ve uzun yıllardır güvenle kullanılan fibrin spesifik bir ajandır. Ülkemizde ise 2006 yılında kullanım ruhsatı almıştır. rtTPA normalde endotel hücrelerince sentezlenen ve endotel membranında bulunan bir serin proteazdır. rtTPA fibrinoliz kaskatının son substratı olan plazminojeni plazmine yıkarak fibrin yıkıcı (trombolitik) etki ile oluşan fibrin filamentlerini yıkar. rtTPA plazmine bağlı plazminojene 1000 kat daha fazla affinitesi olduğundan lokal trombolitik etkisi güçlüdür. rtTPA bir çok sistemik tromboembolik olayda (periferik arter oklüzyonları, pulmoner emboli, miyokard enfraktüsü) sistemik olarak kullanılmaktadır. Etkinliği uygulama zamanına bağlı olarak değişmektedir. Bir hastada olumlu klinik sonuç almak için tedavi uygulaması gereken hasta sayısı (NNT) tedavinin etkinliğini gösteren bir

parametredir. 90 dakikadan önce uygulamaya başlanan rtTPA için 4.5 hastadan biri (NNT=4.5), 90-180 dakika arasında 9 hastadan biri (NNT=9), 180-270 dakika arasında ise 14 hastadan biri (NNT=14) düzelmektedir<sup>206</sup>.

Diyabet ve prediyabet inme için bağımsız bir risk faktörü olmasının yanında inme geçiren hastalarda prognozu belirleyen önemli faktörlerden de biridir. Yapılan restrospektif bir çalışmada inme öyküsü olan hastaların %25'inde prediyabet, %25-45'inde ise diyabet öyküsü olduğu saptanmıştır<sup>124</sup>. Ayrıca inmeli hastalarda mortalite için de güçlü bir faktördür. 65 yaşın üstündeki inme geçirmiş bireylerde mortalite sebebi diyabet ile ilişkilendirilmektedir<sup>26</sup>. İnme geçirmiş diyabeti olan hastalarda düzensiz kan şekeri kontrolü erken ve geç dönemde prognoz üzerine olumsuz etkisi mevcuttur, ayrıca dizabilite, mortalite, hastanede yatış süresi ve vasküler demans riskini de arttırmaktadır<sup>46</sup>. Prediyabet ve diyabet varlığı rtTPA tedavisi verilen akut iskemik inmeli hastalarda erken dönemde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir<sup>50</sup>. Bu durum kan şekeri yüksekliğinin ve artmış insülin düzeyinin penumbranın reperfüzyonunu bozması, semptomatik hemoraji riskini artırması ile açıklanmaktadır. Yüksek glukoz düzeyi ayrıca geç dönem klinik sonlanımı kötü etkilemektedir. rtTPA tedavisi verilen hastalarda irregüle glukoz düzeyi olan hasta grubu ile regüle glukoz düzeyi olan hastalarda 3 aylık mRS karşılaştırıldığında irregüle glukoz düzeyine sahip hastaların mRS düzenli gruba göre 2 kat fazla idi<sup>48</sup>. Çalışmamızda acile geliş kan glukoz düzeyleri arasında rtTPA verilen hastalarda erken klinik prognozu iyi olan yani NIHSS skoru düşmesi ve mRS düşmesi gözlemlenen grupla gözlemlenmeyen grup arasında istatistiksel bir fark yoktu.

Hipertansiyon iskemik inme ve hemorajik inme için en önemli değiştirilebilir bir risk faktörüdür. İnme insidansı, hem sistolik hem de diyastolik basınçla orantılı olarak artar, rölatif riski erkeklerde 3,1 kat ve kadınlarda 2,9 kat artırır. Klinik çalışmalar hipertansiyonun risk faktörü olmasının yanında inme geçiren hastalarda prognozu da etkileyen önemli bir etken olduğunu ortaya koymuştur. Önceden hipertansiyon tanısı olan hastalar, normotansif hastalara kıyasla küçük miktarlarda penumbraya ve daha büyük infarktlara sahiptir, ancak düşük kan basıncı da inmede zararlıdır<sup>227</sup>. Ortalama sistolik kan basıncınının 16 mmHg düşmesi inmeye bağlı mortaliteyi belirgin azalttığı gösterilmiştir<sup>39</sup>. İskemik

inmeli 17.398 hastanın alındığı International Stroke Trial adlı geniş çaplı bir çalışmada başlangıçtaki sistolik kan basıncı ile sonuçlar arasında U şeklinde bir ilişki olduğu belirtildi. Yüksek sistolik kan basıncı, tekrarlayan iskemik inme riskindeki artışla (130 mmHG'ye karşı >200 mmHg sistolik kan basıncı ile %50 daha fazla nöks riski) ilişkilendirilirken, düşük sistolik kan basıncı (<120 mmHg) koroner arter hastalığı ile ilgili ölümlerle ilişkilendirilmiştir<sup>228</sup>. Akut inmeli 19.000'den fazla hastayı içeren 16 antihipertansif ilaç çalışmasının 2014 meta-analizinde, iskemik inmenin erken döneminde kan basıncı düşüşünün fonksiyonel sonuç üzerine hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir<sup>229</sup>. Buna karşılık Qinqin C. ve arkadaşlarının 660 inme geçirmiş hastada antihipertansif tedavi alan ve almayan randomize kontrollü çalışmasında univaryant analizde antihipertansif tedavi alan 284 hastanın 3 ay sonraki klinik sonlanımın (mRS iki ve ikinin altı) daha iyi olduğu görülmüştür<sup>230</sup>. Benzer şekilde NINDS rt-PA stroke çalışmasında rt-PA alan ve almayan hastalar arasında antihipertansif tedavi alan hastaların hem tpa alan grupta hem de plasebo grubunda 3 ay sonundaki fonksiyonel iyileşme daha iyi sonlanmıştır<sup>231</sup>. Çalışmamızda akut iskemik inme ile gelen hastalarda sistolik kan basıncı mRS ve NIHSS düşüşü olan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha düşük gözlemlendi. rt-TPA tedavisine yanıtta ve klinik prognozda hipertansiyonun olumsuz etkilerinin olduğu görüldü.

Kronik böbrek yetmezliği inme için bir risk faktörüdür. Böbrek yetmezliği olan hastalarda GFR<60mL/dk/1.73m<sup>2</sup> olan hastalarda iskemik inme riski %3 artmış olduğu gösterilmiştir<sup>102</sup>. GFR'deki düşüş ile inme riski korele olarak artmaktadır<sup>103</sup>. GFR değerinin 30 mL/dk altında olması iskemik inme geçiren hastalarda hemorajik transformasyon riskini arttırmaktadır<sup>104</sup>. Kronik böbrek yetmezliği akut iskemik inmeli hastalarda kötü prognoza neden olmakta ve mortaliteyi arttırmaktadır<sup>100</sup>. KBY olan inme nedeni ile hastanede yatan hastalarda mortalite daha yüksektir<sup>103</sup>. Lulu X ve arkadaşlarının 628 endovasküler rekanalizasyon tedavisi alan hastalarda böbrek yetmezliği olan grupta, böbrek fonksiyonu normal olan grup karşılaştırılmıştır. Üç ay sonunda böbrek yetmezliği olan grupta rekürren inme riskinin daha fazla olduğu, fonksiyonel bağımsızlığın ise daha kötü olduğu ortaya konulmuştur. Ancak fonksiyonel iyileşme ve mortalite ile ilişkili bulunmamıştır. 2014 yılında yapılan

53 bin üzerinde hastanın içinde bulunduğu bir meta-analizde ise böbrek yetmezliği olan hastalarda trombolitik sonrası mortalite daha fazla bulunmuş, semptomatik ve asemptomatik intrakranial kanama oranları arasında anlamlı bir fark saptanmamış, sonuç olarak trombolitik tedavinin böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenle kullanılabileceğinden bahsedilmektedir<sup>232</sup>. Bizim çalışmamızda mRS düşüşü gözlenen hastaların özgeçmişinde kronik böbrek hastalığı öyküsü anlamlı olarak düşüş olmayan gruba göre daha azdı. Aynı şekilde laboratuvar değerlerinde mRS düşüşü gözlenen grupta üre ve kreatin değerleri düşüş olmayan gruba kıyasla daha düşüktü. Sonuç olarak fonksiyonel iyileşme pencersinden bakıldığında kronik böbrek hastalığı varlığı prognozu kötüleştiren bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

INR (Internatiol Normalized Ratio) ile antikuagülan kullanan hastalarda uluslararası laboratuvarlarda aynı standardizasyonun sağlanması için oluşturulmuş bir ölçektir. INR yüksekliği rt-TPA uygulamasında kanama riskini arttırabileceği için akut inme tedavi rehberlerinde bu durum ile ilgili çekinceli yaklaşımlar süregelmiştir. İlk 3-4,5 saat arası rt-TPA tedavisinin etkinliğini kıyaslayan ECASS-III çalışma kriterlerinde oral antikuagülan kullanımı bir dışlama kriteridir<sup>233</sup>. 2018 AHA/ASA inme tedavi kılavuzunda ise INR>1.7 üstünde ise rt-TPA verilmemesi önerilmektedir<sup>5</sup>. INR değeri 1,2-1,7 olan varfarin etkinliği suboptimal olan hastalarda rt-TPA verilebileceği belirtilmektedir. INR düzeyi 1,2-1,7 arasında olan 3-4,5 saat arası gelen hastalarda kesin bir fikir birliği olmamakla birlikte genel kanı verilmesi yönündedir. Varfarin kullanan hastalarda akut iskemik inme tedavisi uygulamasında varfarin kullanımının ve INR yüksekliğinin tedavi komplikasyonlarını araştıran bir meta-analizde 45 bin üstünde rt-TPA verilen hasta bilgileri retrospektif taranmış ve yaş, komorbiditeler ve inme şiddeti gruplar arası standardize edildikten sonra INR düzeyi 1,7 altında olan ve varfarin kullanmayan hastalarda semptomatik intraserebral kanama riski açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca mortalite ve fonksiyonel bağımsızlık skorlarında anlamlı bir fark elde edilememiştir<sup>243</sup>. Ying X ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise varfarin kullanan INR düzeyi ortalaması 1,2 olan (1,07 ile 1,4 arası) hastalar ile kullanmayan hastaların rt-TPA sonrası

komplifikasyon ve klinik sonlanımı araştırılmıştır. Sonuçlarda varfarin tedavisi alanlarda semptomatik intrakranial hemoraji oranı tedavi almayanlara göre yüksekti (%5,7 ye karşılık %4,6) ancak gruplar arası komorbidite standardizasyonu yapıldıktan sonra istatistiksel bir anlam yoktu. Diğer taraftan sistemik kanama, hastane yatışındaki mortalite oranları arasında bir fark yoktu<sup>235</sup>. Haris K. ve arkadaşları tarafından yapılan 794 hastanın rt-TPA sonrası semptomatik intraserebral kanama olan ve kanama olmayan grupların 9,6 yıl boyunca laboratuvar değerleri arasındaki ilişkiyi temel alan çalışmasında ise başvuru INR değerinin iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir<sup>236</sup>. Çalışmamızda ise mRS düşüşü gözlenen grupta mRS düşüşü gözlemlenmeyen gruba göre INR değeri anlamlı olarak daha düşüktü.

Atrial fibrilasyon (AF) iskemik inme için yaş farketmeksizin bağımsız bir risk faktörüdür. Tüm inmelerin %25'i, kardiyembolik inmelerin ise %45 'inden sorumlu tutulmaktadır<sup>86</sup>. Yaşla birlikte insidansı ve prevalansı artmaktadır. 50-59 yaş arasında prevalansı %1,5 olmasına karşın 80-89 yaş aralığında %23,5'tur<sup>16</sup>. AF'si olan inme hastalarının AF'si olmayan inme hastalarına göre mortalitesi iki kat daha yüksektir<sup>237</sup>. Framingham Çalışmasından elde edilen veriler, AF hastalarında inme riskinin 3 ile 5 kat arttığını göstermiştir<sup>238</sup>. AF iskemik inme için inme şiddeti, inme rekürrensi ve mortalitesi için ayrı ayrı bağımsız bir risk faktörüdür. AF nedenli iskemik inme geçirmiş hastaların ancak %39'unun 5 yıllık bir yaşam süresi mevcuttur ve %21'i tekrar inme geçirmektedir<sup>28</sup>. Atrial fibrilasyona bağlı inmelerde olası daha büyük trombus embolizasyonuna bağlı olarak, karotis arter hastalığına bağlı olan inmeden daha şiddetli iskemik inmeler ve daha uzun semptom süresi içeren GİA'lar ile ilişkilidir. Bu ilişki, AF'li hastalarda ve karotis hastalığı olanlarda iskemik inmeleri iki ana çalışmada karşılaştıran bir raporda göstermiştir. Bu raporda hemisferik inmelerin retinal inmelere oranı AF'li hastalarda 25'e karşı 1 iken, karotis arter hastalığı olanlarda 2'ye 1'dir<sup>239</sup>. Sonuçta AF'li inme hastalarında AF'si olmayan iskemik inme hastalarına göre daha fazla dizabilite ve mortalite oranına sahip olduğu ortaya koyulmuştur. AF sadece iskemik inmenin değil miyokard infarktüsü riskini de iki kat arttırmaktadır<sup>90</sup>. AF diyabet ve hipertansiyon olmamasına rağmen böbrek yetmezliği veya proteinüri riskini iki

kat arttırmaktadır<sup>91</sup>. Bizim çalışmamızda ise mRS düşüşü olan grupta AF sıklığı, mRS düşüşü olmayan gruptan daha düşüktü. AF varlığı literatüründe desteklediği gibi çalışmamızda fonksiyonel iyileşme üzerine olumsuz etkiye sahip olmuştur.

RDW tam kan sayımı ölçümü içinde yer alan çalışılması kolay ve maliyeti düşük bir laboratuvar belirteçidir. Bu nedenledir ki günümüze kadar yapılan RDW ile ilgili çalışmalar birçok hastalıkla ilişkisini araştırmakta ve bir biobelirteç olarak kullanılabilirliğini sorgulamaktadır. Bu çalışmalardan ilki 2009 yılında Ani ve ark. yaptığı 480 hastanın 10 yılı aşkın takipleri sonrası inme geçiren hastalarda RDW değerleri inme geçirmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur. RDW yüksekliği inme için bir risk faktörü olarak değerlendirilmiş olup inme geçiren hastalarda RDW yüksek olan bireylerde kardiyovasküler ve diğer nedenlere bağlı ölümün daha yüksek olduğu saptanmıştır<sup>240</sup>. 2019 yılında 31 çalışmanın ve 3 milyonu aşkın hastanın alındığı bir meta-analiz sonuçlarına göre iskemik inme hastalarında RDW düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve RDW yüksekliği bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir, buna karşın subaraknoid kanamada (SAK) anlamlı bulunmamıştır. RDW yüksekliği AF ve diyabet gibi inme riskini arttıran diğer komorbid durumlarda da yüksek bulunmuştur. Ayrıca yüksek RDW düzeyleri taburculuk sırasında olumsuz fonksiyonel sonuç ile ilişkili bulunmuştur. RDW yüksekliği yüksek mortaliteye sahip hastalarda diğer demografik verilerden (yaş, cinsiyet dağılımı, ırk) bağımsız olarak yüksek çıkmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur<sup>241</sup>. İnme hastalarında fizik tedavi ve rehabilitasyona verilen yanıt ile rehabilitasyona kabul sırasında RDW düzeyi karşılaştırılması sonucunda yüksek RDW düzeyi olan hastalarda kötü rehabilitasyon sonucu ile ilişkilendirilmiş, ancak rehabilitasyon sonuçları için bağımsız bir risk faktörü olmadığı sonucu ortaya koyulmuştur<sup>242</sup>. rt-TPA tedavi verilen anterior sirkülasyon enfarktı 602 hastanın inme şiddeti ve 1 yıllık sağkalımının RDW ile ilişkisini araştıran retrospektif bir çalışmada ise RDW yüksekliği olan hastalar daha yaşlı, hipertansiyon ve kardiyak hastalık komorbiditesi daha yüksek saptandı. Enfeksiyona yakalanan hastalarda RDW ile C-reaktif protein korele olarak yüksek bulundu. RDW düzeylerinin başvuru üzerindeki inme şiddeti, 24 saat sonraki nörolojik tablo ve semptomatik hemoraji ile ilişki

saptanmadı. RDW yüksekliği olan hastalarda 1 yıllık sağ kalım daha düşük saptandı<sup>243</sup>. Bu çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda rt-TPA sonrasında iyi klinik sonuçlanım kabul edilen mRS ve NIHSS skorundaki düşüş gösteren grup ile düşüş göstermeyen grup arasında başvuru RDW değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. Literatürdeki çalışmaların genelinde RDW iskemik inme hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmasına karşın prognoz tayini açısından çelişkili sonuçlar mevcuttur. RDW değerinin dinamik bir değer olması ve tiroid hastalıkları, hematolojik bozukluklar, beslenme yetersizliği, vitamin B12, folik asit, demir eksikliği gibi durumlardan etkilenmesi prognoz gibi uzun süre stabil seyretmesi gereken bir parametre olmasını zorlaştırmaktadır<sup>244</sup>.

Hematokrit (htc) kan viskozitesini gösteren en iyi kan parametrelerinden biridir. Artmış kan hematokrit düzeyleri kan viskozitesinde yükselmeye neden olmaktadır. Kan viskozitesindeki artış ise serebral perfüzyon üzerinde azalmaya neden olabilmektedir. 1965 yılında Gottstein hemoglobin düzeyindeki artış ile serebral perfüzyonun azaldığını ortaya koymuştur<sup>245</sup>. Thomas ve arkadaşlarının 10 yıl sonra ise 81 erkekte yaptığı çalışmada artmış htc değerlerinin serebral perfüzyonu azalttığını göstermiştir<sup>246</sup>. Hemoglobin ve htc'nin inme üzerine etkilerini araştıran çalışma sayısı sınırlı olmak ile beraber ilk çalışmalar 1971 yılında Gordon ve arkadaşlarının yayınladığı Framingham Kalp Çalışması içinde yer almaktaydı. Çalışmada araştırmacılar, hemoglobinin, hipertansiyon, bozulmuş kalp fonksiyonu, sigara kullanımı, elektrokardiyografik olarak tanımlanan sol ventrikül hipertrofisi, hiperkolesterolemi ve bozulmuş glukoz toleransı ile birlikte inme oluşumuna önemli bir katkıda bulunabileceğini fark ettiler. Ek olarak, Framingham Kalp Çalışmasının bir alt analizi, hemoglobin ve inme arasında daha doğru bir ilişki ortaya çıkardı<sup>247</sup>. Hemoglobin değerleri üst sınıra yakın bireylerde inme sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu. Toghi ve arkadaşlarının Japonya'da yaptığı 432 katılımcının olduğu postmortem bir çalışmada iskemik inme sıklığı hematokrit değeri  $>0,51$  üstünde olan hastalarda değeri  $<0,30$  olanlara göre 9,6 kat arttığı gösterildi<sup>248</sup>. AF'li ve inme geçirmiş hastalarda hematokrit değerlerinin mortalite üzerinde etkisini araştıran başka bir çalışmada ise hematokrit değerlerinin  $>0,50$  olan inme hastaları ile  $<0,50$  olan



inme geçirmiş hastalar arasında mortalite 2 kat artmıştır, ayrıca inme geçiren hastaların büyük kısmında hematokrit değeri  $>0,50$  üstünde olduğu saptanmıştır<sup>249</sup>. Wannamethee ve arkadaşlarının 9,5 yıl boyunca 7346 hastayı retrospektif olarak takip etmişler ve 123 hastada inme bu süreçte meydana gelmiş. Yaş, fiziksel aktivite, sosyal parametreler, sigara içme alışkanlığı, vücut kitle indeksi, diyabet varlığı ve iskemik kalp hastalığı durumu için düzeltme yapıldıktan sonra, 0,51'den yüksek hematokrit değerlerinin artmış inme riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuş. Bu çalışmada yüksek hematokrit varlığı iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair destekleyici veriler sunmuştur<sup>250</sup>. Sacco ve arkadaşlarının 2007 yılında hematokrit ve iskemik inme sonrasındaki mortaliteyi karşılaştırdığı çalışmada 3481 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiş ve hematokrit seviyelerine göre 4 gruba ayrılmıştır. Birince ve dördüncü hafta mortalite oranları değerlendirilmiş olup birinci, ikinci ve üçüncü grupta kadın ve erkek cinsiyette benzer iken dördüncü yani yüksek hematokrit grubuna sahip hastalarda kadınlarda erkeklerden daha yüksek mortalite oranları bulundu. Erkekler tüm gruplarda benzer mortalite oranlarına sahipken  $>0,50$  hematokrit seviyesine sahip dördüncü gruptaki kadınlarda mortalite sonuçları en kötü idi. Özetle, kadınlarda 0.46'dan yüksek hematokrit düzeyinin, iskemik inme sonrası 28 günlük mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir. Gotoh ve ark. 2585 hastanın prospektif olarak 19 yıl izlendiği çalışmada 210 hasta iskemik stroke geçirmiş, hematokrit değerlerine göre cinsiyete bağlı olarak dört gruba ayrılmış ve sonuçlar hematokrit ile inme insidansı arasında U şeklinde bir ilişki ortaya koymuştur. Spesifik sonuçlar hem düşük hematokrit seviyesi olan grupta hem de en yüksek hematokrit seviyesi olan grupta inme insidansı artmıştır<sup>251</sup>. Son olarak Çin'de yayınlanan Renling ve arkadaşlarının 93299 hasta prospektif olarak 9 yıl boyunca takibe alınmış ve 3624 hasta inme geçirmiş. Diğer çalışmalardaki gibi hematokrit seviyesine ve cinsiyetlerine göre gruplara ayrılan hastalarda hematokrit değeri yüksek olan grupta inme insidansı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İskemik inmede hematokrit değerlerindeki yükseliş iskemik inme insidansı ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına karşın intraserebral kanama hastalarında bu ilişki gözlemlenmedi<sup>253</sup>. Bizim çalışmamızda akut iskemik inme ile acile gelen

hastalarda rt-TPA verildikten sonra klinik sonlanımı iyi olan NIHSS ve mRS düşüşü gösteren hastalarda düşüş olmayanlara göre hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunmamıştır.

Obezite inmeli hastalarda bilinen bir risk faktörüdür. Obezite değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan parametrelerden biri ise vücut kitle indeksi (VKİ) olarak bilinen boy uzunluğunun metre cinsinden karesinin kilogram cinsinden vücut ağırlığına bölünmesi ile bulunur. VKİ 25-30 arası aşırı kilolu, 30-40 arası obez, 40 üstü ile morbid obez olarak tanımlanmaktadır. Aşırı kilo grubundaki hastalarda normal kiloya sahip bireylere göre inme riski %22, obez grubundaki hastalarda ise %64 artmıştır<sup>63</sup>. Obeziteye sahip bireylerde ayrıca iskemik inme için risk faktörü olan diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, AF gibi komorbid hastalıklarda sıklığı<sup>16</sup>. Obezitenin iskemik inmeye yol açma mekanizması kesin bilinmemekle birlikte artmış yağ dokusunun insülin direncini arttırmakta, ayrıca proinflamatuvar etki ile ateroskleroza arttırdığı düşünülmektedir<sup>20</sup>. TEMPiS (Telemedical Project for Integrative Stroke Care) çalışmasında VKİ'nin iskemik inme ve GİA hastalarında mortalite ve fonksiyonel klinik sonlanım üzerine olan etkisi çalışılmıştır. İnme veya GİA olan aşırı kilolu ve obez hastalar, VKİ <25 olan hastalara göre daha iyi sağkalıma ve daha iyi bir sağ kalım ve ölümcül olmayan fonksiyonel klinik sonlanım sonuçlarına sahipti<sup>254</sup>. 97 prospektif çalışmanın ele alındığı bir meta-analiz sonucunda ise aşırı kilolu grup ile obez hastaların normal kilolu gruba göre koroner arter hastalığı ve inme riskinin daha yüksek olduğu sonucu bulunmuştur<sup>255</sup>. Japonya'da yapılan bir prospektif çalışmada ise VKİ olan kadınlar ile VKİ  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup> olan erkeklerde hem iskemik inme hem hemorajik inme riski diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. VKİ  $\leq 18,5$  kg/m<sup>2</sup> olan erkekler, beyin infarktı açısından anlamlı derecede daha yüksek risk altında bulundu. Kendi çalışmamızda ise rt-TPA tedavisi sonrasında NIHSS değeri düşüşü olan grupta VKİ, düşüş olmayan gruptan daha düşüktü. mRS düşüşü olan grup ile düşüş olmayan grup arasında VKİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Karaciğer fonksiyonlarını gösteren enzimler olan ALT (alanin amino transferaz) ve AST (aspartat aminotransferaz) glutamat metabolizmasını düzenleyici

enzimlerdir. Yüksek glutamat düzeyleri nörotravmalı hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir. Ayrıca karaciğer enzim düzeyleri ile inme insidansı ve prognozu açısından çalışmalar sınırlıdır. Ruban ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı bir çalışmada karaciğer hastalığından bağımsız olarak GGT (gama-glutamil transpeptidaz) düzeylerinin yüksekliği iskemik inme ile ilişkili bulunmuştur ancak hemorajik inme ile ilişki bulunamamıştır. Yine aynı çalışmada yüksek AST değerleri intraserebral hemoraji ile ilişkili bulunmuştur<sup>257</sup>. Almanya’da yapılan karaciğer enzimleri ve inme arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada ise AST çalışılmamış, GGT düzeylerindeki artış iskemik ve hemorajik inme ile ilişkilendirilmiş, ALT seviyesindeki artış ise hemorajik inme ile bağlantılı olduğu sonucu ortaya konmuştur<sup>258</sup>. Bizim çalışmamızda ise AST değerleri mRS düşüşü yaşanan iyi klinik sonlanıma sahip hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmasına karşın ALT değerlerinde istatistiksel bir fark yoktu. AST ve ALT değerleri NIHSS düşüşü olan ve olmayan grup arasında karşılaştırıldığında ise her iki parametre için istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

Platelet sayısı ve fonksiyonları iskemik inme ve hemorajik inme oluşumunda büyük önem arz etmektedir. Ortalama platelet hacmi (mean platelet volume-MPV) trombosit döngüsünün bir belirteci olarak kabul edilir. Yüksek platelet miktarı ile yüksek MPV birlikteliği tromboz riskini artırır. Platelet sayısının ve MPV’nin primer intraserebral kanamada kötü klinik sonlanım için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir<sup>259</sup>. Platelet sayısı ve MPV iskemik inmeli hastalar ile ilgili çalışmalarda sıkça araştırılmıştır. Bu çalışmalar tutarsız sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bazı çalışmalarda iskemik inmeli hastaların kontrol grubu ile kıyaslandığında artmış platelet sayısı ve MPV’ye sahip olduğu bulundu<sup>260</sup>. Buna karşın bazı çalışmalarda ise tam tersi bir sonuç ortaya konmuştur<sup>261</sup>. Ayrıca bir kısım çalışma ise Platelet sayısı ve MPV değerlerinin iskemik inme ile bir ilişkisinin olmadığı yönündendir<sup>262</sup>. 34 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz sonucunda ise platelet sayısı iskemik inme hastalarında kontrol grubuna göre belirgin daha düşük bulunmuştur. MPV ise hem iskemik hem hemorajik inmeli hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır<sup>263</sup>. Çalışmamızda ise rt-TPA sonrası NIHSS ve mRS düşüşü görülen ve görülmeyen gruplar arasında platelet düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.



## 6.SONUÇ

İnme dünyada mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. İnmelerin alt grupları arasında ise iskemik inme tüm inmelerin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Son yirmi yılda giderek yaygınlaşan akut iskemik inme ile acile başvuran hastalarda revaskülarizasyonu amaçlayan tedavi yöntemleri ile büyük bir halk sağlığı sorunu olan iskemik inmenin topluma yarattığı ağır yükü azaltmak en öncelikli hedeflerden biri haline gelmiştir. Bu tedaviler için en önemli kriter hastaneye başvuru süresi, verilecek tedaviye uygun kuagülasyon şartlarına sahip olmasıdır.

Revaskülarizasyon tedavilerinden ilki olan rt-TPA tedavisine başlamadan hastalar üzerinde etkisini öngörebileceğimiz bazı parametrelere sahip olmak tedavi stratejilerini planlamada bize yol gösterici olabileceğini düşündük. Bu amaçla maliyet etkin, kolay uygulanabilir ve hali hazırda rutin tetkikler arasında olan bir biyobelirtece ihtiyaç duyduk. RDW tam kan sayımı parametreleri içinde yer alan, hızla sonucuna ulaşabildiğimiz bir parametre olması nedeni ile çalışmamızda rt-TPA verilen hastalarda prognoz üzerinde yol gösterici bir rolünün varlığını araştırdık. RDW dışında yine belli başlı kan laboratuvar tetkikleri, hastanın vital değerleri, çalışmamızda yer bulmuştur.

Çalışmamızın sonuçlarına göre RDW akut iskemik inme tanısı ile rt-TPA verilen hastalarda erken dönem nörolojik iyileşme, erken dönem fonksiyonel iyileşme açısından anlamlı bulunmamıştır. Literatürde yapılan çalışmalarda kan RDW düzeyi yüksek olması iskemik inme için anlamlı bulunsa da çalışmamızda rt-TPA tedavisi sonrası prognoz tayini açısından yetersiz bulunmuştur. Çalışmamızda AF varlığı, üre, kreatin yüksekliği, VKİ yüksekliği, AST yüksekliği, sistolik kan basıncı yüksekliği kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Gelecekte daha büyük örneklem grubu ve daha uzun takip süreleri ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

# KAYNAKLAR

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2064-89.
2. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology* 2015;45(3): 161-76.
3. Kumral E. Serebrovasküler hastalıkların epidemiyolojisi. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara Güneş Tıp Kitabevi; 2009, 37-50.
4. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:457-507.
5. Furie KL, Jayaraman MV. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2018.
6. William Whiteley. Blood Markers for the Prognosis of Ischemic Stroke, A Systematic Review. (*Stroke*. 2009;40:e380-e389)
7. Tonelli M, Sacks F, Arnold M. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*. 2008; 117:163-168.
8. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50:40-47.
9. Cantaro S, Piva E. [Hematological and iron parameters to predict mortality in ESRD]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia*. 2005; 22:135-139.
10. Furlan JC, Fang J, Silver FL. Acute ischemic stroke and abnormal blood hemoglobin concentration. *Acta Neurol. Scand.* 2015.

11. Kellert L, Kloss M, Pezzini A. Anemia in young patients with ischaemic stroke. *European journal of neurology: The official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2015; 22:948-953.
12. Sacco RL , Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:2064-2089
13. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, İnme Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları* No: 72, 1993; 2:9-10.
14. Arsava M. Beyin Damar Hastalıkları ve Demans. *Ulusal Hastalık Yükü Çalışması Sonuçları ve Çözümleri* 2017;9.
15. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology* 2015;45(3): 161-76.
16. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation* 2018;137(12): e67- e492
17. Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA, et al. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology* 2015;45(3):190-202
18. Feigin VL, Norrving B, George MG, Foltz JL, Roth GA, Mensah GA. Prevention of stroke: a strategic global imperative. *Nat Rev Neurol* 2016;12(9):501-12.
19. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics* 2011;8(3):319-29.
20. Guzik A, Bushnell C. Stroke epidemiology and risk factor management. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. *Cerebrovascular Disease* 2017;23:15-39.

21. Sealy-Jefferson S, Wing JJ, Sanchez BN, Brown DL, Meurer WJ, Smith MA, et al. Age- and ethnic-specific sex differences in stroke risk. *Gend Med* 2012;9:121-8.
22. Howard VJ, Kleindorfer DO, Judd SE, McClure LA, Safford MM, Rhodes JD, et al. Disparities in stroke incidence contributing to disparities in stroke mortality. *Ann Neurol* 2011;69:619-27.
23. Howard G, Kissela BM, Kleindorfer DO, McClure LA, Soliman EZ, Judd SE, et al. Differences in the role of black race and stroke risk factors for first vs. recurrent stroke. *Neurology* 2016;86:637-42.
24. Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep* 2012;14(4): 300-6.
25. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS; et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2016 update 2016: a report from the American Heart Association. *Circulation* .2015;133:e38-e360
26. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res* 2017;120(3):472-95.
27. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTER-STROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376(9735):112-23.
28. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;388(10046):761-75.
29. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 2016;15(9):913-24.
30. John Perl II, Stephen D. Samples. Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, Vol 4, No 2, 115- 21.



31. Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, et al. Relative risk for stroke by age, sex and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. *Stroke*. 2009;40:2319-2326.
32. White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MS, Rundek T, Wright CB, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation* 2005;111:1327-31.
33. Glasser SP, Judd S, Basile J, Lackland D, Halanych J, Cushman M, et al. Prehypertension, racial prevalence and its association with risk factors: Analysis of the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Am J Hypertens* 2011;24(2): 194-9.
34. Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35(1):212-27.
35. Seshadri S, Beiser A, Pikula A, et al. Parental occurrence of stroke and risk of stroke in their children: the Framingham study. *Circulation*. 2010;121:1304-1312
36. Alloubani A, Saleh A, Abdelhafiz I. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke. *Diabetes Metab Syndr* 2018;S1871-4021(18):30025.
37. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-1252
38. Kuklina EV, Tong X, George MG, Bansil P. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective. *Expert Rev Neurother* 2012;12(2):199-208.
39. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
40. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957-67.
41. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435-43.
42. Perkovic V, Rodgers A. Redefining blood-pressure targets: SPRINT starts the marathon. *N Engl J Med* 2015;373:2175-8.

43. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2017.
44. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
45. Iadecola C, Yaffe K, Biller j; et al. Impact of hypertension on cognitive function. A scientific statement from America Heart Association. *Hypertension* 2016;68:000-000. DOI:10.1161/HYP.0000000000000053
46. Tun NN, Arunagirinathan G, Munshi SK, Pappachan JM. Diabetes mellitus and stroke: A clinical update. *World J Diabetes* 2017;8(6): 235-48.
47. Shou J, Zhou L, Zhu S, Zhang X. Diabetes is an independent risk factor for stroke recurrence in stroke patients: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:1961-8.
48. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci* 2016;351(4):380-6.
49. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2012;43(5):1212-7.
50. Mijajlovic MD, Aleksic VM, Sternic NM, Mirkovic MM, Bornstein NM. Role of prediabetes in stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:259-67.
51. Lee M, Saver JL, Hong KS, Song S, Chang KH, Ovbiagele B. Effect of prediabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2012; 344:e3564.
52. Peters SA, Singhathe Y, Mackay D, Huxley RR, Woodward M. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016; 248:123-31.

53. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT Jr, Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke* 2007;38:2718-2725
54. Lee JS, Chang PY, Zhang Y, Kizer JR, Best LG, Howard BV. Triglyceride and HDL-C dyslipidemia and risks of coronary heart disease and ischemic stroke by glycemic dysregulation status: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2017;40:529-37.
55. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2003;34:623-31.
56. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 2007;68:556-62.
57. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, et al. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2009;40: 382-8.
58. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909
59. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for primary prevention of stroke. A Statement for healthcare professionals from the American Heart Association /American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:3754-3832
60. Manson JE, Bassuk SS. Biomarkers of cardiovascular disease risk in women. *Metabolism* 2015;64(3 Suppl 1):S33-9.
61. Dong H, Chen W, Wang X, Pi F, Wu Y, Pang S, et al. Apolipoprotein A1, B levels, and their ratio and the risk of a first stroke: a meta-analysis and case-control study. *Metab Brain Dis* 2015;30(6):1319-30.
62. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:917-32.

63. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappucio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* 2010;41:e418-e426.
64. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ. Smoking Cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA*.1993;269:232-236
65. Malek AM, Cushman M, Lackland DT, Howard G, McClure LA. Secondhand smoke exposure and stroke: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Prev Med* 2015;49:e89-e97.
66. Lee PN, Forey BA. Environmental tobacco smoke exposure and risk of stroke in nonsmokers: a review with meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006;15:190-201.
67. Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke. *J Public Health (Oxf)* 2011;33:496-502.
68. Lin MP, Ovbiagele B, Markovic D, Towfighi A. Association of secondhand smoke with stroke outcomes. *Stroke* 2016;47:2828-35.
69. TC Sağlık Bakanlığı. Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi. Ankara, 2. basım; 2014. p.1-6.
70. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438):937-52.
71. Kuklina EV, Tong X, George MG, Bansil P. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective. *Expert Rev Neurother* 2012;12(2):199-208.
72. Booth FW, Lees SJ. Fundamental questions about genes, inactivity, and chronic diseases. *Physiol Genomics*. 2007;28:146-157
73. McDonnell MN, Hillier SL, Judd SE, Yuan Y, Hooker SP, Howard VJ. Association between television viewing time and risk of incident stroke in a general population: Results from the REGARDS study. *Prev Med* 2016;87:1-5.

74. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Dietary potassium intake and risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Stroke* 2011;42(10):2746-50.
75. Oesch L, Tatlisumak T, Arnold M, Sarikaya H. Obesity paradox in stroke Myth or reality? A systematic review. *PLoS One* 2017;12(3): e0171334.
76. Nishida C, Ko GT, Kumanyika S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(1): 2-5.
77. Zhong CK, Zhong XY, Xu T, Zhang YH. Measures of Abdominal Adiposity and Risk of Stroke: A Dose-Response Meta-analysis of Prospective Studies. *Biomed Environ Sci* 2016;29(1):12-23.
78. Kokubo Y. Traditional risk factor management for stroke: a never-ending challenge for health behaviors of diet and physical activity. *Curr Opin Neurol* 2012;25(1):11-7.
79. Kaluza J, Wolk A, Larsson SC. Red meat consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Stroke* 2012;43(10): 2556-60.
80. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, Pan A, Warnakula S, Chowdhury S, et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e6698.
81. Wang ZM, Zhao D, Nie ZL, Zhao H, Zhou B, Gao W, et al. Flavonol intake and stroke risk: a meta-analysis of cohort studies. *Nutrition* 2014;30(5):518-23.
82. Alexander DD, Miller PE, Vargas AJ, Weed DL, Cohen SS. Meta-analysis of egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke. *J Am Coll Nutr* 2016;35(8):704-16.
83. Shen L, Song LG, Ma H, Jin CN, Wang JA, Xiang MX. Tea consumption and risk of stroke: A dose response meta-analysis of prospective studies. *J Zhejiang Univ Sci B* 2012;13(8):652-62.

84. Bernstein AM, de Koning L, Flint AJ, Rexrode KM, Willett WC. Soda consumption and the risk of stroke in men and women. *Am J Clin Nutr* 2012;95(5):1190-9.
85. Martinez-Gonzalez MA, Dominguez LJ, Delgado-Rodriguez M. Olive oil consumption and risk of CHD and/or stroke: a meta-analysis of case-control, cohort and intervention studies. *Br J Nutr* 2014;112:248-59.
86. Ceornodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries. *Stroke Res Treat* 2017;2017:8593207.
87. Hayden DT, Hannon N, Callaly E, Ni Chroinin D, Horgan G, Kyne L, et al. Rates and determinants of 5-year outcomes after atrial fibrillation-related stroke: a population study. *Stroke* 2015;46:3488-93.
88. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case control study. *Lancet* 2016;388(10046):761-75.
89. Penado S, Cano M, Acha O, Hernandez JL, Riancho JA. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. *Am J Med* 2003;114:206-10.
90. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014;174:107-14.
91. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* 2009;158:629-36.
92. Flint AC, Banki NM, Ren X, Rao VA, Go AS. Detection of paroxysmal atrial fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry. *Stroke* 2012;43:2788-90.
93. Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, Okin PM, Furie KL. Cryptogenic Stroke: Research and Practice. *Circ Res* 2017;120(3):527-40.
94. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic stroke. *Circ Res* 2017;120(3):514-526.

95. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA* 2011;306:1241-9.
96. Lambiase MJ, Kubzansky LD, Thurston RC. Prospective study of anxiety and incident stroke. *Stroke* 2014;45(2):438-43.
97. Henderson KM, Clark CJ, Lewis TT, Aggarwal NT, Beck T, Guo H, et al. Psychosocial distress and stroke risk in older adults. *Stroke* 2013;44:367-72.
98. Lee KK, Miller MR, Shah ASV. Air Pollution and Stroke. *J Stroke* 2018;20(1):2-11.
99. Luna JM, Moon YP, Liu KM, Spitalnik S, Paik MC, Cheung K, et al. High-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6-dominant inflammation and ischemic stroke risk: the northern Manhattan study. *Stroke* 2014;45(4):979-87.
100. Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Nontraditional Risk Factors for Ischemic Stroke: An Update. *Stroke* 2015;46(12):3571-8.
101. Elkind MS. Why now? Moving from stroke risk factors to stroke triggers. *Curr Opin Neurol* 2007;20(1):51-7.
102. Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4249.
103. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(7):1162-9.
104. Nayak-Rao S, Shenoy MP. Stroke in Patients with Chronic Kidney Disease: How do we Approach and Manage it? *Indian J Nephrol* 2017; 27(3):167-71.
105. Sandsmark DK, Messe SR, Zhang X, Roy J, Nessel L, Lee Hamm L, et al. CRIC Study Investigators. Proteinuria, but Not eGFR, Predicts Stroke Risk in Chronic Kidney Disease: Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Stroke* 2015;46(8):2075-80.

106. Lee M, Saver JL, Chang KH, Ovbiagele B. Level of albuminuria and risk of stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2010;30(5):464-9.
107. Koo DL, Nam H, Thomas RJ, Yun CH. Sleep Disturbances as a Risk Factor for Stroke. *J Stroke* 2018;20(1):12-32.
108. Sharma S, Culebras A. Sleep apnoea and stroke. *Stroke Vasc Neurol* 2016;1(4):185-91.
109. Dharmakidari S, Bhattacharya P, Chaturvedi S. Carotid Artery Stenosis: Medical Therapy, Surgery, and Stenting. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17(10):77.
110. Raman G, Moorthy D, Hadar N, et al. Management strategies for asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158:676-85.
111. Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep* 2012;14(4):300-6.
112. Carpenter AM, Singh IP, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ. Genetic risk factors for spontaneous intracerebral haemorrhage. *Nat Rev Neurol* 2016;12(1):40-9.
113. Chauhan G, Debette S. Genetic risk factors for ischemic and hemorrhagic stroke. *Curr Cardiol Rep* 2016;18(12):124.
114. Flower O, Smith M. The acute management of intracerebral hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2011;17(2):106-14.
115. Willey JZ, Moon YP, Sacco RL, Greenlee H, Diaz KM, Wright CB, et al. Physical inactivity is a strong risk factor for stroke in the oldest old: Findings from a multi-ethnic population (the Northern Manhattan Study). *Int J Stroke* 2017;12(2):197-200.
116. Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, Hou L. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013;44:1833-9.



117. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT Jr, Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke* 2007;38:2718-25.
118. Nayak-Rao S, Shenoy MP. Stroke in Patients with Chronic Kidney Disease: How do we Approach and Manage it? *Indian J Nephrol* 2017; 27(3):167-71.
119. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in a multicenter clinical trial *Stroke*.1993;24:35-41
120. Ay H, Benner T, Arsava EM, et al. Computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke. The Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38;2979-2984.
121. Amarenco P, Bogousslavsky J, Calplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: The A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27:502-508.
122. Rim TH, Han J, Choi YS, et al. Retinal artery occlusion and the risk of stroke development. Twelve-year nationwide cohort study. *Stroke*. 2016; 47:376-382
123. Demchuk AM, Meon BK, Goyal M. Comparing vessel imaging. Noncontrast computed tomography /computed tomographic angiography should be new minimum standard in acute disabling stroke. *Stroke*. 2016;47:273-281
124. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*.2014;45:2160-2236
125. Freeman WD, Aguilar MI. Stroke prevention in atrial fibrillation and other major cardiac sources of embolism. *Neurol Clin* 2008;26(4):1129-60.
126. Arboix A, Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev* 2010;6(3):150-61.
127. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic stroke. *Circulation Research* 2017;120(3):514-26.

128. Furie KL, Homma S, Kistler JP. Cardiac diseases. Eds: Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA. Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management, 4<sup>th</sup> ed, Philadelphia, Saunders 2004:747-74.
129. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370(26):2467-77.
130. Guichard JB, Nattel S. Atrial cardiomyopathy: a useful notion in cardiac disease management or a passing fad? *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(6):756-65.
131. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/ SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm* 2017;14(1):e3-e40.
132. 15-European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(5):457-507.
133. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342 (8882):1255-62.
134. Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al. Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2017;377(11):1033-42.
135. O'Carroll CB, Barrett KM. Cardioembolic Stroke. *Continuum (Minneapolis)* 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):111-32.
136. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. American heart association stroke council, council on cardiovascular and stroke nursing, council on clinical cardiology, and council on peripheral vascular disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(7):2160-236.

137. Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al. Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2017;377(11):1033-42.
138. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L et al. CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 2017;377(11):1011-21.
139. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9(7):689-701.
140. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol* 2016;1(3):83-92.
141. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12(8):822-38.
142. Blanco-Rojas L, Arboix A, Canovas D, Grau-Olivares M, Oliva Morera JC, Parra O. Cognitive profile in patients with a first-ever lacunar infarct with and without silent lacunes:a comparative study. *BMC Neurol* 2013;13:203.
143. van Sloten TT, Sigurdsson S, van BuchemMA, et al. Cerebral Small Vessel Disease and Association With Higher Incidence of Depressive Symptoms in a General Elderly Population: The AGES-Reykjavik Study. *Am J Psychiatry* 2015;172(6):570-8.
144. Bath PM, Wardlaw JM. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *Int J Stroke* 2015;10(4):469-78.
145. Donnan GA, O'Malley HM, Quang L, Hurley S, Bladin PF. The capsular warning syndrome. Pathogenesis and clinical features. *Neurology*. 1993;43:957-962.

146. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982;32(8):871-6.
147. Zhu YC, Chabriat H, Godin O, et al. Distribution of white matter hyperintensity in cerebral hemorrhage and healthy aging. *J Neurol* 2012;259(3):530-6.
148. Kaffashian S, Tzourio C, Zhu YC, Mazoyer B, Debette S. Differential Effect of White-Matter Lesions and Covert Brain Infarcts on the Risk of Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2016;47(7):1923-5.
149. Gutierrez J, Rundek T, Ekind MS, Sacco RL, Wright CB. Perivascular spaces are associated with atherosclerosis: an insight from the Northern Manhattan Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(9):1711-6.
150. Hurford R, Charidimou A, Fox Z, Cipolotti L, Jager R, Werring DJ. MRI-visible perivascular spaces: relationship to cognition and small vessel disease MRI markers in ischaemic stroke and TIA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(5):522-5.
151. Lau KK, Li L, Lovelock CE, et al. Clinical Correlates, Ethnic Differences, and Prognostic Implications of Perivascular Spaces in Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke. *Stroke* 2017;48(6):1470-7.
152. Charidimou A, Karayiannis C, Song TJ, et al. Brain microbleeds, anticoagulation, and hemorrhage risk: Meta-analysis in stroke patients with AF. *Neurology* 2017;89(23):2317-26.
153. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2008;70(14):1208-14.
154. Andersen SD, Skjoth F, Yavarian Y, Bach FW, Lip GY, Larsen TB. Multiple Silent Lacunes Are Associated with Recurrent Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2016;42(1-2):73-80.
155. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol* 2016;1(3):83-92.

156. Makin SD, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Clinically Confirmed Stroke With Negative Diffusion-Weighted Imaging Magnetic Resonance Imaging: Longitudinal Study of Clinical Outcomes, Stroke Recurrence, and Systematic Review. *Stroke* 2015;46(11):3142-8.
157. Investigators SPS, Benavente OR, Hart RG, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367(9):817-25.
158. Group SPSS, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382(9891):507-15.
159. Mok VC, Lam WW, Fan YH, et al. Effects of statins on the progression of cerebral White matter lesion: Post hoc analysis of the ROCAS (Regression of Cerebral Artery Stenosis) study. *J Neurol* 2009;256(5):750-7.
160. Weimar C, Kraywinkel K, Hagemeyer C, et al. Recurrent stroke after cervical artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:869-73.
161. Lovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004;350(18):1862-71.
162. Bonduel M, Hepner M, Sciuccati G, et al. Prothrombotic disorders in children with moyamoya syndrome. *Stroke* 2001;32(8):1786-92.
163. Salvarani C, Brown RD, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet* 2012;380:767-77.
164. Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. *J Neurol* 1998;245(12):766-76.
165. Coull BM, Skaff PT. Disorders of coagulation. In: Bogousslavsky J, Caplan L, eds. *Uncommon Causes of Stroke*. Cambridge: Cambridge University Press; 2001. p.86-95.
166. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev* 2013;12:1085-90

167. Adams RJ. Stroke prevention and treatment in sickle cell disease. *Arch Neurol* 2001;58(4):565-8.
168. Rolfs A, Bottcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005;366:1794-6.
169. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol* 1994;9(1):4-13.
170. Kelly PJ, Furie KL, Kistler JP, Barron M, Picard EH, Mandell R, et al. Stroke in young patients with hyperhomocysteinemia due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Neurology* 2003;60(2):275-9.
171. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;12:429-438.
172. Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, Okin PM, Furie KL. Cryptogenic Stroke: Research and Practice. *Circ Res* 2017;120(3):527-40.
173. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Shoamanesh A, Kasner SE, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for secondary stroke prevention in patients with embolic strokes of undetermined source: design of the NAVIGATE ESUS randomized trial. *Eur Stroke J*. 2016;1(3):146–54.
174. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Cronin L, Grauer C, et al. RE-SPECT ESUS: Dabigatran versus acetylsalicylic acid for stroke prevention in patients with embolic stroke of undetermined source [published online October 18, 2018]. ***Int J Stroke***.
175. Sorenson AH, Ay H. Transient ischemic attack definition. Diagnosis and risk stratification. *Neuroimaging Clin N Am* 2011;21:303-13.
176. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. AHA/ASA Scientific Statement. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2009;40:2276-93.
177. Nadarajan V, Perry RJ, Werning DJ. Transient ischemic attack: mimics and chameleons. *Pract Neurol* 2014;14:21-3.

178. Siket MS, Edlow J. Transient Ischemic Attack: An Evidence-based update. *Emergency Medicine Practice* 2013;15:1-27.
179. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel M, Benner T, Melinosky C, et al. Transient ischemic attack with infarction: a unique syndrome? *Ann Neurol* 2005;57:679-86.
180. Arsava EM, Bayrlee A, Vangel M, Rost NS, Rosand J, Furie K, et al. Severity of leukaoriosis determines clinical phenotype after brain infarction. *Neurology* 2011;77:55-61.
181. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short term prognosis after emergency department diagnosis of transient ischemic attack. *JAMA* 2000;284:2901-6.
182. Edlow JA. Managing patients with transient ischemic attack. *Ann Emerg Med* 2018;71(3):409-15.
183. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, et al. Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in UK. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv,ix-x,1-182.
184. Coutts SB, Simon JE, Eliasziw M, Sohn CH, Hill MD, Barber PA, et al. Triggering transient ischemic attack and minor stroke in patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005;57:848-54.
185. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2014;30(10):1114-30.
186. Amerenco P, Lavalley PC, Labreuche J, Albers GW, Bornstein NM, Canhao P, et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med* 2016;37:1533-42.
187. Bhatt A, Jani V. The ABCD and ABCD2 Scores and the Risk of Stroke following a TIA: A Narrative Review. *ISRN Neurol* 2011;2011:518621.
188. Kiyohara T, Kamouchi M, Kumai Y, Ninomiya T, Hata J, Yoshimura S, et al. ABCD3 and ABCD3-I scores are superior to ABCD2 score in the prediction of short and long term risks of stroke after transient ischemic attack. *Stroke* 2014;45:418-25.

189. Gomez CR, Schneck MJ, Biler J. Recent advances in the management of transient ischemic attacks (version 1;referees:2 approved) F1000Research 2017;6(F1000Faculty Rev):1893 (doi:10.12688/f1000research.12358.1).
190. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuck AM, Buchen MM, FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised control pilot study. *Lancet Neurol* 2007;6:961-9.
191. Wang Y, Pan Y, Zhao X, Li H, Wang D, Johnston SC, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial: One year outcomes. *Circulation* 2015;132:40-6.
192. TARDIS Trial Investigators. Safety and efficacy of intensive vs guideline antiplatelet therapy in high risk patients with recent ischemic stroke or transient ischemic attack: rationale and design of Tripple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischemic Stroke (TARDIS) trial. *Int J Stroke* 2015;10:1159-65.
193. Bum Joon Kim, Sun U. Kwon, Joung-Ho Park, Yong-Jae Kim, Keun-Sik Hong, Lawrence K.S. Wong, Sungwook Yu, Yang-Ha Hwang, Ji Sung Lee, Juneyoung Lee, Jong-Ho Rha, Sung Hyuk Heo, Seong Hwan Ahn, Woo-Keun Seo, Jong-Moo Park, Ju-Hun Lee, Jee-Hyun Kwon, Sung-Il Sohn, Jin-Man Jung, Jose C. Navarro, Hahn Young Kim, Eung-Gyu Kim, Seongheon Kim, Jae-Kwan Cha, Man-Seok Park, Hyo Suk Nam, Dong-Wha Kang, and on behalf of the PICASSO Investigators 20 Dec2019 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.023855> *Stroke*. 2020;51:931–93
194. Amerenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, et al. Efficacy and safety of tigacrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomized double-blind placebo controlled study. *Lancet Neurol* 2017;16:301-10.
195. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
196. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. AHA/ASA Guideline. Executive Summary: Guidelines for prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236.



197. Derdyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, et al. Aggressive medical Treatment with our without stenting in high risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): The final results of randomised trial. *Lancet* 2014;383:333-41.
198. Keman WN, Viscoli CM, Funie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gormen M, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Eng J Med* 2016;374:1321-31.
199. Fonarow GC, Saver JL, Smith EE, et al. Relationship of national institutes of health stroke scale to 30-day mortality in medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *Journal of the American Heart Association* 2012;1(1):42-50.
200. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* 2003;34(1):71-6.
201. Furie KL, Jayaraman MV. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2018.
202. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36(10):2110-5.
203. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44(3): 870-947.
204. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Çaplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21 st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44(7): 2064-89.
205. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:457-507.

206. Özdemir AÖ, Nazhel B, Arsava EM, Şirin H, Güngör L, Topcuoğlu MA, Giray S, Öztürk Ş, Asil T, Arlier Z. Akut İskemik İnme Tanı ve Tedavi Rehberi (Versiyon 1.0) T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası: 1152 Ankara-2020; 19-3.
207. Olvert A. Berkhemer, Puck S.S. Fransen, Debbie Beumer, Lucie A. van den Berg, Hester F. Lingsma.ü, Albert J. Yoo, Wouter J. Schonewille, Jan Albert Vos, Paul J. Nederkoorn, Marieke J.H. Wermer, Marianne A.A. van Walderveen, Julie Staals, et al. for the MR CLEAN Investigator January 1, 2015 N Engl J Med 2015; 372:11-20 DOI: 10.1056/NEJMoa1411587
208. Bruce C.V. Campbell, Peter J. Mitchell, Timothy J. Kleinig, Helen M. Dewey, Leonid Churilov, Nawaf Yassi, Bernard Yan, Richard J. Dowling, Mark W. Parsons, Thomas J. Oxley, Teddy Y. Wu, Mark Brooks, et al. for the EXTEND-IA Investigators N Engl J Med 2015; 372:1009-1018DOI: 10.1056/NEJMoa1414792
209. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Eng J Med 2015;372:1019-1030
210. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. N Eng J Med 2015;372:2285-2295
211. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:2285-2295
212. Raul G. Nogueira, Ashutosh P. Jadhav, Diogo C. Haussen, Alain Bonafe, Ronald F. Budzik, Parita Bhuvu, Dileep R. Yavagal, Marc Ribo, Christophe Cognard, Ricardo A. Hanel, Cathy A. Sila, Ameer E. Hassan, et al.for the DAWN Trial Investigators N Engl J Med 2018; 378:11-21 DOI: 10.1056/NEJMoa1706442
213. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A guideline for health care professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Stroke 2018; 49: e1-34.
214. Gregory W. Albers, Michael P. Marks, Stephanie Kemp, Soren Christensen, Jenny P. Tsai, Santiago Ortega-Gutierrez, Ryan A. McTaggart, Michel T. Torbey, May Kim-Tenser, Thabele Leslie-Mazwi, Amrou Sarraj,Scott E. Kasner, et al.for the DEFUSE 3 Investigators N Engl J Med 2018; 378:708-718 DOI: 10.1056/NEJMoa1713973

215. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A Guideline for Health-care Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44(3): 870-947
216. Nogueira RG, Schwamm LH, Buonanno FS, et al. Low-pressure balloon angioplasty with adjuvant pharmacological therapy in patients with acute ischemic stroke caused by intracranial arterial occlusions. *Neuroradiology* 2008; 50: 331-40.
217. Nakano S, Iseda T, Yoneyama T, et al. Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion: an alternative option to intraarterial thrombolysis. *Stroke* 2002; 33: 2872-6.
218. Wada R, Aviv RI, Fox AJ, et al. CT angiography 'Spot Sign' predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2007;38:1257-1262
219. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activator factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2005;352:777-785
220. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomized pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:391-99
221. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013;368:2355-65
222. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005;365:387-397
223. Wang WZ, Jiang B, Liu HM, et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracranial hemorrhage. Results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke*. 2009;4:11-16
224. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;105(3):312-7

225. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M, et al. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*. 2008;117(2):163–8.
226. Mohindra R, Mishra U, Mathew R, et al. Red Cell Distribution Width (RDW) Index as a Predictor of Severity of Acute Ischemic Stroke: A Correlation Study Published online 2019 Dec 1. doi: 10.22114/ajem.v0i0.257
227. Lima FO, Furie KL, Silva GS, Lev MH, Camargo EC, Singhal AB, Harris GJ, Halpern EF, Koroshetz WJ, Smith WS, Yoo AJ, Nogueira RG: The pattern of leptomeningeal collaterals on CT angiography is a strong predictor of long-term functional outcome in stroke patients with large vessel intracranial occlusion. *Stroke*. 2010 Oct; 41(10):2316-22
228. Leonardi-Bee J, Bath PM, Philips SJ, Sandercock PA: Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33(5):1315
229. Bath PM, Woodhouse L, Scutt P, Krishnan K, Wardlaw JM, Bereczki D, Sprigg N, Berge E, Beridze M, Caso V, Chen C, Christensen H, Collins R, El Etribi A, Laska AC, Lees KR, Ozturk S, Phillips S, Pocock S, de Silva HA, Szatmari S, Utton S: Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9968):617. Epub 2014 Oct 21
230. Qinqin C, Shuyu Z, Biyang C et al. The impacts of premorbid hypertension treatment on functional outcomes of ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2016 Apr 15;363:1-4. doi: 10.1016/j.jns.2016.02.020. Epub 2016 Feb 10.
231. Thomas Brott, Mei Lu, Rashmi Kothari et al. Hypertension and Its Treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke*. 1998;29:1504–1509, 1 Aug 1998, <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.8.1504>
232. Zilong H, Chunsong Y, Ming L, Bo W: Renal dysfunction and thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis, *Medicine* (Baltimore). 2014 Dec;93(28):e286. doi: 10.1097/MD.0000000000000286

233. Werner H, Markku K, Erich B, Miroslav B, Antoni D, Donata G, Vincent L, Kennedy R. L, Zakaria M, Thomas M, Dietmar S, Rüdiger von K et al. :Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. September 25, 2008,N Engl J Med 2008; 359:1317-1329,DOI: 10.1056/NEJMoa0804656
234. Michael VM, Kennedy RL, Romesh M et al. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin,Ann Neurol. 2013 Aug;74(2):266-74. doi: 10.1002/ana.23924.
235. Ying X, Li L, Eric ES et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator, JAMA. 2012 Jun 27;307(24):2600-8. doi: 10.1001/jama.2012.6756.
236. Haris K, Bijal K M, Muhammad K A. et al: Laboratory factors associated with symptomatic hemorrhagic conversion of acute stroke after systemic thrombolysis, J Neurol Sci.2020 Dec 9;420:117265. doi: 10.1016/j.jns.2020.117265.
237. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation. 2006;114(2):119–125.
238. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA. 1994;271(11):840–844
239. Anderson DC, Kappelle LJ, Eliasziw M, Babikian VL, Pearce LA, Barnett H: Occurrence of hemispheric and retinal ischemia in atrial fibrillation compared with carotid stenosis, Stroke. 2002;33(8):1963.
240. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. Journal of the neurological sciences. 2009;277(1-2):103- 108.
241. Si-Ying S, Chang H et al. Baseline Red Blood Cell Distribution Width as a Predictor of Stroke Occurrence and Outcome: A Comprehensive Meta-Analysis of 31 Studies, Front Neurol.2019 Nov 26;10:1237. doi: 10.3389/fneur.2019.01237. eCollection 2019.

242. Eduard Z, Inna S : Red Cell Distribution Width as a Predictor of Functional Outcome in Rehabilitation of Older Stroke Patients, *Ann Geriatr Med Res.* 2020 Sep;24(3):211-217. doi: 10.4235/agmr.20.0042. Epub 2020 Sep 17.
243. João P, Sofia Alexandra M: Red cell distribution width as a predictor of 1-year survival in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis, *Thromb Res.* 2018 Apr;164:4-8. doi: 10.1016/j.thromres.2018.02.002.
244. Balta S, Demirkol S, Hatipoglu M, Ardic S, Arslan Z, Celik T. Red cell distribution width is a predictor of mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Am. J. Emerg. Med.* 2013;31(6):989-990.
245. Häggendal E, Nilsson NJ, Norbäck B. Rheological aspects of cerebral blood flow and oxygen consumption. An experimental study in dogs. *Acta Chir Scand Suppl* 1966;364:1-49
246. Thomas DJ, Marshall J, Russell RW, et al. Effect of haematocrit on cerebral blood-flow in man. *Lancet* 1977;2(8045):941-943
247. Kannel WB, Gordon T, Wolf PA, McNamara P. Hemoglobin and the risk of cerebral infarction: the Framingham Study. *Stroke* 1972; 3(04):409-420
248. Tohgi H, Yamanouchi H, Murakami M, Kameyama M. Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infarction. *Stroke* 1978;9(04):369-374
249. Lowe GD, Jaap AJ, Forbes CD. Relation of atrial fibrillation and high haematocrit to mortality in acute stroke. *Lancet* 1983;1(8328): 784-786
250. Wannamethee G, Perry IJ, Shaper AG. Haematocrit, hypertension and risk of stroke. *J Intern Med* 1994;235(02):163-168
251. Sacco S, Marini C, Olivieri L, Pistoia F, Carolei A. Contribution of hematocrit to early mortality after ischemic stroke. *Eur Neurol* 2007;58(04):233-238
252. Gotoh S, Hata J, Ninomiya T, et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease in a Japanese community: The Hisayama Study. *Atherosclerosis* 2015;242(01):199-204
253. Renling Y, Anxin W: Hematocrit and the incidence of stroke: a prospective, population-based cohort study: *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Oct 23;14:2081-2088. doi: 10.2147/TCRM.S174961. eCollection 2018

254. Wolfram D, Johannes S, Stefan DA, et al. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPiS trial, *Eur Heart J*. 2013 Jan;34(4):268-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehs340.
255. Yuan L, Kaveh H, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants, *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):970-83. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61836-X.
256. Nami K, Kazunori K, et al. Body mass index and stroke incidence in Japanese community residents: The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study, *J Epidemiol*. 2017 Jul;27(7):325-330. doi: 10.1016/j.je.2016.08.007.
257. Angela R, Natalie D, et al.: Liver Enzymes and Risk of Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, *J Stroke*. 2020 Sep;22(3):357-368. doi: 10.5853/jos.2020.00290.
258. Weikert C, Drogan D, di Giuseppe R, Fritsche A, Buijsse B, Nöthlings U, Willich SN, Berger K, Boeing H, Liver enzymes and stroke risk in middle-aged German adults. *Atherosclerosis*. 2013 Jun; 228(2):508-14.
259. Lin CY, Chang CY, Sun CH, Li TY, Chen LC, Chang ST, Wu YT. Platelet count and early outcome in patients with spontaneous cerebellar hemorrhage: a retrospective study. *PLoS One* 2015;10: e0119109
260. Ciancarelli I, De Amicis D, Di Massimo C, Pistarini C, Ciancarelli MG. Mean platelet volume during ischemic stroke is a potential pro-inflammatory biomarker in the acute phase and during neurorehabilitation not directly linked to clinical outcome. *Curr Neurovasc Res* 2016;13:177–183.
261. D’Erasmus E, Aliberti G, Celi FS, Romagnoli E, Vecci E, Mazzuoli GF. Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med* 1990;227:11–14.
262. Gokdemir MT, Karakilcik AZ, Gokdemir GS. Prognostic importance of paraoxonase, arylesterase and mean platelet volume efficiency in acute ischaemic stroke. *J Pak Med Assoc* 2017;67:1679–1683.
263. Farzaneh S , Sándor K et al. Platelet count and mean volume in acute stroke: a systematic review and meta-analysis, *Platelets*. 2020 Aug 17;31(6):731-739. doi: 10.1080/09537104.2019.1680826.





## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı

Mustafa KARABACAK

Yabancı dili

İngilizce

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Nöroloji Derneği

### II- Bilimsel Etkinlikleri

#### Makele:

1) İdyopatik Parkinson Hastalığında Yeni Bir Biyobelirteç Olan Crp/Albümin Oranı (CAO)

Kullanılabilir Mi

YEŞİM GÜZEY<sup>1</sup> ARAS , MUSTAFA KARABACAK<sup>1</sup> , DİLCAN KOTAN<sup>1</sup> , ALPER ERYILMAZ<sup>1</sup>

1 SAKARYA ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, NÖROLOJİ KLİNİĞİ

55. ULUSAL NÖROLOJİ KONGRESİ BİLDİRİ KİTABI 2019:1:301-302

#### Posterler:

1) PARKİNSONİZM VE DİSTONİ KLİNİĞİ İLE BAŞVURAN VE GEÇ TANI ALAN ADELÖSAN  
ÇAĞ EKSTRA PONTİN MİYELİNOZİS OLGUSU

YEŞİM GÜZEY ARAS<sup>1</sup> , TÜRKAN ACAR<sup>1</sup> , MUSTAFA KARABACAK<sup>1</sup> , SIDIKA SİNEM GÜL<sup>1</sup>  
, YASEMİN GÜNDÜZ<sup>2</sup>

1 SAKARYA ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ

2 SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ KLİNİĞİ

55. ULUSAL NÖROLOJİ KONGRESİ BİLDİRİ KİTABI 2019:1:112-113

2) HELLP VE PRESS SENDROMU GELİŞEN VE 36 SAAT İÇİNDE KLİNİĞİ GERİLEYEN  
HASTA

MUSTAFA KARABACAK<sup>1</sup> , ALPER ERYILMAZ<sup>1</sup> , YEŞİM GÜZEY ARAS<sup>1</sup>

1 SAKARYA ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, NÖROLOJİ KLİNİĞİ

55. ULUSAL NÖROLOJİ KONGRESİ BİLDİRİ KİTABI 2019:1:155-156

3) EPİLEPTİK NÖBET VE BAZİLLER ARTER FUZİFORM ANEVRİZMASI; NADİR BİR  
ETİYOLOJİ

ABDULKADİR TUNÇ<sup>1</sup> , YONCA ÜNLÜBAŞ<sup>1</sup> , MUSTAFA KARABACAK<sup>1</sup> , SENA BONCUK<sup>1</sup> ,  
ALPER ERYILMAZ<sup>1</sup>

1 SAKARYA ÜNİVERSİTESİ, SAKARYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, NÖROLOJİ  
KLİNİĞİ

55. ULUSAL NÖROLOJİ KONGRESİ BİLDİRİ KİTABI 2019:1:159-160

**4) BLEFAROPLASTİ OPERASYONU SONRASI TANI KONULABİLEN BİR JENERALİZE MİYASTENİ OLGUSU**

MURAT ALEMDAR<sup>1</sup> , MUSTAFA KARABACAK<sup>1</sup>

1 SAKARYA ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, NÖROLOJİ KLİNİĞİ

55. ULUSAL NÖROLOJİ KONGRESİ BİLDİRİ KİTABI 2019:1:161-162

**5) PARKİNSONİZM BULGULARI İLE BAŞVURAN VE BEYİN TM TANISI ALAN BİR OLGU SENA BONCUK<sup>1</sup> , YONCA ÜNLÜBAŞ<sup>1</sup> , MUSTAFA KARABACAK<sup>1</sup> , YEŞİM GÜZEY ARAS<sup>1</sup> , TÜRKAN ACAR<sup>1</sup>**

1 SAKARYA ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, NÖROLOJİ KLİNİĞİ

55. ULUSAL NÖROLOJİ KONGRESİ BİLDİRİ KİTABI 2019:1:171-172

**6) HaNDL Syndrome Presenting With Confusion: A Rare Case Report**

Türkan ACAR<sup>1</sup> , Bilgehan ACAR<sup>1</sup> , Mustafa KARABACAK<sup>1</sup> , Yeşim Güzey ARAS<sup>1</sup>

1 Sakarya University Training and Research Hospital

Arch Neuropsychiatry 2018. <https://doi.org/10.29399/npa.23233>